

1226

ESTUDO "IN VITRO" DAS AÇÕES DA KETAMINA EM ÚTEROS GRÁVIDOS DE VÁRIAS ESPÉCIES ANIMAIS (*)

PROF. DANILO FREIRE DUARTE, E.A. (**)

DR. JOSÉ GILBERTO AUCELIO (***)

DR. JOÃO BATISTA CALIXTO (****)

Os efeitos da ketamina sobre fragmentos de úteros grávidos de ratas, camundongas, cadelas e humano foram estudados "in vitro" após tônus inicial com ocitocina. Somente doses elevadas desta substância, capazes de produzirem efeitos anestésico local, promoveram relaxamento de fragmentos de útero de cadelas e de útero humano, enquanto que, com doses 100 vezes menores, foi observado significativa diminuição do tônus em fragmentos de útero de roedores.

A ketamina se mostrou menos eficiente que a isuprenalina para induzir o relaxamento de úteros de ratas, além de não ter revelado atividade adrenérgica beta.

Foram propostos dois mecanismos para explicar as ações da ketamina sobre úteros grávidos.

1 — Aquele que seria acionado por pequenas doses e, ao que tudo indica estaria presente em úteros de roedores e ausente em úteros de cadelas e de mulheres, uma vez que nestas duas espécies, somente doses elevadas induzem relaxamento. O fato de a teofilina potenciar tais efeitos sugere que este mecanismo envolve a participação do AMP — cíclico.

2 — Aquele que se manifesta somente com doses elevadas e que seria análogo aos das drogas que promovem anestesia local.

AP4663

O emprego clínico da ketamina foi iniciado por Corsen e Domino em 1966 (5), embora o seu uso rotineiro em Anestesiologia somente tenha se consubstanciado nesta década.

(*) Trabalho premiado em 1.º lugar no Prêmio Parke-Davis-SBA 78/79.

(**) Livre-Docente, Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Processos Diagnósticos e Terapêuticos Complementares da UFSC.

(***) Doutor em Ciência, Prof. Visitante da Disciplina de Farmacologia do Departamento de Patologia da UFSC.

(****) Mestre em Ciências, Prof. Assistente da Disciplina de Farmacologia do Departamento de Patologia da UFSC.

Trata-se de uma substância derivada da fenciclidina que produz inconsciência e analgesia quando injetada por via endovenosa ou intramuscular (20). As duas maiores desvantagens apontadas quando da utilização desta substância em clínica anestesiológica são as respostas circulatórias e o aparecimento de sonhos ou alucinações no pós-operatório imediato.

Apesar destes inconvenientes a ketamina vem sendo utilizada com freqüência crescente em analgesia e anestesia obstétrica. O primeiro relato do emprego desta droga em anestesia obstétrica foi feito por Chodoff (4) administrando dose não superior a 1 mg/kg sob a forma de infusão venosa. Os resultados obtidos foram promissores tendo em vista a ausência de efeitos expressivos sobre a contratilidade uterina e as condições do feto ao nascer. Contudo, os resultados apresentados em trabalhos posteriores nem sempre foram concordantes. Muitos autores, baseados no "índice de Apgar" avaliado no 1.º e no 5.º minuto de vida (22,1,15), ou em dados de gasometria fetal (11) concordam que o emprego da ketamina não se reflete desfavoravelmente sobre a vitalidade do feto desde que não sejam administradas doses elevadas. Janeczko et al. (14) constataram índice de Apgar inferior a 6 em cerca de 30% dos recém-nascidos quando a dose de ketamina administrada situava-se em torno de 2 mg/kg, enquanto que menos de 10% dos recém-nascidos apresentavam este índice se a dose de ketamina era reduzida em dois terços. Araújo et al. (2) observaram índice de Apgar inferior a 7 em 26 e 8% dos recém-nascidos no 1.º minuto de vida, respectivamente, quando da administração de 50 mg de ketamina por via venosa ou intra-muscular em 100 parturientes que se encontravam no período expulsivo do trabalho de parto.

Embora a ketamina atravessasse facilmente a barreira placentária (11), não é improvável que os efeitos desta droga, sobre a dinâmica uterina, exerça, por este mecanismo, alguma influência sobre as condições do feto ao nascer.

Os efeitos da ketamina sobre a contratilidade do útero têm sido analisados e os resultados são discordantes (15,6,16). Na espécie humana além da impressão clínica de que a dinâmica uterina não é modificada de modo marcante (22,4), já foi constatado através de estudos "in vivo" que há um aumento da contratilidade do útero mesmo quando pequenas doses são administradas (12,13). Com o emprego de doses maiores há um aumento mais acentuado das contrações a par de uma elevação do tono basal (13).

Em busca de um maior esclarecimento sobre os efeitos da ketamina no útero grávido durante o trabalho de parto ou

nas suas proximidades imediatas e sobre o possível mecanismo de ação desta droga na fibra muscular uterina foi decidido a realizar um estudo "in vitro" utilizando fragmentos isolados de útero de quatro espécies animais, incluindo fragmentos de útero humano.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais. Os animais de pequeno porte tais como ratos e camundongos albinos, foram criados em biotério próprio à temperatura de 24°C com períodos de 14 horas de escuro e 10 horas de luz. As fêmeas foram acasaladas em gaiolas próprias, mantidas com o macho por um período de 5 dias e, posteriormente, transferidas para gaiolas-maternidades onde foram mantidas até o momento do parto, sob as mesmas condições ambientais.

Os úteros de cadelas foram obtidos de animais sem raça definida, também nos últimos dias da gravidez e os fragmentos de úteros humanos foram cedidos por uma maternidade local, sendo obtidos sempre de gestantes submetidas à 1ª ou 2ª operação cesariana. Os fragmentos retirados durante a cirurgia eram mantidos a 4°C em líquido nutritivo saturado de oxigênio até o momento da experiência.

Isolamento e Montagem dos Fragmentos Uterinos. Os animais de pequeno porte (ratos e camundongos) foram sacrificados por inalação prolongada de vapores de éter etílico. Aberta a parede abdominal, foram isolados os 2 cornos uterinos que após eliminação dos filhotes foram colocados em placa de Petri contendo líquido nutritivo.

Para o estudo "in vitro" foi utilizada cuba de vidro de 10 ml de capacidade, com dupla parede. No compartimento interno colocava-se o órgão e no externo circulava água aquecida a 37°C, impulsionada por uma unidade de circulação que alimentava simultaneamente 4 dessas cubas.

A solução nutritiva contida em frasco de Mariotte, entrava pela parte superior das cubas depois de pré-aquecida em serpentina mantida também a 37°C, pela mesma unidade de circulação.

Uma haste de vidro terminada em S, introduzida no compartimento interno, servia ao mesmo tempo para fixar o órgão e para oxigenar a solução nutritiva com uma mistura de 95% de oxigênio e 5% de CO₂ para a espécie humana e com ar ambiental para as demais espécies. A solução nutritiva era mantida em pH de 7,4.

A extremidade livre do músculo era presa a uma alavanca isotônica de inscrição frontal, com tensão de 0,5 g para

útero de camundongos e 1 g para as demais espécies e com ampliação final de 6 vezes. Os registros eram feitos em papel enfumaçado movido por quimógrafo Palmer.

Para a espécie humana foi utilizada a solução nutritiva descrita por Naftalin et al. (18) com a seguinte composição (mM):

NaCl	120,0
KCl	5,0
CaCl ₂ .2H ₂ O	22,5
MgSO ₄ .7H ₂ O	1,2
NaHCO ₃	25,0
NaH ₂ PO ₄	1,3
Glicose	11,1

Para as outras espécies foi utilizada a mesma solução, apenas com redução de 1/3 na concentração do íon cálcio.

Após a montagem da preparação, trocava-se o líquido nutritivo e aguardava-se 30 minutos antes do ensaio farmacológico.

Curva doses-efeito. Foi utilizada a técnica cumulativa descrita por van Rossum (23) para obtenção de curvas dose-efeito. Em geral 5 curvas da mesma droga eram realizadas em cada experimento, servindo assim cada preparação como seu próprio controle. Deste modo procurava-se eliminar o erro eventual resultante do efeito do éter utilizado para o sacrifício dos animais, sobre o tono da musculatura uterina.

O tono inicial era obtido com dose de 10⁻³ unidades internacionais (UI) de ocitocina. A preparação era deixada em repouso durante alguns minutos com o objetivo de estabilizá-la e a seguir iniciava-se a curva dose-efeito de relaxamento para os diversos agonistas. A concentração molar das drogas empregadas era aumentada em proporção geométrica de razão 2,2. A cada nova dose adicionada, sem trocar o líquido nutritivo, observava-se a resposta do órgão até que o efeito máximo fosse atingido. Interrompia-se então o registro, lavava-se a preparação várias vezes e aguardava-se 30 minutos até a obtenção de nova curva dose-efeito.

A resposta obtida após a administração das diversas concentrações molares de isuprenalina, ketamina e lidocaína, calculadas como porcentagem da contração máxima produzida pela ocitocina a 10⁻³ unidades internacionais, foram levadas em ordenadas a um gráfico, tendo em abscissas os logaritmos das concentrações molares correspondentes e a partir desses gráficos foram determinadas as doses efetivas DE₅₀.

Nas experiências onde se adicionou ketamina ou lidocaína na presença de teofilina a $10^{-4}M$, esta droga era acrescida ao líquido nutritivo com 30 minutos de antecedência. Após esse período, sem lavar a preparação, realizava-se nova curva dose-efeito para ambas as drogas.

Drogas. Foram empregadas as seguintes drogas: Isuprenalina (isoproterenol cloridrato, Sigma Chemical Company); Cloridrato de Ketamina (sal, Parke Davis); Propanolol (cloridrato, Sigma Chemical Company), Ocitonina (syntocinon, Sandoz); Teofilina (cloridrato) e Lidocaína (cloridrato).

Para todas elas, com exceção da ocitocina, foram feitas soluções estoques na concentração de $10^{-1}M$. As soluções eram mantidas no congelador por um período máximo de 8 dias. Os estoques de isuprenalina eram feitos em HCl 0,01 N e diluídos no momento da experiência em solução de cloreto de sódio contendo $50 \mu g/ml$ de ácido ascórbico. Em relação às demais drogas, tanto a solução estoque como a diluição foram preparadas em água destilada.

Análise estatística. A partir dos dados obtidos nas diversas experiências, foram determinados as médias e os erros padrões para cada dose administrada. As DE_{50} foram calculadas em cada experiência a partir das curvas dose-efeito e os limites de confiança foram calculados de acordo com Fleming et al. (10) ($P < 0,05$). As diferenças entre as DE_{50} médias foram analisadas pelo teste "t" de Student.

RESULTADOS

Estudos comparativo dos efeitos da ketamina em úteros grávidos de 4 diferentes espécies animais, inclusive a humana.

As curvas de relaxamento obtidas com ketamina em úteros grávidos de ratas, de camundongos, de cadelas e fragmentos de útero humano, após obtenção do tono inicial com ocitocina, estão apresentadas na fig. 1 e, como pode ser visto, as respostas diferem, de modo marcante, segundo a espécie animal. Nas duas espécies de roedores observa-se um efeito relaxante já com doses relativamente baixas de ketamina (10^{-5} - $10^{-4}M$). Entretanto nas espécies canina e humana, tais efeitos só são evidenciados a partir de doses altas de ketamina ($10^{-3}M$).

Estudos mais aprofundados, onde se compara os efeitos da ketamina com aqueles observados para a isuprenalina e lidocaína, bem como a capacidade da teofilina (inibidor da fosfodiesterase) influenciar as respostas da ketamina, foram realizados principalmente em úteros grávidos de ratas pelo

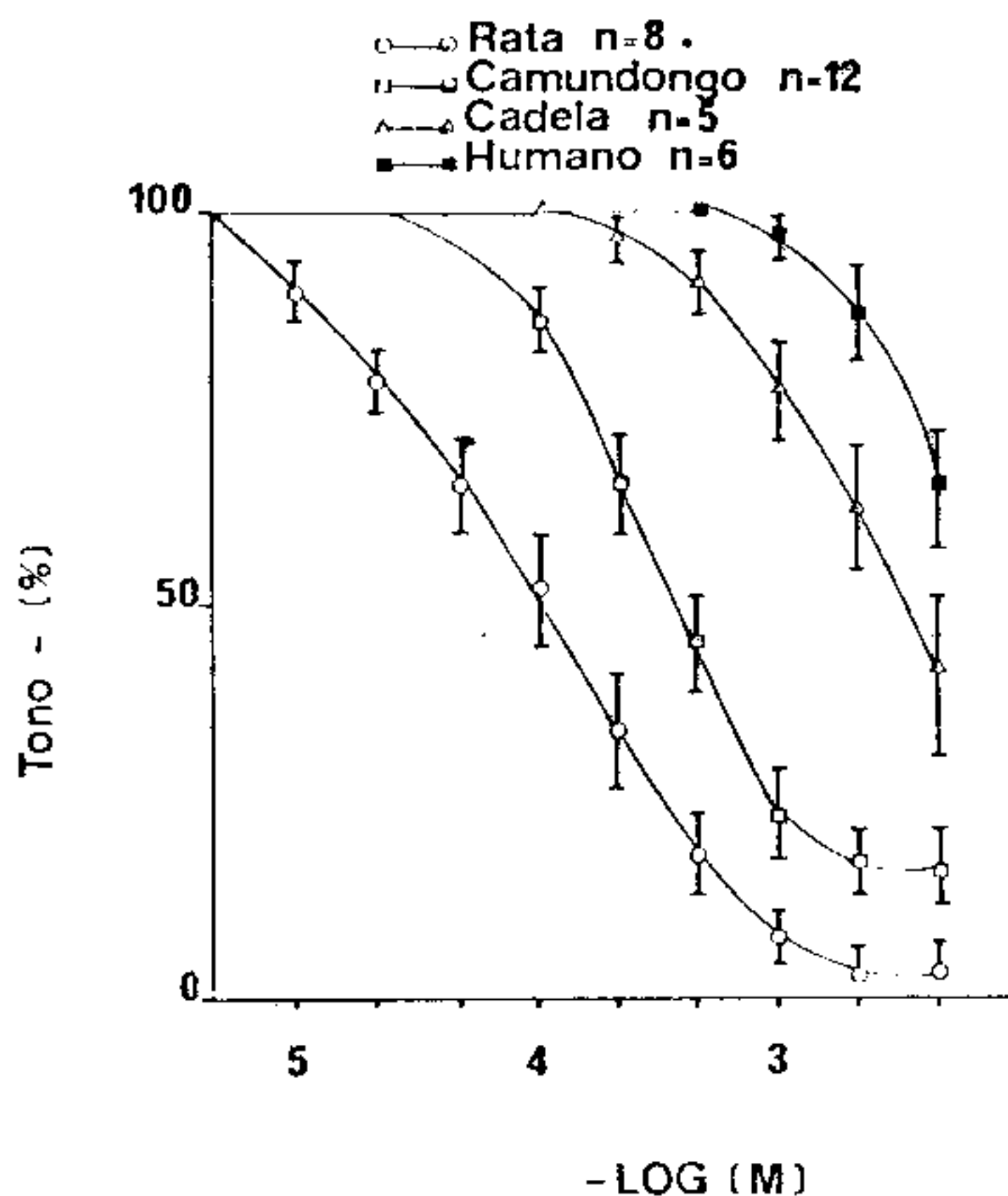


FIGURA 1

Curvas dose-efeito de relaxamento obtidas pelo método cumulativo para a ketamina em úteros grávidos de várias espécies animais após o tônus inicial com ocitocina (10-3UI). Abcissas: Concentração molar da droga em escala logarítmica. Ordenadas: Porcentagem de tônus. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

de vários trabalhos relacionados com o efeito de drogas sobre a contratilidade uterina terem sido realizados nesta espécie animal.

Estudo comparativo dos efeitos da ketamina e da isuprenalina em úteros grávidos de ratas e camundongas.

Nas figuras 2 e 3 estão apresentados os registros isotônicos realizados em úteros grávidos de ratas e camundongas, após a obtenção do tônus inicial com ocitocina (10^{-3} UI) e posterior adição de doses cumulativas de ketamina ou isuprenalina na presença ou não de propanolol. A ketamina induziu relaxamento em ambas as preparações embora a isuprenalina tenha se revelado cerca de 3 milhões de vezes mais potente (tabela 1). Por outro lado, os efeitos da ketamina não foram influenciados pelo propanolol (fig. 4 A e B) que, na dose de 10^{-6} M, inibiu cerca de 80% das respostas da isuprenalina (fig. 5 A e B). Como pode ser observado na tabela 2 as DE_{50} obtidas com a ketamina na presença de propanolol não diferem significativamente das do controle, nos dois tipos de preparações.

TABELA I

EFEITO COMPARATIVO DAS RESPOSTAS DA ISUPRENALINA E KETAMINA PARA INDUZIR RELAXAMENTO EM ÚTEROS GRAVIDOS DE RATAS E CAMUNDONGAS

Espécie animal	Droga	DE ₅₀ ^a (M)	n
Rata	Ketamina	$\times 10^{-13}$ 1,86(1,25 — 2,58)	6
	Isuprenalina	$\times 10^{-5}$ 5,62(2,51 — 10,73)	8
Camundonga	Ketamina	$\times 10^{-13}$ 1,47(1,12 — 1,95)	8
	Isuprenalina	$\times 10^{-4}$ 2,88(2,13 — 3,89)	12

a — Concentração da droga que produz 50% de relaxamento, intervalo de confiança (P < 0,05).

n — N.º de animais utilizados.

Diferenças entre os efeitos da ketamina e lidocaína em úteros grávidos de ratas.

As curvas de relaxamento apresentadas na fig. 6 mostram que o efeito produzido por doses cumulativas de ketamina segue padrão diferente daquele obtido com doses equimolares de lidocaína. Enquanto se observou uma relação dose-efeito para todas as doses de ketamina empregadas, somente as doses mais altas de lidocaína produziram efeito relaxante significativo.

Efeito da teofilina sobre as respostas da ketamina e lidocaína em útero de ratas.

As curvas dose-efeito cumulativas (fig. 7 A e B) obtidas com doses equimolares de ketamina e lidocaína na presença ou não de teofilina (10^{-4} M) mostram que este inibidor da fosfodiesterase influencia, de modo marcante, os efeitos da ketamina. Os dados relacionados na tabela 3 permitem comparar as diferenças entre as DE₅₀ nos dois casos e mostram que a curva de ketamina, obtida na presença de teofilina, sofreu um deslocamento para esquerda de cerca de 181 vezes. O deslocamento observado em relação à lidocaína é comparativamente muito pequeno da ordem de 3,64 vezes

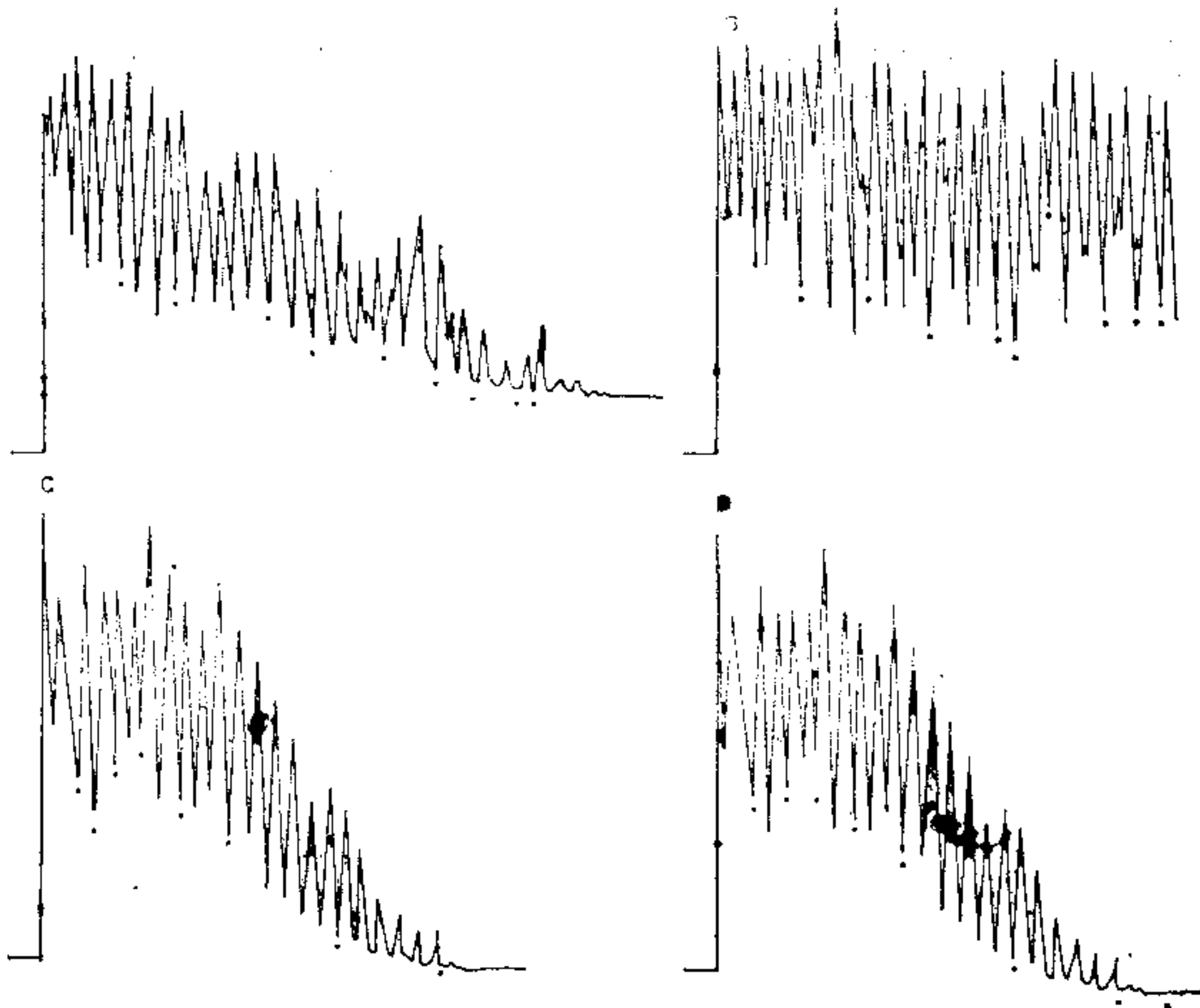


FIGURA 2

Esquema representativo das curvas de relaxamento dose-efeito obtidas pelo método cumulativo em útero de rata após tono inicial com ocitocina (10^{-3} UI). Os pontos indicam o local de aplicação da droga, iniciando com 10^{-13} e 10^{-5} M respectivamente para a isuprenalina e ketamina, aumentando em razão constante de 2,2 a cada nova dose administrada.

a — Isuprenalina b — Isuprenalina + Propanolol c — Ketamina
d — Ketamina + Propanolol.

DISCUSSÃO

Os resultados mostram que a propriedade da ketamina de relaxar fragmentos isolados de úteros grávidos após a obtenção do tono inicial com ocitocina diferiu de modo marcante nas espécies animais estudadas. Somente doses elevadas desta substância, da ordem de 10^{-3} M, promoveram o relaxamento de fragmentos de útero de cadela e de útero humano enquanto que com doses 100 vezes menores foi observado uma significativa diminuição do tono em fragmento de útero de roedores.

Não há registro na literatura especializada, que tenha chegado ao nosso conhecimento, de estudos realizados sobre os efeitos da ketamina em úteros de cadelas. No que concer-

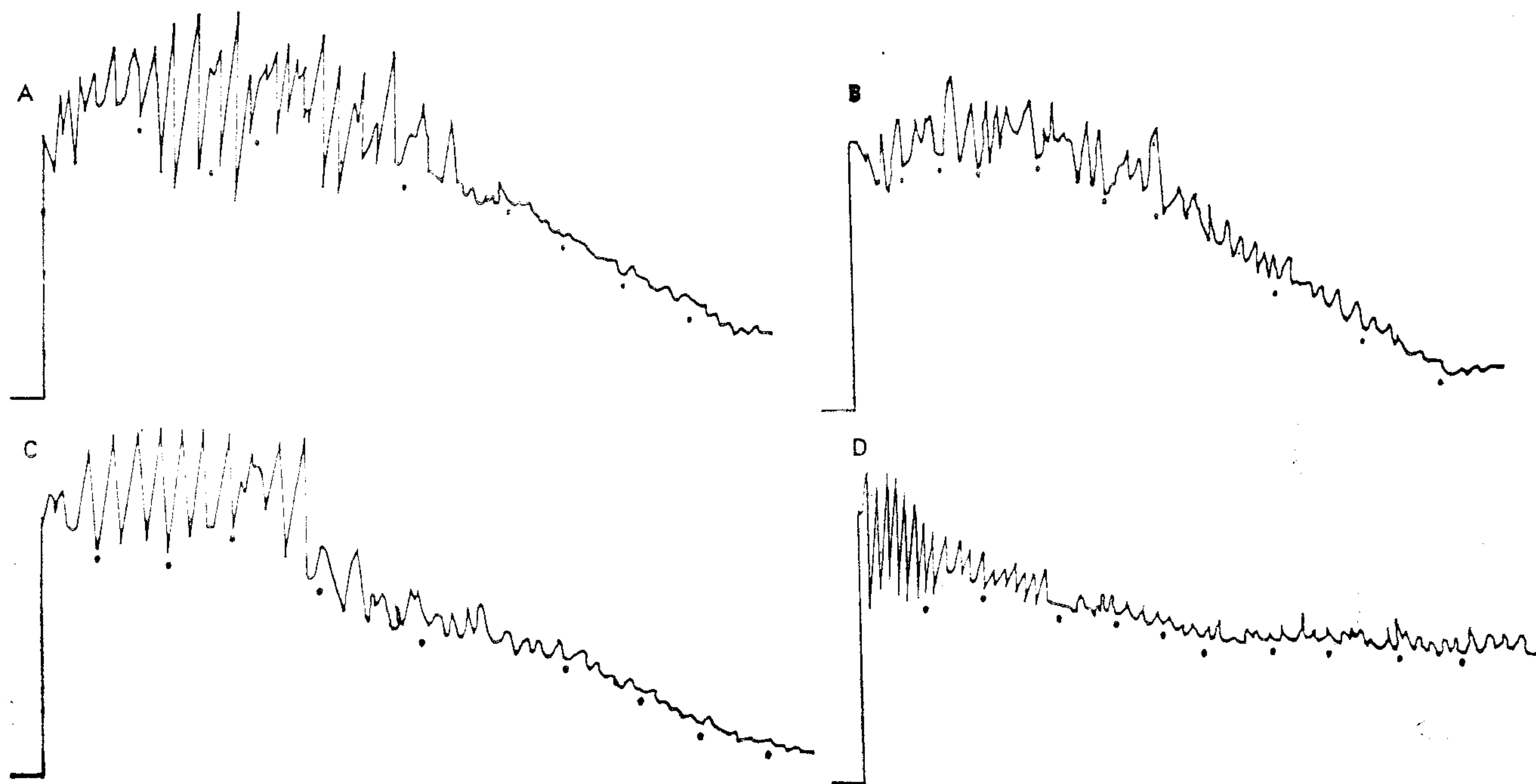


FIGURA 3

Esquema representativo das curvas de relaxamento dose-efeito obtidas pelo método cumulativo em útero isolado de camundonga após tono inicial com ocitocina (10^{-3} UI). Os pontos indicam o local de aplicação da droga, iniciando com 10^{-13} e 10^{-5} M respectivamente para a insuprenalina ketamina, aumentando em razão constante de 2,2 a cada nova dose administrada.

a — Ketamina b — Ketamina + Propanolol c — Isuprenalina d — Isuprenalina + Propanolol.

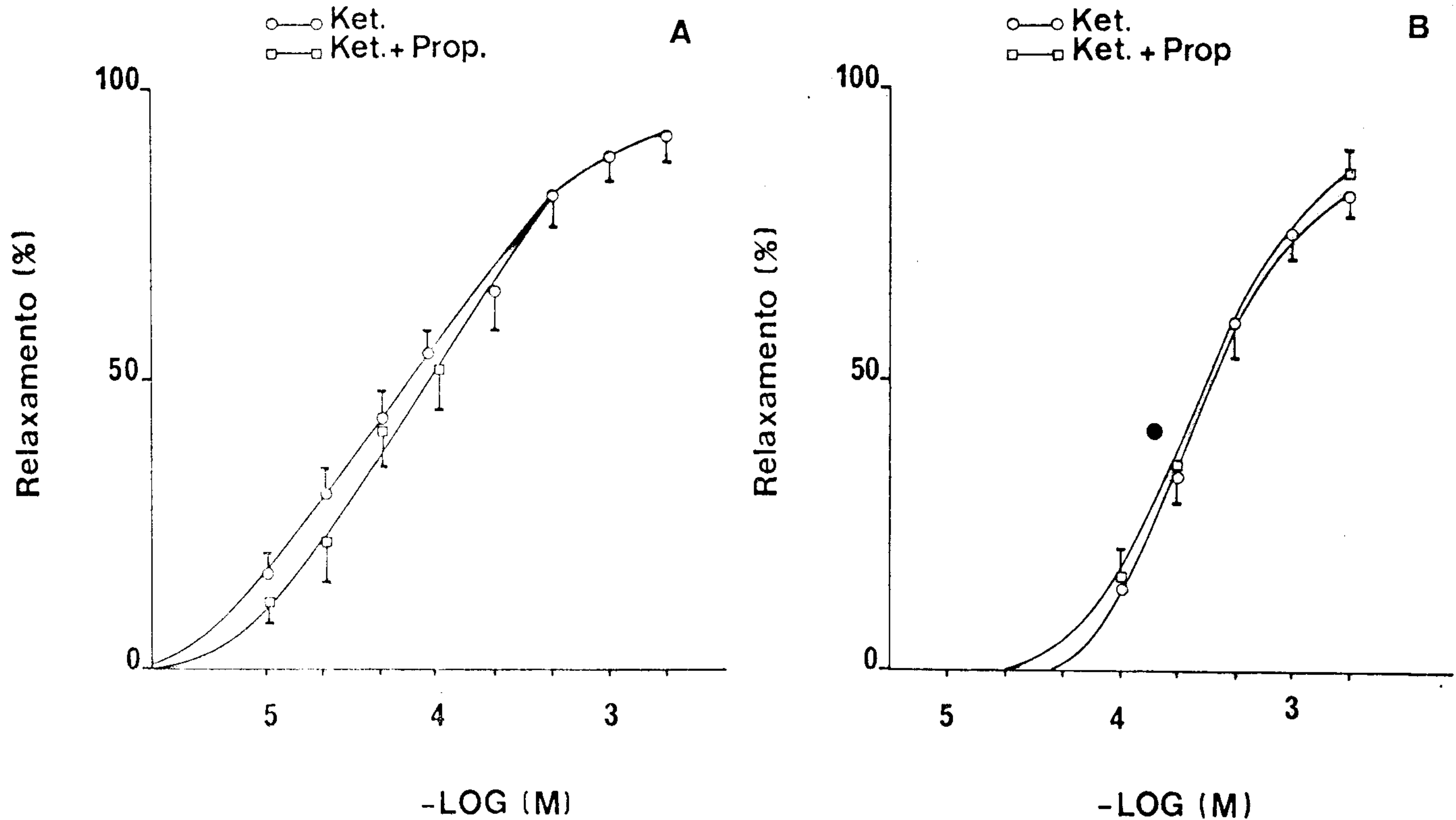


FIGURA 4

Curvas de relaxamento obtidas pelo método cumulativo para a ketamina após tono inicial com ocitocina (10^{-3} UI) na presença ou não de propanolol (10^{-6} M) em úteros de ratas (A) ou camundongas (B). Abscissas: Concentração molar da droga em escala logarítmica. Ordenadas: Porcentagem de relaxamento. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

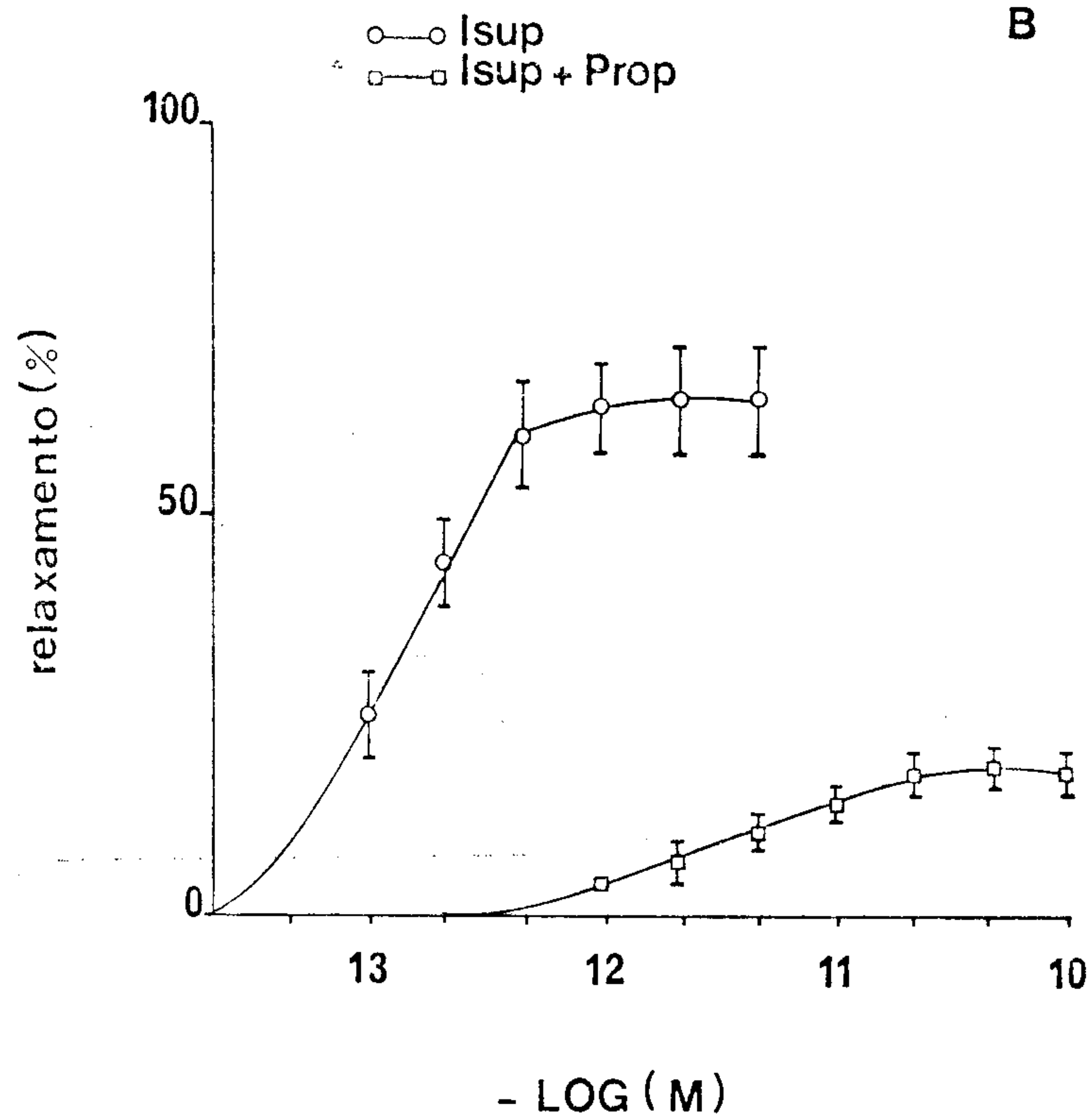
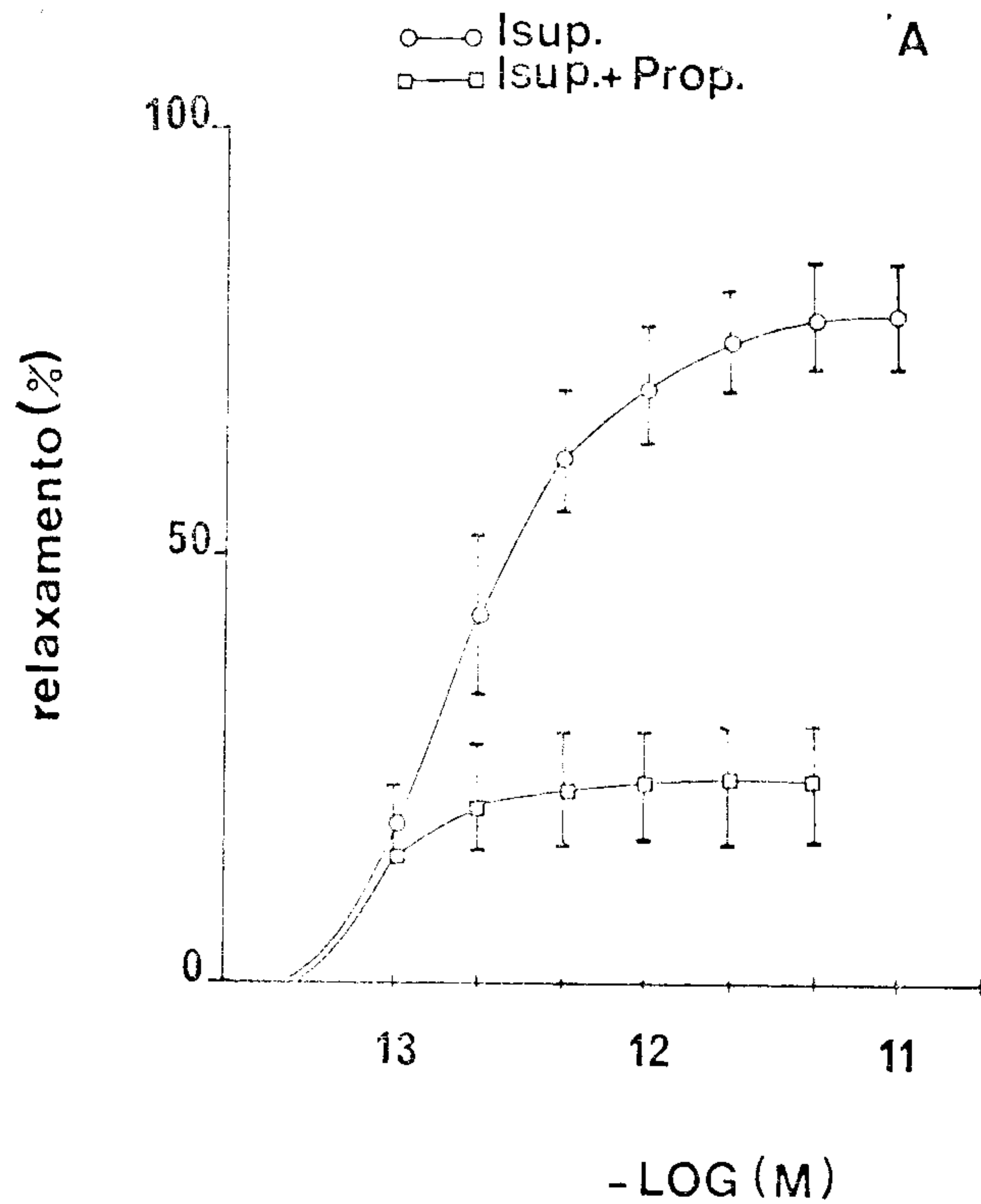


FIGURA 5

Curvas de relaxamento obtidas pelo método cumulativo para a isuprenalina após tono inicial com ocitocina na presença ou não de propanolol ($10^{-6}M$) em útero de ratas (A) ou camundongas grávidas (B). Abscissas: Concentração molar da droga em escala logarítmica. Ordenadas: Porcentagem de relaxamento. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

ne a espécie humana, já foi avaliado ⁽¹²⁾ a dinâmica uterina em pacientes submetidos à histerotomias entre a 8a. e a 19a. semanas da gravidez, tendo sido constatado aumento do tono, da frequência e da intensidade das contrações, além de ter sido observado relação dose-efeito. Os resultados do presente trabalho não mostraram alterações substanciais, exceto

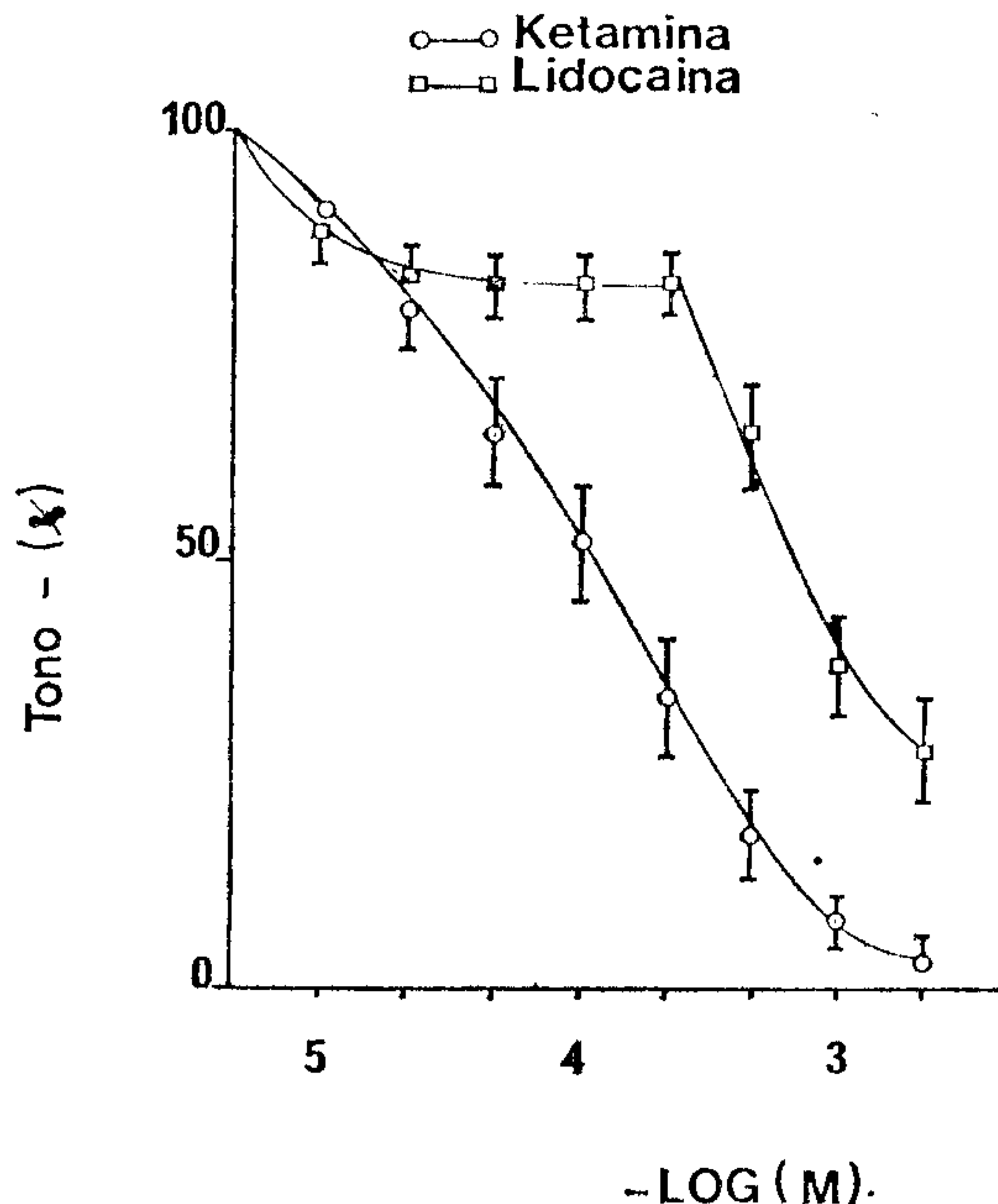


FIGURA 6

Curvas de relaxamento obtidas pelo método cumulativo para a ketamina e lidocaina em úteros isolados de ratas grávidas após tono inicial provocado pela administração de ocitocina 10-3UI. Abcissas: Concentração molar da droga em escala logarítmica. Ordenadas: Porcentagem do tono. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

em doses nas quais já se observa ação anestésica local. Deve ser considerado que, além de metodologias diferentes, os dados apresentados por Galloon et al. ⁽¹²⁾ resultaram de estudos realizados até o 5.º semestre da gravidez e não podem ser extrapolados sem reservas para o término da gestação.

O efeito depressor da ketamina sobre a musculatura uterina de rata já havia sido demonstrado no período de estre ⁽¹⁶⁾ e no 6.º dia de gravidez ⁽⁶⁾. Entretanto, os resultados do presente trabalho divergem das observações de Javalekar et al. ⁽¹⁵⁾ que registraram um aumento da amplitude e da frequência das contrações de úteros grávidos isolados de ca-

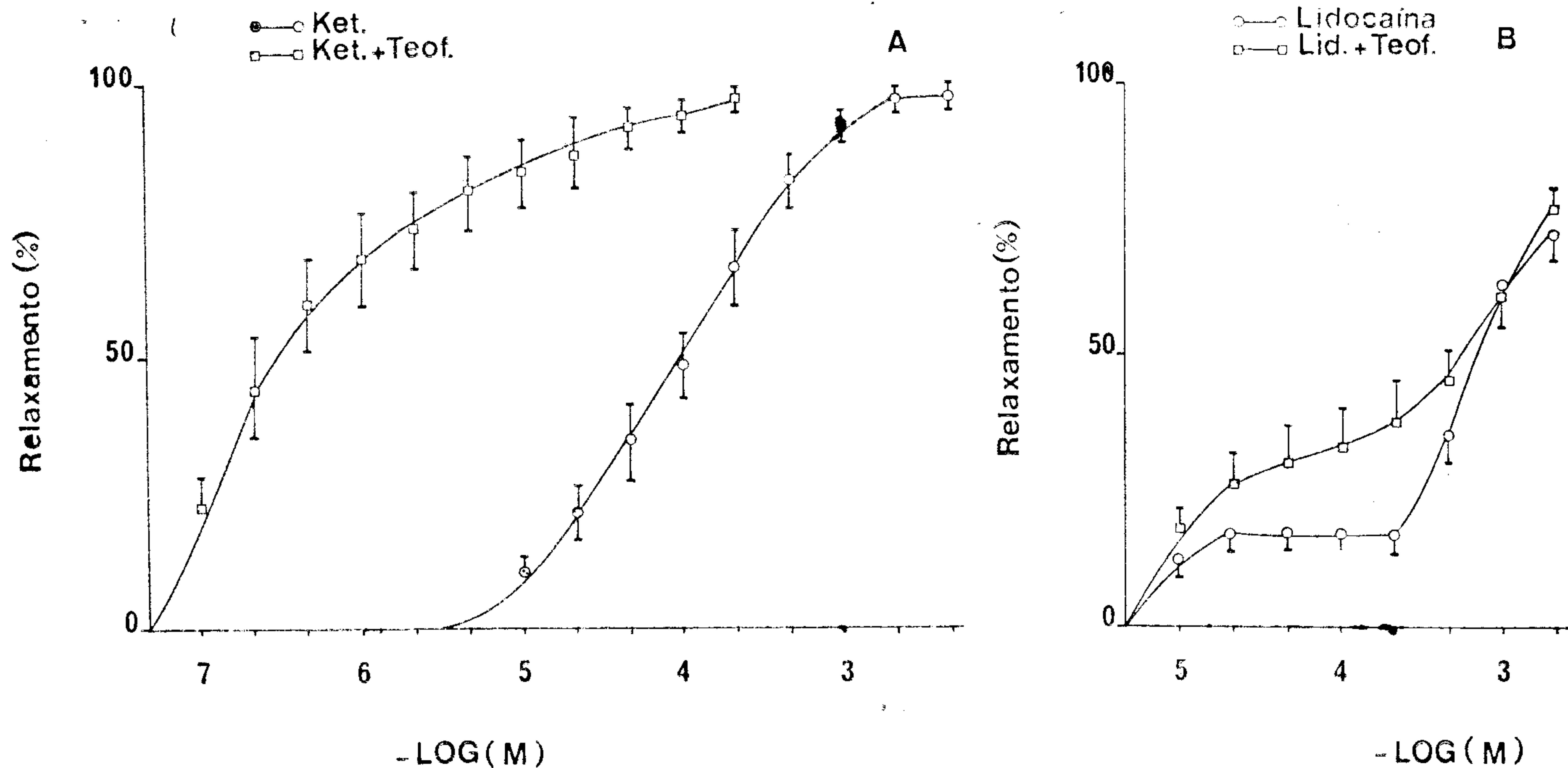


FIGURA 7

Curvas de relaxamento obtidas pelo método cumulativo para a ketamina (A) ou lidocaína (B) em úteros isolados de ratas grávidas após tono inicial pela ocitocina (10-3UI) na presença ou não de teofilaína (10-4M). Abcissas e Ordenadas o mesmo que a figura 4. As barras verticais representam os erros padrões das médias.

TABELA II
VARIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DE ÚTEROS GRÁVIDOS DE RATAS E
CAMUNDONGAS A KETAMINA, NA PRESENÇA OU NÃO DO PROPANOLOL
(10-6M)

Espécie	Substância	DE ₅₀ ^a	Descolamento N.º de vezes)	n
Rata	Ketamina	× 10 ⁻⁵ 5,62(2,94 — 10,74)	—	8
	Ketamina + Propanolol	× 10 ⁻⁵ 1,58(3,60 — 15,95)	1,34	8
Camundonga	Ketamina	× 10 ⁻⁴ 2,88(2,13 — 3,89)	—	12
	Ketamina + Propanolol	× 10 ⁻⁴ 3,16(2,06 — 4,83)	1,09	8

a — Concentração da droga que produz 50% de relaxamento, intervalo de confiança (P < 0,05).

n — N.º de animais utilizados.

TABELA III
EFEITO COMPARATIVO DAS AÇÕES DA KETAMINA E LIDOCAÍNA PARA
INDUZIR O RELAXAMENTO DE ÚTEROS ISOLADOS DE RATAS, NA PRESENÇA
OU NÃO DE TEOFILINA (10-4M)

Substância	DE ₅₀ ^a (M)	Deslocamento (N.º de vezes)	n
Ketamina	× 10 ⁻⁵ 9,54(8,92 — 10,21)	—	9
Ketamina + Teofilina (10-4)	× 10 ⁻⁷ 5,24(2,05 — 1,34)	181,97	9
Lidocaína	× 10 ⁻⁴ 4,89(3,26 — 7,35)	—	11
Lidocaína + Teofilina	× 10 ⁻⁴ 1,34(0,32 — 5,51)	3,64	7

a — Concentração da droga que produz 50% de relaxamento, intervalo de confiança (P < 0,05).

* — Estatisticamente significante (P < 0,05)

n — N.º de animais utilizados.

mundongas. Por outro lado, se considerarmos as diferenças de condições experimentais, os resultados aparentemente contraditórios poderiam sugerir que a droga em questão possa atuar através de mais de um mecanismo de ação na dependência do estado hormonal e do tono inicial.

Com bases nos dados obtidos em roedores, a ketamina revelou-se cerca de 3 milhões de vezes menos potente que a isoprenalina no que concerne a capacidade de promover relaxamento uterino. O propranolol não modifica estes efeitos da droga em questão, ficando assim demonstrado que a ação da ketamina não é exercida por ativação de receptores adrenérgicos beta. A ausência de atividade adrenérgica beta em útero de ratas já havia sido assinalada anteriormente (15). Tendo em vista que a ketamina exerce uma ação anestésica local, na dependência da dose utilizada, esta possibilidade deveria ser afastada como a responsável pela ação depressora sobre a musculatura uterina de roedores (7,8,9). A comparação dos efeitos da ketamina com os da lidocaína, em útero de rata, descartam esta hipótese, pois, enquanto somente doses elevadas equimolares de lidocaína produziram relaxamento significativo, observou-se uma nítida relação dose-efeito para todas as doses de ketamina que foram utilizadas. Experimentos nos quais as duas substâncias foram adicionadas ao líquido nutritivo após teofilina, mostraram que este inibidor da fosfodiesterase somente potenciou de modo marcante os efeitos da ketamina, deslocando expressivamente a curva dose-efeito para a esquerda. Assim sendo, os efeitos obtidos com a ketamina pelo menos nas doses de 10^{-4} e 10^{-5} M não são devidos a uma ação anestésica local. Estes resultados são coerentes com aqueles obtidos por Dowdy e al. (8) e Durante et. (9) em nervo ciático de sapo e canal diferente de rato, respectivamente, segundo os quais os efeitos anestésicos da ketamina somente se evidenciam a partir de doses elevadas, da ordem de 10^{-3} M.

O efeito relaxante da ketamina sobre a musculatura uterina poderia ser atribuído, pelo menos, a dois mecanismos:

1. Aquele que seria acionado por pequenas doses e, ao que tudo indica estaria presente em úteros de roedores e ausente em úteros de cadelas e de mulheres, uma vez que nestas duas espécies somente doses elevadas induzem relaxamento. O fato de a teofilina potenciar tais efeitos sugere que este mecanismo envolve a participação do AMP-cíclico.

2. Aquele que se manifesta somente com doses elevadas e que seria análogo aos das drogas que promovem anestesia local.

Os resultados deste estudo sugerem que o efeito relaxante obtido com pequenas doses de ketamina seja devido ao aumento do AMP cíclico intracelular que determina relaxamento de musculatura lisa (17), fato este já comprovado em relação a outras drogas (21). Segundo estes autores, o AMP cíclico ativaria mecanismos intracelulares responsáveis pelo relaxamento. Estudos bioquímicos têm demonstrado que os níveis ideais de AMP cíclico intracelular decorreria do equilíbrio existente entre o sistema enzimático que produz e as fosfodiesterases que degradam o referido nucleotídeo cíclico (24). Ao que se sabe, agonistas adrenérgicos-beta relaxam a musculatura lisa por determinarem o aumento dos níveis de AMP cíclico intracelular ativando a adenil-ciclase (17). O deslocamento para a esquerda da curva dose-efeito de ketamina nas preparações incubadas com teofilina sugere que essa droga inibe a fosfodiesterase. Por outro lado, os inibidores das fosfodiesterases, como é o caso das xantinas, papaverina, teofilina etc., também potenciam ou determinam o relaxamento da musculatura lisa por impedirem a degradação do AMP cíclico. Mais recentemente tem-se verificado (24) que o sistema fosfodiesterase é muito complexo sendo representado por isoenzimas podendo variar na sua constituição química e especificidade à drogas nos diversos tecidos animais. Estudos de Cheung (3) demonstraram que algumas destas enzimas podem ser ativadas até 10 vezes, em alguns casos, por um peptídeo endógeno cuja liberação de depósitos intracelulares e conseqüente ligação aos centros alostéricos das fosfodiesterases podem ser regulados por drogas.

Os nossos resultados são consistentes e consubstanciam a hipótese de que a ketamina poderia, em doses baixas, relaxar fragmentos uterinos de algumas espécies animais e revelar-se ineficaz em outras, por influenciar a atividade das fosfodiesterases através de alguns dos mecanismos acima discutidos e que seriam acionados em apenas alguns tecidos ou espécies animais. Outra hipótese a ser aventada seria a de que a ketamina também pudesse promover o relaxamento uterino através da mediação por prostaglandinas. Entretanto, a comprovação desta hipótese será motivo de futuras investigações.

É interessante frisar ainda, que em se confirmando as prováveis ações da ketamina sobre algumas das enzimas ou mecanismos que regulam a atividade das fosfodiesterases, novas possibilidades de aplicação terapêutica desta droga surgirão.

SUMMARY

THE ACTIONS OF KETAMINE IN PREGNANT UTERUS OF VARIOUS ANIMAL SPECIES: AN "IN VITRO" STUDY

Ketamine effects on rat, mouse, dog and human uterine strips were studied "in vitro" after an initial contracture by ocitocin. Only very high doses of ketamine could depress the dog human uterine tonus, possibly by a local anaesthetic action. However, these doses were 100 times greater than those which were effective in decreasing rat and mouse uterine tonus.

Ketamine was less effective than isuprenaline in depressing uterine tonus and did not reveal beta-adrenergic activity.

Two mechanisms were pointed out in order to explain the depressant effects of ketamine on pregnant uteri:

1 — That promoted by relatively low doses which is probably present in rat and mouse and absent in dog and human uteri. Cyclic-AMP seems to be involved in this action since theophylline potentiated the depressant effects of ketamine in rat uteri.

2 — That observed after high doses which is possibly similar to the mechanism of action of local anaesthetic drugs.

REFERÊNCIAS

1. Akamatsu T J, Bonica J, Rehmet R e col. — Experiences with the use of ketamine for parturition. Primary anesthetic for vaginal delivery. *Anesth and Analg* 53:284-287, 1974.
2. Araujo J B C, D'Alessandro Filho N, Vieira J E G — Ketamina no parto. *Rev Bras Anest* 24:36-43, 1974.
3. Cheung W Y — Cyclic 3', 5' nucleotide phosphodiesterase evidence for and properties of a protein activation. *J Biol Chem* 246:2859-2869, 1971.
4. Chodoff P, Stella J G — Use of GI 581 a phencyclidine derivative for obstetric anesthesia. *Anesth and Analg* 45:527-530, 1966.
5. Corsen G, Domino E F — Dissociative anesthesia: further pharmacological studies and first clinical experience with the phenocyclidine derivative GI 581. *Anesth and Analg* 45:29-40, 1966.
6. Cremonesi E, Bairão G S, Greff J L — Ação da Ketamina sobre a contratilidade do útero isolado de rata. *Rev Bras Anest* 24:167-169, 1974.
7. Diamond B I, Havdala H S and Sabelli H C — Differential membrane effects of general and local anesthetics. *Anesthesiology* 43:551-660, 1975.
8. Dowdy E G, Kaya K and Gocho Y — Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine and procaine. *Anesth and Analg* 53:839-842, 1973.
9. Duarte D F, Aucélio J G, Calixto J B — Efeitos da ketamina sobre a captação e liberação de noradrenalina pelos terminais adrenérgicos de canais deferentes de ratos. *Rev Bras Anest* 28:275-292, 1978.
10. Fleming W W, Westfall D P, De Lalande & Jellet L B — Log-Normal distribution of equieffective doses of norepinephrine and acetylcholine in several tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 181:339-345, 1972.
11. Galbert M W, Gardner A E — Ketamine for obstetrical anesthesia. *Anesth and Analg* 52:926-930, 1973.
12. Galloon S — Ketamine and the pregnant uterus. *Can Anaesth Soc J* 20:141-145, 1973.
13. Galloon S — Ketamine for obstetric delivery. *Anesthesiology* 44:522-524, 1976.

14. Janeczko G F, El-Etr A A, Younes S — Low-dose ketamine anesthesia for obstetrical delivery. *Anesth and Analg* 53:828-830, 1974.
15. Jawalekar K S, Jawalekar S, Mathew V P — Effect of ketamine on isolated murine myometrial activity. *Anesth and Analg* 51:685-688, 1972.
16. Lundy P M, Colhoun E H — Further experimental evidence for a smooth muscle depressant effect of ketamine. *Arch int pharmacodyn* 216:57-62, 1975.
17. Marshall J M, Kroeger E A — Adrenergic influences on uterine smooth muscle. *Phil Trans R Soc London B* 265:135-148, 1973.
18. Naftalin J N, Ch B M B, McKay D M e Col. — The effects of halotane on pregnant and nonpregnant human myometrium. *Anesthesiology* 46:15-19, 1977.
19. Pereira E, Oliveira E F, Carvalho J B e Col. — Indução com ketamina em anestesia para cesarianas. *Rev Bras Anest* 24:255-262, 1974.
20. Sporel W E, Kandell P — Clinical experiences with ketamine. *Can Anaesth Soc J* 18:319-327, 1971.
21. Szurszewski J H, Bulbring E F R S — The stimulant action of acetylcholine and catecholamines on the uterus. *Phil Trans R Soc London B* 265:149-156, 1973.
22. Treiger N, Maselli P, Ribeiro R C — Ketamina em período expulsivo do trabalho de parto (100 casos). *Rev Bras Anest* 21:462-467, 1971.
23. Van Rossun J M — Cumulative dose response curves. Technique for the making of dose response curves in isolated organs and the evaluation drug parameters. *Arch Int pharmacodyn Ther* 143:299-330, 1963.
24. Weiss B, Hait W N — Selective cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors as potential therapeutic agents. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 17:441-477, 1977.