

## Convulsão Experimental com a Quetamina. Interação com Estimulantes e Depressores do Sistema Nervoso Central<sup>‡</sup>

Eugesse Cremonesi, EA<sup>¶</sup> & Ilda de Jesus Rodrigues<sup>§</sup>

Cremonesi E, Rodrigues I J – Convulsão experimental com a quetamina. Interação com estimulantes e depressores do sistema nervoso central. Rev Bras Anest 33: 1: 003 - 008, 1983

A quetamina foi estudada em camundongos e coelhos, quanto à sua ação sobre a sedação, analgesia, tono muscular, convulsão, agressividade espontânea, ataxia, reflexo de endireitamento, atividade exploradora e outros efeitos.

A intensidade desses efeitos foi estudada também com a associação dessa droga com estimulantes do sistema nervoso central (estricnina e pentetrazol) e sedativos (clonazepam e droperidol). Os resultados mostraram que a quetamina produz efeitos excitatórios no camundongo e sedativos nos coelhos, nas doses empregadas. Em camundongos a quetamina antagoniza as convulsões do pentetrazol e intensifica as da estricnina. Em coelhos inibe os efeitos de ambos os estimulantes. O clonazepam e o droperidol são capazes de inibir os efeitos excitatórios da quetamina em camundongos.

**Unitermos:** ANESTESIA: experimental; ANESTÉSICOS: peritoneal, venosa, quetamina; ANIMAL: camundongo, coelho; COMPLICAÇÕES: convulsão

**E**XISTE muita controvérsia sobre o efeito da quetamina em precipitar ou agravar convulsões epiléticas, desde que sua atividade anestésica está associada à estimulação da atividade neuronal em várias regiões do encéfalo<sup>2,3,6,7,12</sup>. Ainda existem muitas dúvidas sobre os efeitos dessa droga ao nível do sistema nervoso central<sup>3,5,7,8,10</sup>. As propriedades anticonvulsivantes ou convulsivantes em animais de laboratórios têm sido muito estudadas com resultados também controvertidos<sup>1,5,8,10,11</sup>. Dessa ma-

neira resolvemos estudar o efeito da quetamina sobre as convulsões induzidas experimentalmente por drogas diversas, bem como o efeito de drogas diversas sobre a ação estimulante da quetamina.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados nessas experiências 120 camundongos com peso homogêneo de 25 g. e 12 coelhos com peso variando de 2,5 a 4,5 kg.

#### A. Experimentos com camundongos

Foram utilizados na experiência camundongos adultos, com peso de 25 g, distribuídos em 12 grupos de 10 animais, de acordo com a Tabela I. Todas as drogas foram administradas por via intraperitoneal, no volume de 0,1 ml. Em todos os casos foram estudados os dados assinalados na Tabela II.

#### B. Experimentos com coelhos

Foram utilizados 12 coelhos adultos, com peso variando de 2,5 a 4 kg, utilizados para as mesmas experiências, com intervalos de 2 dias entre cada uma delas. Todas as drogas foram administradas nas veias marginais da orelha.

Tabela I – Distribuição dos camundongos de acordo com os grupos experimentais.

- Grupo A1: quetamina 2 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo A2: quetamina 20 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo A3: quetamina 100 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo A4: quetamina 200 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo B1: pentetrazol 25 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo B2: quetamina 100 mg. kg<sup>-1</sup> seguido pentetrazol 25 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo C1: estricnina 0,4 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo C2: quetamina 100 mg. kg<sup>-1</sup> seguido de estricnina 0,4 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo D1: clonazepam 4 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo D2: clonazepam 4 mg. kg<sup>-1</sup> seguido de quetamina 100 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo E1: droperidol 10 mg. kg<sup>-1</sup>
- Grupo E2: droperidol 10 mg. kg<sup>-1</sup> seguido de quetamina 100 mg. kg<sup>-1</sup>

<sup>‡</sup> Trabalho realizado no Laboratório Experimental da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>¶</sup> Diretora

<sup>§</sup> Preparadora

Correspondência para Eugesse Cremonesi  
Rua Joaquim Pisa, 38  
01528 São Paulo, SP

Recebido em 16 de março de 1982

Aceito para publicação em 27 de julho de 1982

© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

As experiências realizadas foram:

- A. Injeção de quetamina, na dose de 4 mg. kg<sup>-1</sup>
- B. Injeção de pentetrazol na dose de 10 mg. kg<sup>-1</sup>
- C. Injeção de quetamina 4 mg. kg<sup>-1</sup> seguida de pentetrazol, na dose de 10 mg. kg<sup>-1</sup>.
- D. Injeção de estriçnina na dose de 0,2 mg kg<sup>-1</sup>
- E. Injeção de quetamina 4 mg. kg<sup>-1</sup> seguida de estriçnina na dose de 0,2 mg. kg<sup>-1</sup>

## RESULTADOS

Os resultados podem ser observados nas Tabelas III, IV, V, VI e VII. Por essas tabelas observa-se que a quetamina, isoladamente determina fenômenos excitatórios, porém

não convulsão em camundongos e sedação em coelhos. Quando associado a agentes convulsivantes que atuam ao nível do tronco encefálico, como o pentotrazol, é capaz de antagonizar as convulsões dessa droga em camundongos. Pelo contrário ela intensifica as convulsões induzidas pela estriçnina aumentando o número de óbitos e a intensidade das convulsões, nos camundongos.

Drogas sedativas como o clonazepan e droperidol são capazes de inibir os efeitos excitatórios da quetamina.

Em coelhos, a quetamina, na dose de 4 mg. kg<sup>-1</sup> não determina efeitos excitatórios. Quando associada ao pentetrazol e à estriçnina dá inibição das convulsões dessas drogas. A associação do pentetrazol à quetamina determinou aumento da intensidade e duração da sedação desta droga, conforme pode ser visto na Tabela VII.

Tabela II – Dados observados nos animais de todos os grupos

Sedação:	Atividade espontânea normal ( → ). Atividade espontânea reduzida, ( ↓ ). Atividade espontânea ausente – . Atividade espontânea aumentada ( . ↑ ↑ ).
Analgesia (picada na pata)	Ausente → . Presente mas pouco intensa ↑ . Analgesia intensa ↑ ↑ . Analgesia completa ↑ ↑ ↑
Tono Muscular:	Normal → . Reduzido parcialmente ↓ . Reduzido totalmente ↓ ↓ . Aumentado discretamente ↑ . Aumentado intensamente ↑ ↑ .
Convulsão: (n.º de animais)	Ausente → . Presente tônica ↑ . Presente tônico-clônica ↑ ↑ . Muito intensa ↑ ↑ ↑ .
Agressividade Espontânea	Ausente → . Aumenta discretamente ↑ . Muito aumentada ↑ ↑ . Turbulência ↑ ↑ ↑ .
Ataxia: (no andar)	Ausente → . Discreta ↑ . Moderada ↑ ↑ . Muito intensa ↑ ↑ ↑ .
Reflexo de Endireitamento:	Presente → . Diminuindo discretamente ↓ . Diminuindo moderadamente ↓ ↓ . Abolido ↓ ↓ ↓ .
Atividade Exploradora:	Abolida ↓ . Normal → . Aumentada discretamente ↑ . Exagerada ↑ ↑ .
Outros: (n.º de animais)	Óbito. Movimentos ou atitudes atípicas.

Tabela III – Efeitos da quetamina isoladamente, por via peritoneal em camundongos, nas doses de 2 mg. kg<sup>-1</sup> (Grupo A<sub>1</sub>), 20 mg. kg<sup>-1</sup> (Grupo A<sub>2</sub>), 100 mg. kg<sup>-1</sup> (Grupo A<sub>3</sub>) e 200 mg. kg<sup>-1</sup> (Grupo A<sub>4</sub>)

Efeitos	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	A <sub>4</sub>
Sedação	→	→	↑↑	↑↑
Analgesia	→	→	→	→
Tono Muscular	→	↑	↑↑	↑↑
Convulsão	→	→	→	↑↑↑(10)
Agressividade	→	→	↑↑	↑↑↑
Ataxia	→	↑	↑↑	↑↑↑
Reflexo de Endireitamento	→	→	↓	↓
Atividade Exploradora	→	↑↑	↑↑	↑↑
Óbito	(0)	(0)	(0)	(10)
Outros	-	Vocalização; movimento de esfregar e lambar as patas		

Tabela IV – Efeitos isolados da quetamina (Grupo A<sub>3</sub>), cardiazol, (Grupo B<sub>1</sub>), estrieni-na (Grupo C<sub>1</sub>), Clonazepan (Grupo D<sub>1</sub>) e Droperidol (Grupo E<sub>1</sub>) sobre camundongos

Efeitos	A <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	D <sub>1</sub>	E <sub>1</sub>
Sedação	↑↑	↑↑	↑↑	↓	→
Analgesia	→	→	→	→	→
Tono Muscular	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓
Convulsão	(0) →	(10) ↑↑↑	(3) ↑	(0) →	(0) →
Agressividade	↑↑	→	→	→	→
Ataxia	↑↑	↑	↑	↑	↑↑↑
Reflexo de endireitamento	↓	?	?	↓	↑↑↑
Atividade Exploradora	↑↑	?	?	↓ →	→ ↓
Óbito	(0)	(10)	(3)	(0)	(0)
Outros	Vocali-zação. Es-frega e lambe as patas	?	Após 20 minutos sonolência.		

Tabela V – Efeitos da quetamina isoladamente (Grupo A<sub>3</sub>) e da interação da quetamina (100 mg. kg<sup>-1</sup>) administrada previamente ao pentetrazol (Grupo B<sub>2</sub>) e estriçina (Grupo C<sub>2</sub>) e sucessivamente ao clonazepam (Grupo D<sub>2</sub>) e droperidol (Grupo E<sub>2</sub>).

Efeitos	A <sub>3</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>2</sub>	E <sub>2</sub>
Sedação	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Analgesia	→	→	→	→	→
Tono Muscular	↑↑	↑	↓	↓↓	↑
Convulsão	(0) →	(0) →	(10) ↑↑↑	(0) →	(0) →
Agressividade	↑↑	→	→	↑↑↑	→
Ataxia	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Reflexo de endireitamento	↓	→	→	↓↓↓	→
Atividade exploradora	↑↑	?	?	↓	↓
Óbito	(0)	(0)	(10)	(0)	(1)
Outros	Vocalização, esfrega e lambe as patas.	Vocalização. Esfrega e lambe as patas	Vocalização. Esfrega as patas Convulsão muito prolongada	Tremores Vocalizados.	Sono agitado.

## DISCUSSÃO

Os efeitos da quetamina isoladamente são controversos e variáveis com a espécie de animal. No camundongo predominam os efeitos excitantes<sup>4</sup> o que foi comprovado no trabalho, mesmo com doses pequenas da droga. No coelho, a sedação é regra.

Os efeitos excitatórios observados nos camundongos, como salivação, lambadura de patas, movimentação excessiva e aumento da atividade exploradora podem estar relacionadas com estimulação do sistema límbico<sup>6,10</sup>. Outros fenômenos como movimentos lentos de cabeça, opistótono, catalepsia, que não foram observados com tanta intensidade, podem ser decorrentes de excitação do sistema extrapiramidal, de acordo com Miyosaka, Domino<sup>9,10</sup>.

A excitação que ocorre em doses elevadas, chegou a determinar óbito em camundongos, (na dose de 200 mg. kg<sup>-1</sup>). Isso está em desacordo com outros. A A como Mc Carthy e col, que acreditam que a droga sempre dá excitação nessa espécie. Em coelhos Authier e col<sup>1</sup>, observaram que a dose de 35 mg. kg<sup>-1</sup> determina hipertonia muscular e opistótono e utilizam mesmo para estudarem o efei-

to de sua interação com drogas sedativas. No entanto, em teste piloto, verificamos mortalidade de 100% de animais com essa dose. Dessa maneira, selecionamos uma dose bem menor, que já dá sedação e foi suficiente para antagonizar convulsões induzidas por drogas estimulantes de mecanismos de ação diversos, como o pentetrazol (ação troncular) e estriçina (ação medular). No camundongo os fatos foram diferentes. Os efeitos da estriçina foram estimulados e os do pentetrazol antagonizados. Essa redução das convulsões e da mortalidade com o pentetrazol foi também observada em camundongos por Mc Carthy<sup>7</sup> e em pintos por Reder e col<sup>11</sup>.

Em nenhuma das espécies ocorreu analgesia encontrada no homem. Talvez a analgesia clínica decorra de mecanismos relacionados com ações no sistema límbico, uma vez que foi observado não ocorrer inibição de potenciais evocados por estímulos dolorosos e sensoriais, mostrando, talvez, a integridade das vias sensitivas primárias<sup>4,5,6,7,8,9</sup>.

A inibição da hiperatividade motora, em camundongos, pelo droperidol e principalmente pelo clonazepam não foram descritas ainda. Na espécie humana, o droperidol e

os diazepínicos são empregados para reduzir os efeitos psicotomiméticos da quetamina com resultados contróvertidos. O clonazepam não foi descrito, mas em estudos clínicos de epilepsia focal humana, observamos ser a quetamina capaz de bloquear as convulsões espontâneas e

abolir, por certo tempo, um estado de mau epilético. Porém os seus efeitos psicotomiméticos ocorrem, mesmo em pacientes recebendo previamente altas doses de clonazepam.

Tabela VI – Efeitos da quetamina (Grupo A) do pentetrazol (Grupo B) e da estriçnina (Grupo C) isoladamente e em associação (Grupo D e E), sobre coelhos.

Efeitos	A	B	C	D	E
Sedação	↓	→	→	↓	↓
Convulsão	→	(10) ↑↑↑	↑↑↑(10)	↑ (1)	↑ (1)
Ataxia	↑↑			↑	↑
Tono Muscular	↑	↑↑	↑↑	↑	↑
Reflexo de Indireitamento	↓↓		↓↓ ↓↓ →	↓↓ →	↓↓ →
Atividade Exploradora	↓ →	↓ →	↓ →	↓	↓ →
Óbito	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)
Duração do Efeito	de 5 min a 8 min e 10 seg	menor que 60 segundos	3 a 10 min.	6 a 14 min.	menos de 2 min.
Outros	Opistotono e hipextensão das patas dianteiras discretos. Taquipnéia, vocalização quando estavam acordando	Convulsão tônico-clônica típica, com exaustão pós-convulsiva	Convulsão generalizada, tônica e tônico-clônica, com hiperreflexia e exaustão.	Ficam mais calmos sem taquipnéia. Opistotono e hipextensão muito discretos.	Houve convulsão tônica em 2 animais, muito discreta e desencadeada por estímulos. Hiperreflexia presente
Analgesia	→	→	→	→	→
Agressividade	→	→	→	→	→

Tabela VII – Duração (em minutos) da sedação induzida em coelhos pela quetamina, isoladamente (A) e associada ao pentetrazol (B).

DURAÇÃO DA SEDAÇÃO EM MINUTOS			
N.º	A	B	DIFERENÇA
1	6 minutos	7 minutos	1 minuto
2	5 minutos	6 minutos	1 minuto
3	5' 20"	11 minutos	5' 40"
4	8' 31"	14 minutos	5' 29"
5	4' 38"	11 minutos	6' 32"
6	8' 10"	11 minutos	2' 50"
MÉDIA	6' 17"	10 minutos	3' 48"

Cremonesi E, Rodrigues I J – Experimental seizures with ketamine. Interactions central nervous system stimulants and depressors. *Rev Bras Anest* 33: 1: 003 - 008, 1983

**Experimental ketamine induced seizures: interaction with central nervous system stimulants and depressors.**

Ketamine was studied, in mice and rabbits, regarding its action on sedation, analgesia, muscle tone, convulsions, spontaneous rage, ataxia, righting reflex, exploratory activity and other effects.

Those effects were also studied when ketamine was associated with central nervous system stimulants (strychnine, pentetrazol) and depressors (clonazepam, droperidol). The results show that (in the dosages employed) ketamine produces excitatory effects in mice and sedative effects in rabbits. In mice ketamine antagonizes the pentetrazol induced seizures and intensifies the seizures induced by strychnine, while in rabbits ketamine inhibits the seizures induced by both drugs.

Clonazepam and droperidol are capable of inhibiting the excitatory effects of ketamine.

**Key - Words:** ANESTHESIA: experimental; ANESTHETICS: peritoneal, intravenous, ketamine; ANIMAL: mice, rabbits; COMPLICATIONS: seizures

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Authier L, Lindon A, Chapedus R, Bany P P – Ketamine induced calaleptic effects in the rabbit: potentation and antagonism. *Canad. Anesth. Soc. J.* 19: 445 - 452, 1972.
2. Bennett D R, Madsen J A, Jordan W S, Wiser W C – Ketamine Anesthesia in man damaged epileptics. *Neurology* 23: 449 - 460, 1973.
3. Celesia G G, Chen R S, Bamforth B J – Effects os ketamine on epilepsy. *Neurology* 25: 169 - 172, 1975.
4. Chen G, Enser C R, Bohner B – The neuropharmacology of 2-(0-chlorophenyl) 2 methyl amino hexanone hydrochloride - *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152: 229 - 332, 1966.
5. Kayama Y, Iwana K – The E E G evoked potenciales and simple unity activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology* 36: 316 - 328, 1972.
6. Mac Lean D O, Delgado J M R – Electrical and chemical stimulation of frontotemporal fastion of limbic system in the awaking animal. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 5: 91 - 200, 1953.
7. Mc Carthy D A, Chen G, Kaump H, Enser C – General Anesthetic and other pharmacological properties of 2-(0-chlorophenyl)-2methyl-amino cyclohexanone H C (CI-581) – *J. New Drugs* 5: 21 - 33, 1965.
8. Mori K, Kawamata M, Mitami H – A Neurophysiologic study of ketamine anesthesia in the cat. *Anesthesiology* 36: 316 - 383, 1971.
9. Myosaka M, Domino E F – Neuronal mechanism of ketamine - induced anesthesia. *Int. J. Neuropharmacol.* 7: 557 - 573, 1968.
10. Ogudrik, Hacher D, Nelson S, Goto H, Arakawa K, Sanson F – Interaction of ketamine, Psychoactive drugs on C N S regional glicose use. *Anesthesiology* 55: 1282, 1981.
11. Reder B S, Trapp L D, Trotman K C – Ketamine Suppression of chemically induced convulsions in two-day-old white leghorn cockerel. *Anesth, Analg* 59: 406 - 409, 1980.
12. Winters W D – Epilepsy or anesthesia with ketamine. *Anesthesiology* 36: 309 - 312, 1972.