

INFLUÊNCIA DAS ADRENAIS SOBRE AS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES DA KETAMINA (*)

1337
DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. (**)

DR. FABIO LEITE VICHI (***)

DR. ANTONIO JOSÉ DE BARROS MAGALDI (****)

Foram estudados os efeitos cardiovasculares da ketamina em vinte e oito ratos, vinte dos quais submetidos à adrenalectomia bilateral e oito normais servindo como controle. Tanto nos ratos normais como nos adrenalectomizados procedeu-se ao controle da pressão arterial média (através de pletismógrafo de cauda) e ao registro de frequência cardíaca e ECG, antes e após a administração de ketamina por via venosa na dose de 5 mg/kg.

AP-1722
A pressão arterial média elevou-se (em média) de 21% após a ketamina nos ratos normais e sofreu queda de 33% após o mesmo anestésico nos ratos adrenalectomizados. A frequência cardíaca após a administração de ketamina elevou-se (em média) de 36% nos ratos normais e diminuiu de 16% nos ratos adrenalectomizados. Entre os ratos normais não houve nenhuma morte após a injeção de ketamina. Entre os adrenalectomizados, verificou-se arritmia cardíaca em um rato e parada cardíaca em quatro ratos após a injeção do anestésico. Estes eventos ocorreram dentro dos primeiros dois minutos após a administração da droga.

A adrenalectomia bilateral torna os animais desprotegidos contra as ações depressoras cardiovasculares da ketamina, as quais são normalmente compensadas pelas ações excitatórias da droga. Estas observações são compatíveis com a hipótese de serem os efeitos excitatórios cardiovasculares da ketamina devidos, pelo menos em parte, a uma maior liberação de catecolaminas no organismo induzida pela droga.

(*) Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Apresentado ao XXIV.º Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Guarujá, novembro de 1977. Premiado em 1.º Lugar, Prêmio SBA -Parke Davis, 1977.

(**) Responsável pelo CET-SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto. Assistente do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Catanduva, SP.

(***) Professor Livre-Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(****) Pós-graduando em Clínica Médica na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

recebido em 12/8/77

aprovado p/publicação em 24/2/78

Em estudo anterior sobre o emprego da ketamina em ratos com hipertensão arterial nefrôgena (7) obtivemos resultados condizentes com a idéia de alguns autores, para os quais a estimulação cardiovascular provocada pela droga seria devida a uma maior liberação de catecolaminas no organismo (1, 2, 12, 14, 16).

Prosseguindo em nossas investigações, foram estudados no presente trabalho os efeitos cardiovasculares da ketamina em ratos normais e em ratos adrenalectomizados, no sentido de determinar até que ponto a liberação de catecolaminas pela medula adrenal pode ser responsável por estes efeitos.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados vinte e oito ratos Wistar com pesos variáveis entre 175 e 230 g e média ponderal 195 g. Vinte ratos foram submetidos a adrenalectomia bilateral quatro dias antes das provas e mantidos com dieta geral do biotério, ingerindo solução isotônica de NaCl ao invés de água.

Os animais normais e os adrenalectomizados foram subdivididos em quatro grupos, a saber:

- Grupo A — Quatro ratos normais submetidos a anestesia pela ketamina, com seguimento de pressão arterial.
- Grupo B — Dez ratos adrenalectomizados submetidos a anestesia pela ketamina, com seguimento de pressão arterial.
- Grupo C — Quatro ratos normais submetidos a anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e eletrocardiograma.
- Grupo D — Dez ratos adrenalectomizados submetidos a anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e eletrocardiograma.

Os grupos A e C, constituídos por ratos normais, representaram grupos-controle para as observações realizadas nos ratos adrenalectomizados dos grupos B e D.

A ketamina foi injetada na dose de 5 mg/kg por via venosa (veia da cauda do rato) em todos os casos. Efetuou-se controle de pressão arterial média nos ratos dos grupos A e B antes da administração de ketamina e nos tempos 2, 7, 12 e 17 minutos após a injeção do anestésico. Efetuou-se registro de frequência cardíaca e de eletrocardiograma (derivação DII) nos ratos do grupo D antes da administração de ketamina e nos tempos 2, 7, 12 e 17 minutos após a injeção do fármaco. Para os ratos normais do grupo C, assumiu-se o valor de 300

batimentos por minuto como a frequência cardíaca em repouso, com base em revisão da literatura e em observação pessoal de um dos autores (15). Efetuou-se também nestes ratos o registro de frequência cardíaca e de eletrocardiograma (derivação DII) nos tempos 2, 7, 12 e 17 minutos após a injeção de ketamina.

A pressão arterial média foi determinada com auxílio de um pletismógrafo de cauda (5).

Foram confeccionadas tabelas e figuras com as médias dos resultados obtidos nos quatro grupos.

RESULTADOS

Os resultados estão expressos nas tabelas I a IV e nas figuras 1 e 2.

Nas tabelas I e II observa-se a evolução da pressão arterial média antes e durante a anestesia pela ketamina, respectivamente nos ratos normais (grupo A) e nos ratos adrenalectomizados (grupo B). Ressalta inicialmente o fato de que a pressão arterial em repouso, antes da administração do anestésico, é maior nos ratos normais do que nos adrenalectomizados. Nos ratos normais, ocorreu elevação da pressão arterial média durante a anestesia pela ketamina em relação ao valor inicial, sendo que o aumento máximo foi de ordem de 21% e ocorreu já aos dois minutos após a injeção do anestésico. Não se verificou nenhuma morte de animal, após injeção de ketamina neste grupo. Nos ratos adrenalectomizados, pelo contrário, ocorreu queda da pressão arterial média após injeção de ketamina em relação ao valor inicial. A queda

TABELA I

EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (P.A.) EM RATOS NORMAIS ANTES E DURANTE A ANESTESIA COM KETAMINA

Rato n.º	P.A. inicial	P.A. após Ketamina (mmHg)			
		2'	7'	12'	17'
01	120	140	130	130	130
02	120	140	140	130	130
03	110	150	130	140	140
04	125	140	130	120	130
\bar{X}	118	143	132	130	132
DP	6,29	5,00	5,00	8,16	5,00

TABELA II

EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL (P.A.) EM RATOS ADRENALECTOMIZADOS ANTES E DURANTE A ANESTESIA COM KETAMINA

Rato n.º	P.A. inicial (mmHg)	P.A. após Ketamina (mmHg)			
		2'	7'	12'	17'
01	100	70	100	110	115
02	115	90	30*	—	—
03	90	30	75	115	115
04	100	60	100	110	110
05	100	85	115	110	115
06	90	60	105	100	100
07	80	35*	—	—	—
08	55	—*	—	—	—
09	80	50	50	50	50
10	90	60	80	90	95
\bar{X}	90	60	82	98	100
DP	16,16	20,16	29,39	22,70	23,45

* Parada Cardíaca

máxima foi, em média, de 33% e ocorreu já aos dois minutos após a injeção do anestésico. A seguir houve tendência para restauração do valor inicial, o qual foi mesmo ultrapassado aos dezessete minutos, quando a ação da droga estava praticamente terminada.

Observa-se na tabela II que ocorreu parada cardíaca e morte em três ratos adrenalectomizados, após a administração da ketamina. No primeiro, a parada cardíaca ocorreu logo após a terceira medida de pressão arterial, aos sete minutos após a ketamina. No segundo, ocorreu logo após a segunda medida de pressão arterial, aos dois minutos após a ketamina. No terceiro, ocorreu imediatamente após a administração do anestésico, antes mesmo da medida da pressão arterial aos dois minutos de injeção.

A figura 1 resume os resultados acima do ponto de vista gráfico.

Nas tabelas III e IV observa-se a evolução da frequência cardíaca antes e durante a anestesia pela ketamina, respectivamente nos ratos normais (grupo C) e nos ratos adrenalectomizados (grupo D). Nota-se inicialmente que a frequência cardíaca em repouso, antes da injeção do anestésico, é maior nos ratos adrenalectomizados do que nos ratos normais. As médias de frequência cardíaca nos ratos normais após a

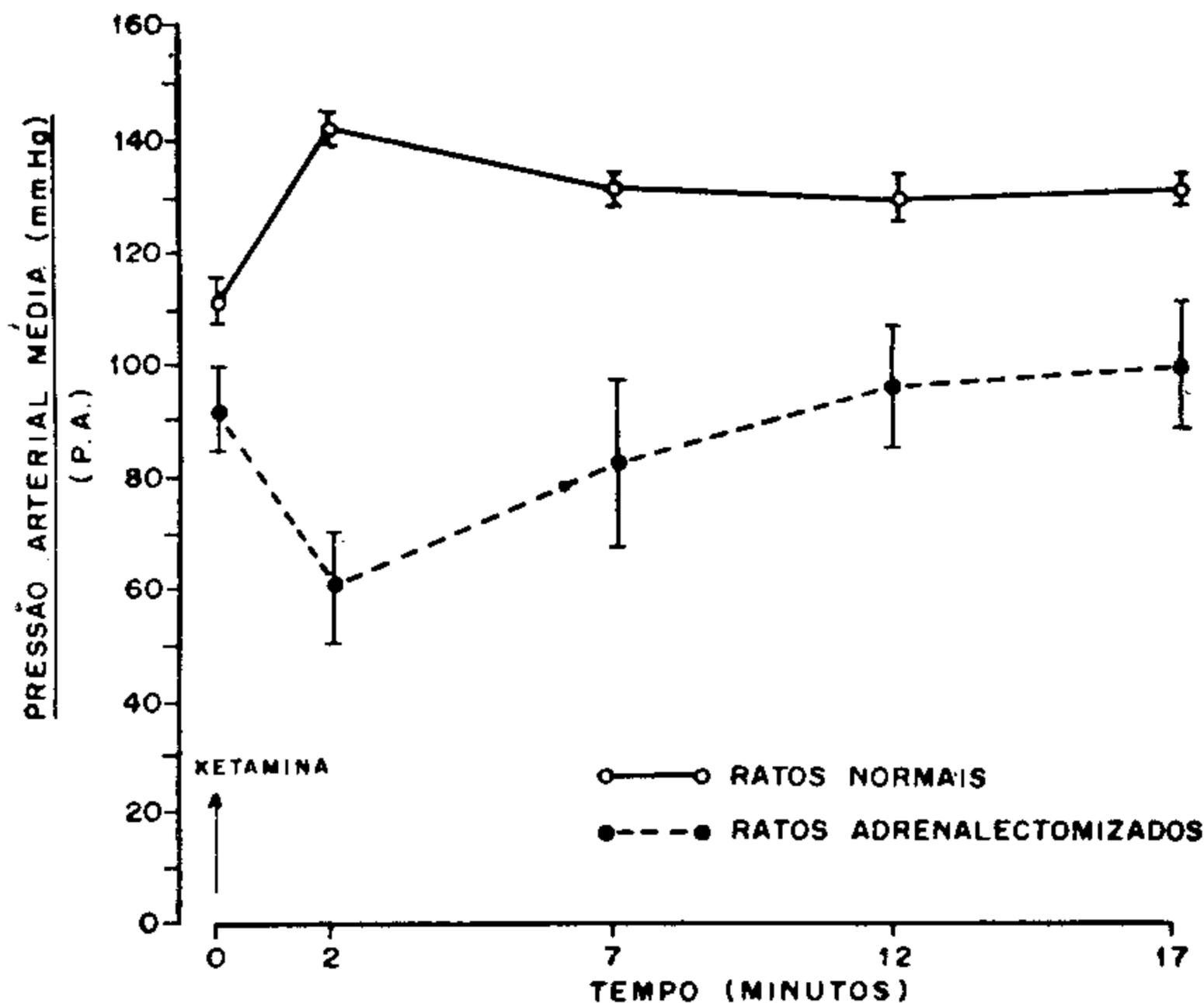


FIGURA 1

Evolução da P.A. em ratos normais e adrenalectomizados submetidos a anestesia por ketamina

injeção de ketamina foram sempre superiores à média inicial, sendo que o aumento máximo foi da ordem de 36% e ocorreu aos dois minutos de observação. Aos dezessete minutos de

TABELA III
EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (F.C.) EM RATOS NORMAIS APOÓS ADMINISTRAÇÃO VENOSA DE KETAMINA

Rato n.º	FCI	F.C. após Ketamina			
		2'	7'	12'	17'
01		500	375	375	300
02		330	300	250	250
03		375	437	375	375
04		437	500	500	437
\bar{X}	300	410	403	375	340
DP		74,06	85,55	102,06	82,33

FCI = Frequência cardíaca Inicial

TABELA IV

EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (F.C.) EM RATOS ADRENALECTOMIZADOS ANTES E DURANTE A ADMINISTRAÇÃO VENOSA DE KETAMINA

Rato n.º	FC em repouso	F.C. após Ketamina			
		2'	7'	12'	17'
01	500	428	416	416	454
02	534	468	468	500	483
03	552	500	468	500	517
04	500	483	468	500	463
05	468	375*	394	454	441
06	500	428	428	500	500
07	428	400	400	375	400
08	517	500	468	468	483
09	500	428	416	428	500
10	535	200**	—	—	—
\bar{X}	503	421	436	460	471
DP	35,69	33,24	31,66	45,67	35,92

* Arritmia Cardíaca

** Fibrilação ventricular e parada cardíaca

observação, a média de frequência cardíaca ainda era mais elevada que a média inicial. Não ocorreu nenhuma morte de animal após a injeção de ketamina neste grupo. Nos ratos adrenalectomizados, pelo contrário, a média de frequência cardíaca foi menor do que a média inicial durante todo o período de observação após a injeção de ketamina. A queda foi da ordem de 16% e ocorreu logo aos dois minutos de observação. A partir daí houve tendência para elevação da frequência cardíaca porém aos dezessete minutos de observação a média de frequência ainda era inferior ao valor inicial. Observa-se na tabela IV que ocorreu fibrilação ventricular seguida de parada cardíaca e morte em um rato, e arritmia cardíaca sem morte do animal em outro. Estes eventos verificaram-se logo aos dois minutos após a injeção de ketamina.

A figura 2 resume os resultados acima do ponto de vista gráfico.

O cálculo dos desvios padrões dos parâmetros estudados, nos grupos normais e adrenalectomizados, revelou resultados importantes. Obtivemos desvios padrões muito maiores no grupo de animais adrenalectomizados do que nos normais. Isto revela que a ausência de adrenais torna os animais sujeitos a variações muito amplas da frequência cardíaca e pressão arterial quando anestesiados pela ketamina.

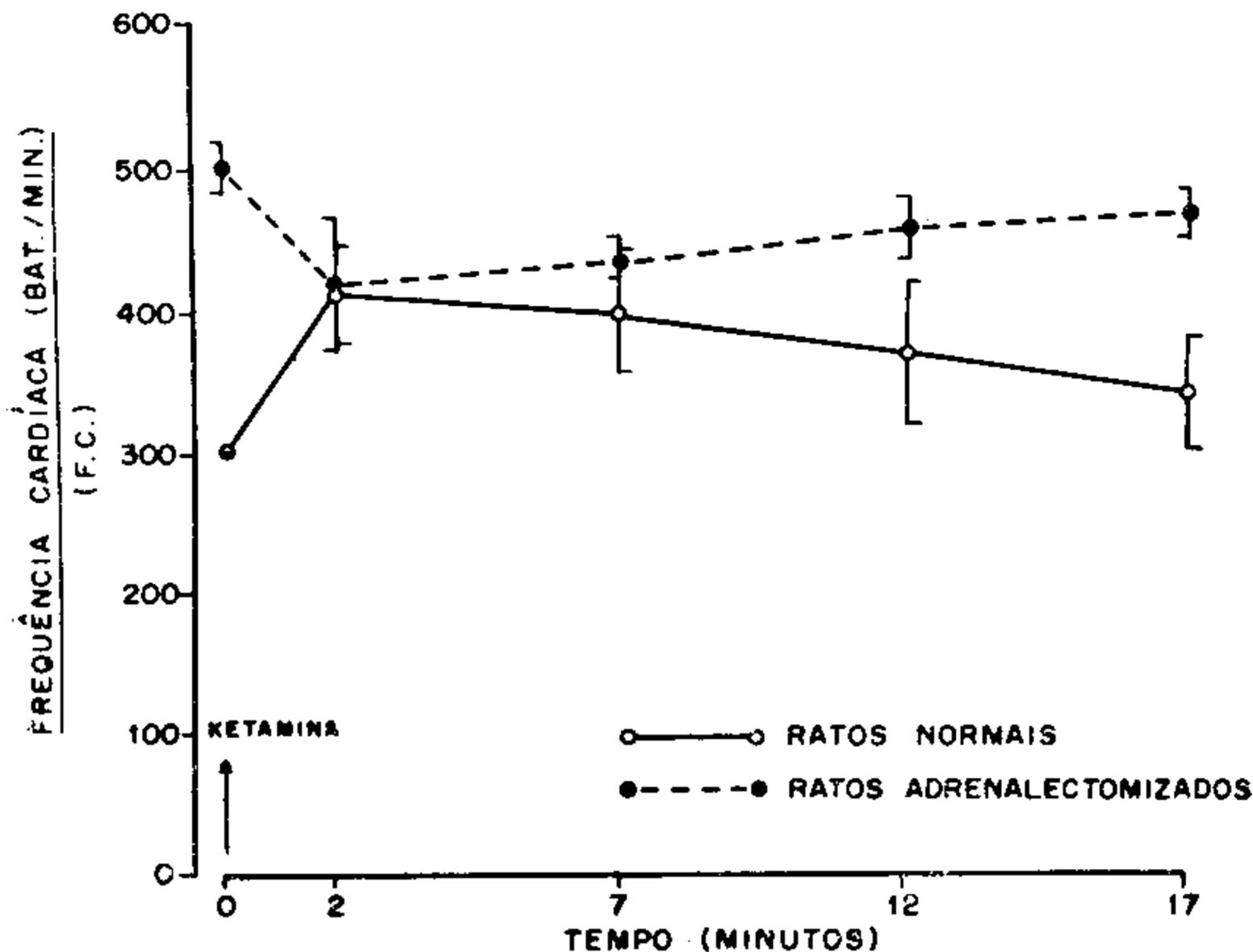


FIGURA 2

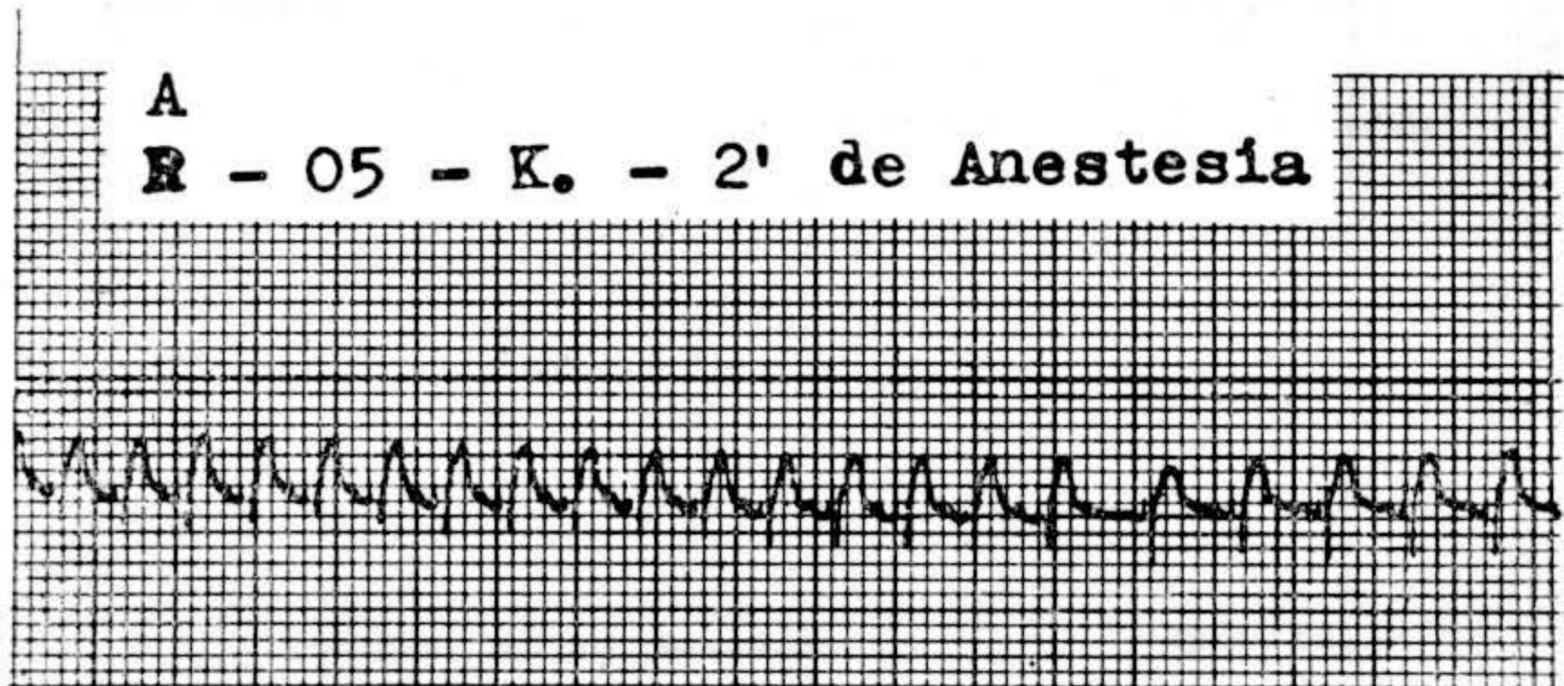
Evolução da F.C. em ratos normais e adrenalectomizados submetidos a anestesia por ketamina

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos indicam que a adrenalectomia bilateral em ratos transforma os efeitos cardiovasculares excitatórios da ketamina em efeitos depressores. Assim, tanto a pressão arterial média como a frequência cardíaca diminuíram nos ratos adrenalectomizados submetidos à anestesia com ketamina, em contraste com a elevação dos mesmos parâmetros nos ratos normais.

Estes achados experimentais estão de acordo, até certo ponto, com as observações clínicas de Stanley ⁽¹⁰⁾, que encontrou apenas efeitos depressores circulatórios para a ketamina, quando administrada a indivíduos durante anestesia por halotano-óxido nítrico. Sendo o halotano um agente depressor da liberação de catecolaminas pela medula adrenal ⁽⁹⁾, a sua administração funcionaria como uma adrenalectomia bilateral farmacológica. Assim, nesta condição clínica como nas condições experimentais criadas no presente trabalho, ficaram à mostra apenas os efeitos depressores de ketamina sobre o sistema circulatório, já evidenciados por outros autores ^(11,13). Isto parece falar a favor da hipótese

inicialmente exposta, segundo a qual os efeitos excitatórios cardiovasculares da ketamina seriam indiretos e provocados por uma maior liberação de catecolaminas no organismo, na sua maior parte pela medula adrenal. No animal adrenalecto-



No. ECG 180

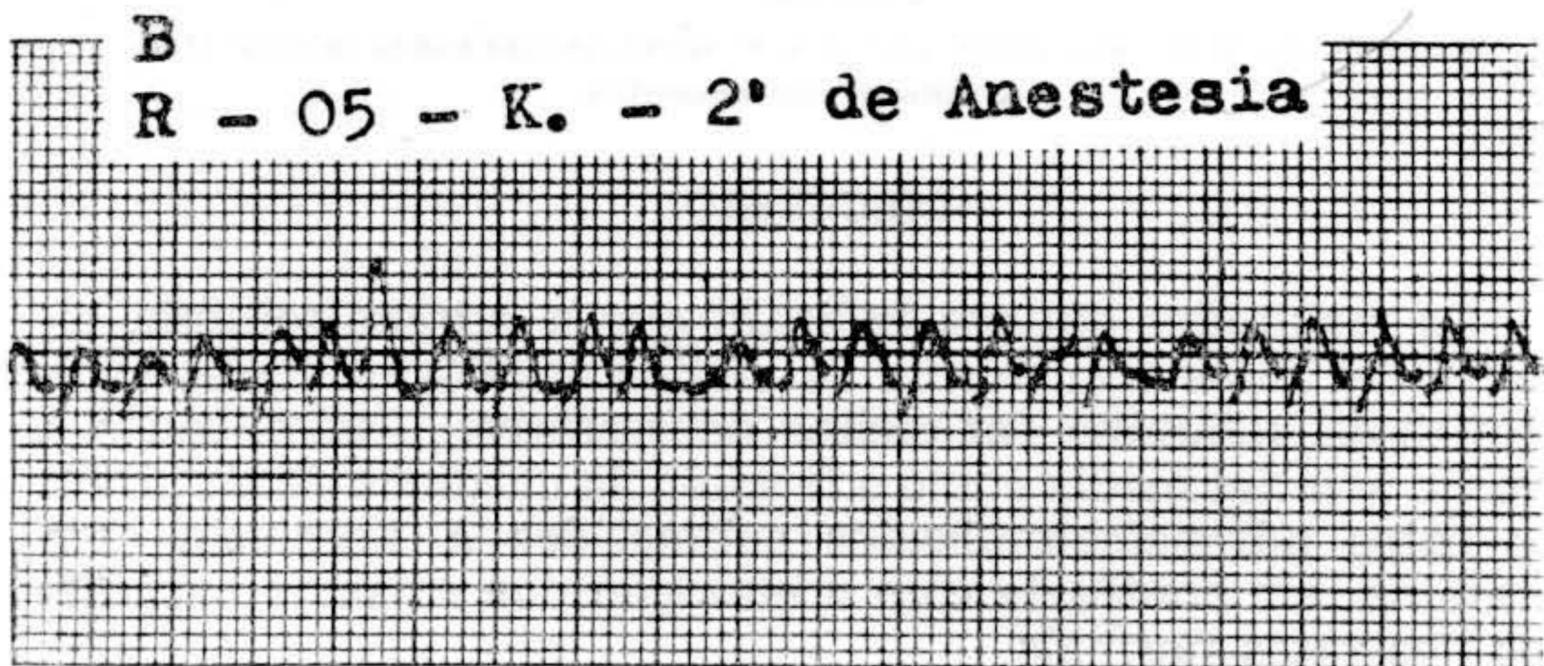


GRÁFICO 1

Em (A) início do traçado aos 2 minutos após a anestesia com Ketamina. Subitamente, na continuação do registro (B) observar o aparecimento de extrasístolia ventricular e supra-ventricular.

mizado, não havendo esta liberação, passam a manifestar-se apenas os efeitos depressores da droga normalmente contrabalançados e sobrepujados pela descarga adrenérgica.

Uma outra hipótese aventada para explicar, pelo menos em parte, as elevações de pressão arterial e frequência cardíaca observadas após administração de ketamina, baseia-se

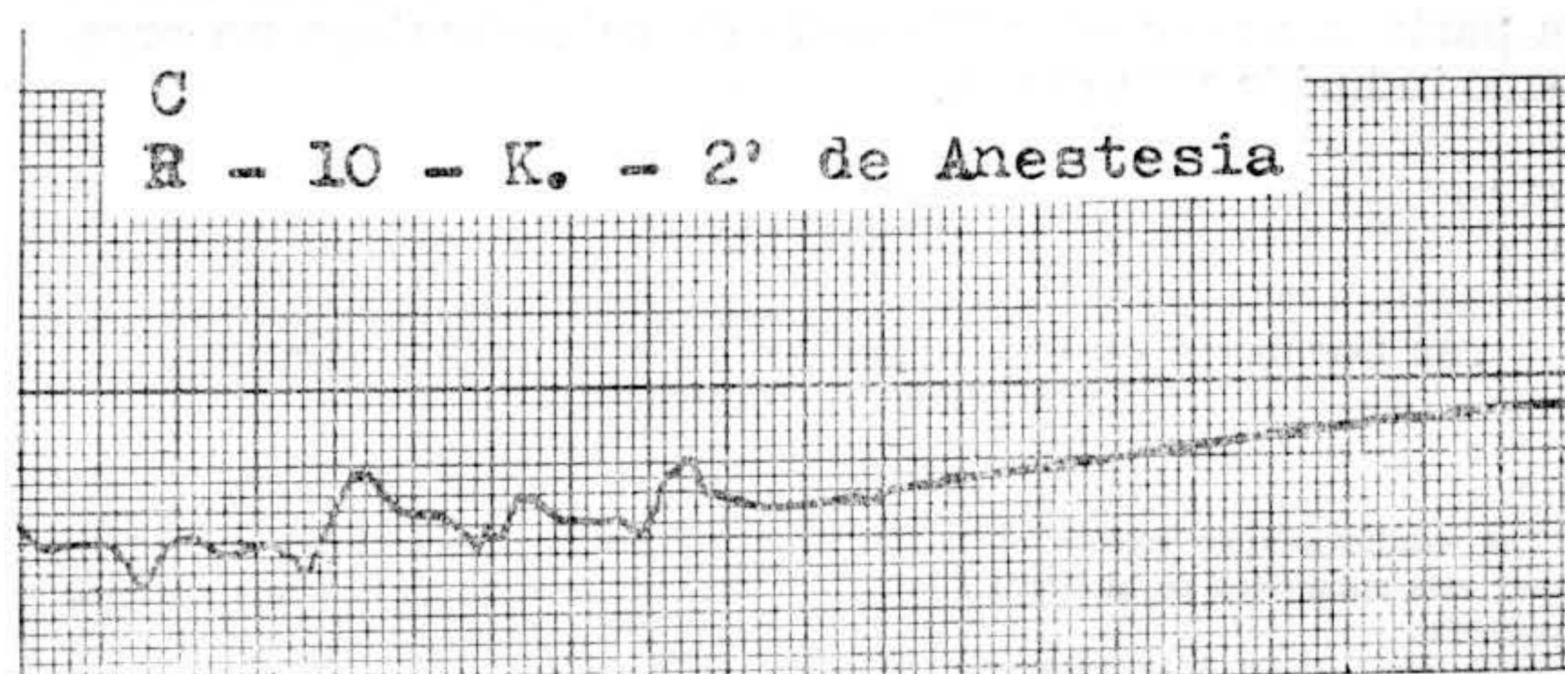
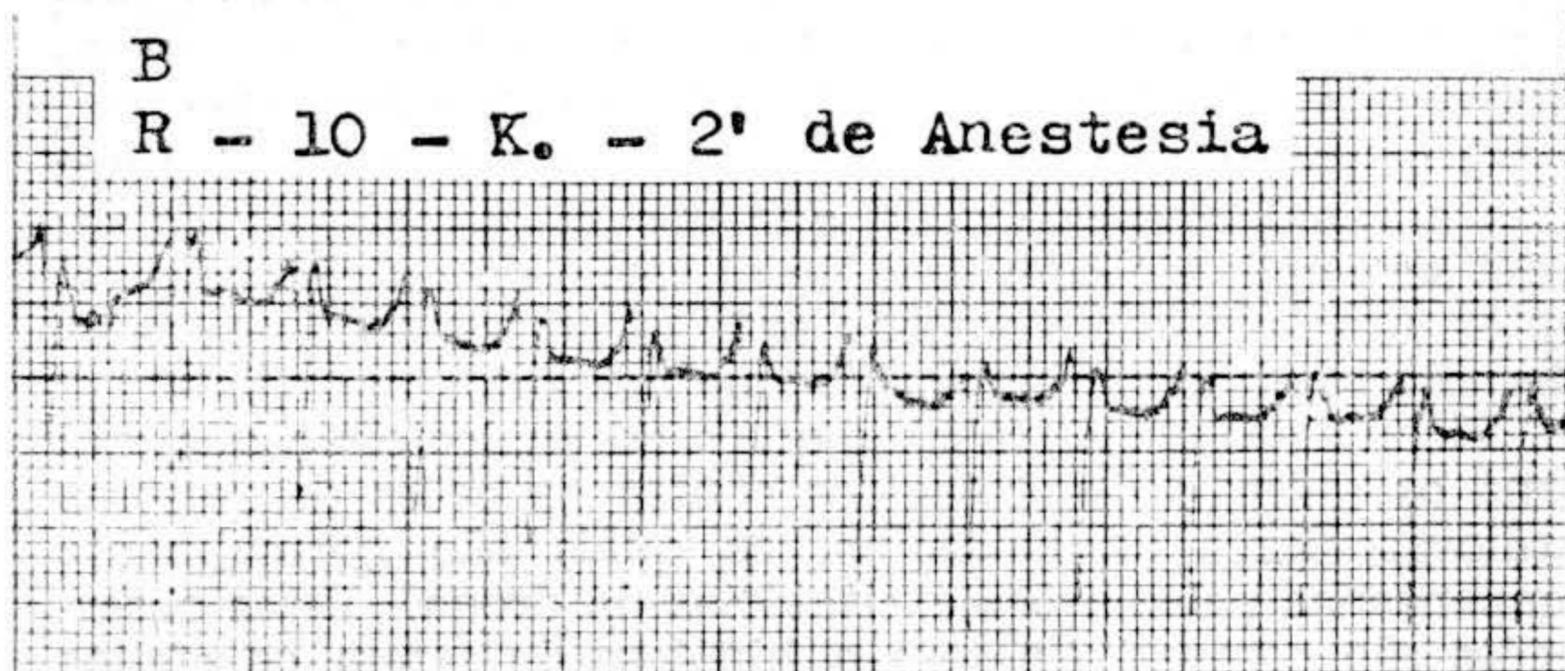
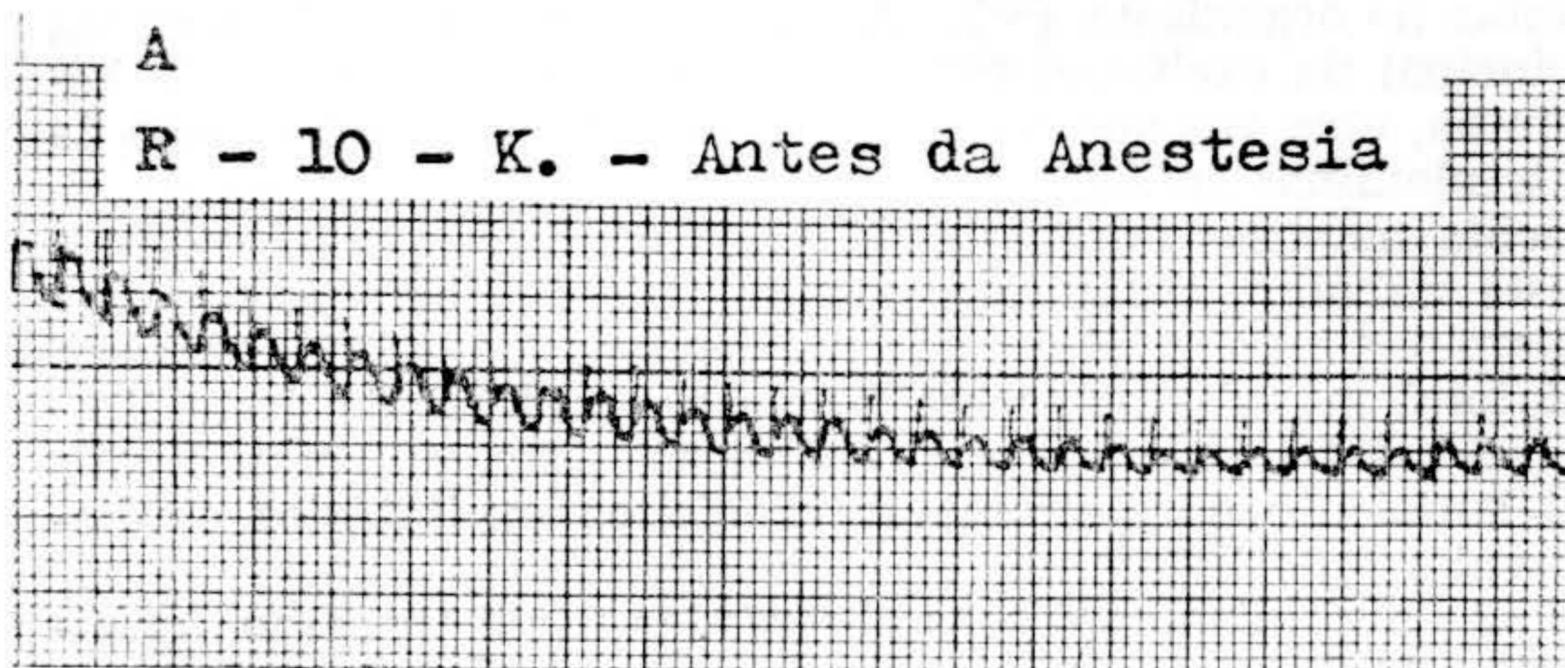


GRÁFICO 2

Em (A) traçado prévio à injeção de Ketamina. Aos 2 minutos, sistoles ectópicas oriundas do ventrículo (B). Seguindo-se fibrilação ventricular e parada cardíaca (C).

na propriedade cocaína-símile deste anestésico de bloquear a recaptação intraneuronal de catecolaminas após a liberação

destas no organismo (6,8). Acreditamos não ser esta a causa principal da excitação cardiovascular desencadeada pela ketamina, uma vez que ela somente atuaria após a liberação de catecolaminas endógenas pela medula adrenal e pelas terminações nervosas adrenérgicas. Nas condições experimentais deste trabalho, abolimos a possibilidade de liberação de catecolaminas pela medula adrenal através da adrenalectomia bilateral mas deixamos inalterada a possibilidade desta liberação pelas terminações adrenérgicas. Isto, entretanto, não foi suficiente para promover os efeitos excitatórios cardiovasculares da ketamina.

As arritmias cardíacas observadas neste trabalho (gráficos 1 e 2) bem como em nosso estudo anterior (7) podem ser explicadas por uma ação direta da ketamina sobre as fibras de Purknje (3), ação esta que é dose-dependente e predispõe ao aparecimento de arritmias induzidas pela adrenalina (4).

O achado de frequência cardíaca em repouso maior nos ratos adrenalectomizados do que nos ratos normais, talvez possa ser explicado com base na ativação do reflexo barorreceptor, uma vez que a pressão arterial em repouso nos ratos adrenalectomizados é menor do que nos ratos normais.

Ficou claro neste trabalho que a adrenalectomia bilateral torna os animais desprotegidos contra as ações depressoras cardiovasculares da ketamina, as quais são normalmente compensadas pelas ações excitatórias da droga. Estas observações são compatíveis com a hipótese de serem os efeitos excitatórios cardiovasculares da ketamina devidos, pelo menos em parte, a uma maior liberação de catecolaminas no organismo induzida pela droga.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE ADRENALS ON THE CARDIOVASCULAR RESPONSES TO KETAMINE

The cardiovascular effects of ketamine administration have been studied in twenty rats submitted to bilateral adrenalectomy and in eight normal rats assumed as controls.

After the injection of ketamine, it was observed a 21% increase in the mean arterial pressure in normal rats, in contrast with a 33% decrease in adrenalectomized rats.

In the same manner, after the injection of the anesthetic, it was observed a 30% increase in the heart rate in normal rats, in contrast with a 16% decrease in adrenalectomized rats.

Cardiac arrest occurred in four adrenalectomized rats under ketamine anesthesia. This fact was absent in the groups for normal rats. Cardiac arrhythmia after ketamine was present in one rat without adrenals.

These findings indicate that bilateral adrenalectomy leaves the animals unprotected against the cardiovascular depressor responses of ketamine, which are normally counterbalanced by the excitatory effects of this drug. These findings are in agreement with the suggestion that ketamine may release endogenous catecholamines, a possible explanation of its excitatory action upon cardiovascular system.

REFERÊNCIAS

1. Chang P, Chang K E & Ganendran A — Cardiovascular effects of 2-(0-chlorophenyl)-methylamino-cyclohexanone (CI-581) in rats. *Br J Anaesth* 41:391, 1969.
2. Corssen G, Gutierrez J & Reves J G — Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth Analg (Cleve)* 51:588, 1972.
3. Hamilton J T & Bryson J S — The effect of ketamine on transmembrane potentials of Purkinje fibers of the heart. *Br J Anaesth* 46:636, 1974.
4. Koehntop D E, Liao J C & Van Bergen F H — Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by cocaine, tropolone, aminophylline and ketamine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane-NO₂ anesthesia. *Anesthesiology* 46:83, 1977.
5. Magaldi J B — Hipertensão arterial experimental do rato. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor, 1945.
6. Miletich D J, Ivankovich A D, Albrecht R F, Zahed B & Ilahi A A — The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. *Anesthesiology* 39:271, 1973.
7. Nocite J R, Vichi F L & Magaldi A J B — Ketamina e hipertensão arterial nefrôgena: estudo experimental em ratos. *Rev Bras Anest* 27:161, 1977.
8. Nedergaard O — Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *Eur J Pharmacol* 23:152, 1973.
9. Royzen, M F, Moss J & Henry D P — Effects of halothane on plasma catecholamines. *Anesthesiology* 41:432, 1974.
10. Stanley T H — Blood pressure and pulse-rate responses to ketamine during general anesthesia. *Anesthesiology* 39:648, 1973.
11. Traber D L, Wilson R D & Prianno L L — Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg (Cleve)* 47:769, 1968.
12. Traber, D L & Wilson R D — Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg (Cleve)* 48:248, 1969.
13. Traber D L, Wilson R D & Prianno L L — Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth Analg (Cleve)* 49:420, 1970.
14. Takki S, Nikki P & Jaatela A — Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anaesth* 44:1318, 1972.
15. Vicchi F L — Observação pessoal.
16. Virtue R W, Alanis J M, Mori M, Lafargue R T, Vogel J H K & Metcalf D R — An anesthetic agent: 2-ortho-chloro-phenyl, 2-methylaminocyclohexanone-HCL (CI-581). *Anesthesiology* 28:823, 1967.