

**KETAMINA E HIPERTENSÃO ARTERIAL
NEFRÓGENA (*)**

Estudo Experimental em Ratos

DR. JOSÉ ROBERTO NOCITE, E.A. ()**

DR. FÁBIO LEITE VICHI (*)**

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

Foram estudados alguns efeitos cardiovasculares da administração de ketamina em ratos normais e em ratos com hipertensão arterial nefrótica, submetidos ou não a duplo bloqueio adrenérgico com propranolol e clorpromazina.

Observou-se menor elevação da pressão arterial média após injeção de ketamina nos ratos hipertensos do que nos ratos normais. Por outro lado, a frequência cardíaca elevou-se comparativamente mais nos ratos hipertensos do que nos normais, após administração da droga.

O duplo bloqueio adrenérgico diminuiu bastante os aumentos de frequência cardíaca e de pressão arterial determinados pela ketamina, tanto nos ratos hipertensos como nos normais.

Como fato isolado, registrou-se extra-sístolia ventricular em rato hipertenso sob duplo bloqueio adrenérgico mais anestesia pela ketamina.

São tecidas considerações procurando relacionar os achados experimentais com o uso clínico da ketamina, bem como um possível mecanismo para explicar os efeitos cardiovasculares desta droga.

A ketamina é um anestésico venoso não-barbitúrico que provoca, no homem, estimulação cardiovascular traduzida

(*) Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Apresentado como contribuição ao tema oficial («Anestesia Endovenosa») durante o XXIIIº Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Belém, PA, dezembro de 1976.

(**) Responsável pelo CET da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto e 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).

1452

AP1799

por aumento na frequência cardíaca, na pressão arterial e no débito cardíaco (2,11,13). Em animais, a droga produz respostas variáveis de acordo com a espécie e as condições de experimentação. Assim, no cão previamente anestesiado com pentobarbital, a ketamina apresenta efeito bifásico (depressão inicial seguida de estimulação circulatória) ao passo que no cão consciente apresenta apenas efeito pressor (3,9). No coelho, consciente ou sob anestesia superficial com pentobarbital, a ketamina respectivamente eleva ou não altera a pressão arterial, ao passo que no mesmo animal mantido sob ventilação mecânica provoca hipotensão arterial e depressão da atividade simpática pré-ganglionar (4,5). No rato, tanto consciente como anestesiado com pentobarbital, a ketamina produz respostas depressoras. No mesmo animal, após excitação prévia, a droga tem efeito pressor (1).

Várias explicações têm sido propostas para os efeitos circulatórios da ketamina. Alguns autores sugerem uma ação da droga sobre o sistema nervoso simpático, em um ou mais destes níveis. a) dessensibilização dos barorreceptores, com conseqüente aumento reflexo da descarga simpática (3); b) estimulação simpática central (16); c) aumento da atividade da noradrenalina liberada nas terminações nervosas adrenérgicas, resultante de bloqueio da reabsorção neuronal deste mediador pela ketamina (7). Outros autores acreditam que os efeitos pressores do anestésico sejam causados por liberação de catecolaminas da medula supra-renal (1) ou por liberação de corticoesteróides da córtex supra-renal (8).

As respostas depressoras circulatórias encontradas para a droga em determinadas condições têm sido atribuídas a um efeito inotrópico negativo sobre o miocárdio (3).

Vários investigadores têm observado que as elevações de pressão arterial e de frequência cardíaca comumente registradas com a ketamina em pacientes normotensos, não ocorrem ou são muito menores em pacientes hipertensos. Não obstante, a droga não tem sido recomendada para uso clínico em indivíduos portadores de hipertensão arterial (15).

No presente trabalho, são estudados alguns efeitos cardiovasculares da ketamina em ratos normais e em ratos nos quais se produziu hipertensão arterial experimental do tipo nefrógeno.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados na presente investigação ratos Wistar de peso variando entre 180 e 230 g, com média ponderal 198 g. Os hipertensos submeteram-se à cirurgia tipo Goldblatt, em média quatro semanas antes das provas. A cirur-

gia para produção de hipertensão constou de nefrectomia unilateral mais constrição da artéria contralateral com clipe de prata ⁽¹²⁾. Acompanhou-se a pressão arterial média dos animais com pletismógrafo de cauda ⁽⁶⁾. Este procedimento era repetido semanalmente.

Os animais normais e os hipertensos foram subdivididos em lotes, segundo o tipo de tratamento e de acompanhamento (pressão arterial ou frequência cardíaca) que iriam receber. Assim, os seguintes grupos foram constituídos:

- Grupo A = 4 ratos normais submetidos à anestesia pela ketamina, com seguimento de pressão arterial.
- Grupo B = 4 ratos hipertensos submetidos à anestesia pela ketamina, com seguimento de pressão arterial.
- Grupo C = 4 ratos normais submetidos à anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e eletrocardiograma.
- Grupo D = 4 ratos hipertensos submetidos à anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e electrocardiograma.
- Grupo E = 4 ratos normais submetidos a duplo bloqueio adrenérgico mais anestesia pela ketamina, com controle de pressão arterial.
- Grupo F = 4 ratos hipertensos submetidos a duplo bloqueio adrenérgico mais anestesia pela ketamina, com controle de pressão arterial.
- Grupo G = 4 ratos normais submetidos a duplo bloqueio adrenérgico mais anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e eletrocardiograma.
- Grupo H = 4 ratos hipertensos submetidos a duplo bloqueio adrenérgico mais anestesia pela ketamina, com registro de frequência cardíaca e eletrocardiograma.

O duplo bloqueio adrenérgico era realizado injetando-se na veia da cauda do rato uma mistura de clorpromazina (dose de 0,5 mg/kg) e propanonol (dose de 0,16 mg/kg).

Três minutos após a injeção dos bloqueadores simpáticos realizava-se controle de pressão arterial ou eletrocardiograma na derivação D-II. A seguir, injetava-se ketamina (dose de 5 mg/k) também pela mesma via.

Subseqüentemente, nos tempos 2, 7, 12, 17 minutos, realizava-se novo controle eletrocardiográfico ou tensional, segundo o grupo de animais em estudo.

Foram constituídas tabelas e figuras, usando-se as médias dos resultados dos grupos acima. Assumiu-se 300 batimentos por minuto como a frequência cardíaca normal para

o rato, independentemente de ser ou não operado, com base em revisão da literatura sobre o assunto e em observação pessoal de um dos autores (14).

RESULTADOS

Os resultados estão expostos nas tabelas I a VIII e nas figuras 1 a 4.

Nas tabelas I e III observa-se a evolução da pressão arterial média antes e durante a anestesia pela ketamina, res-

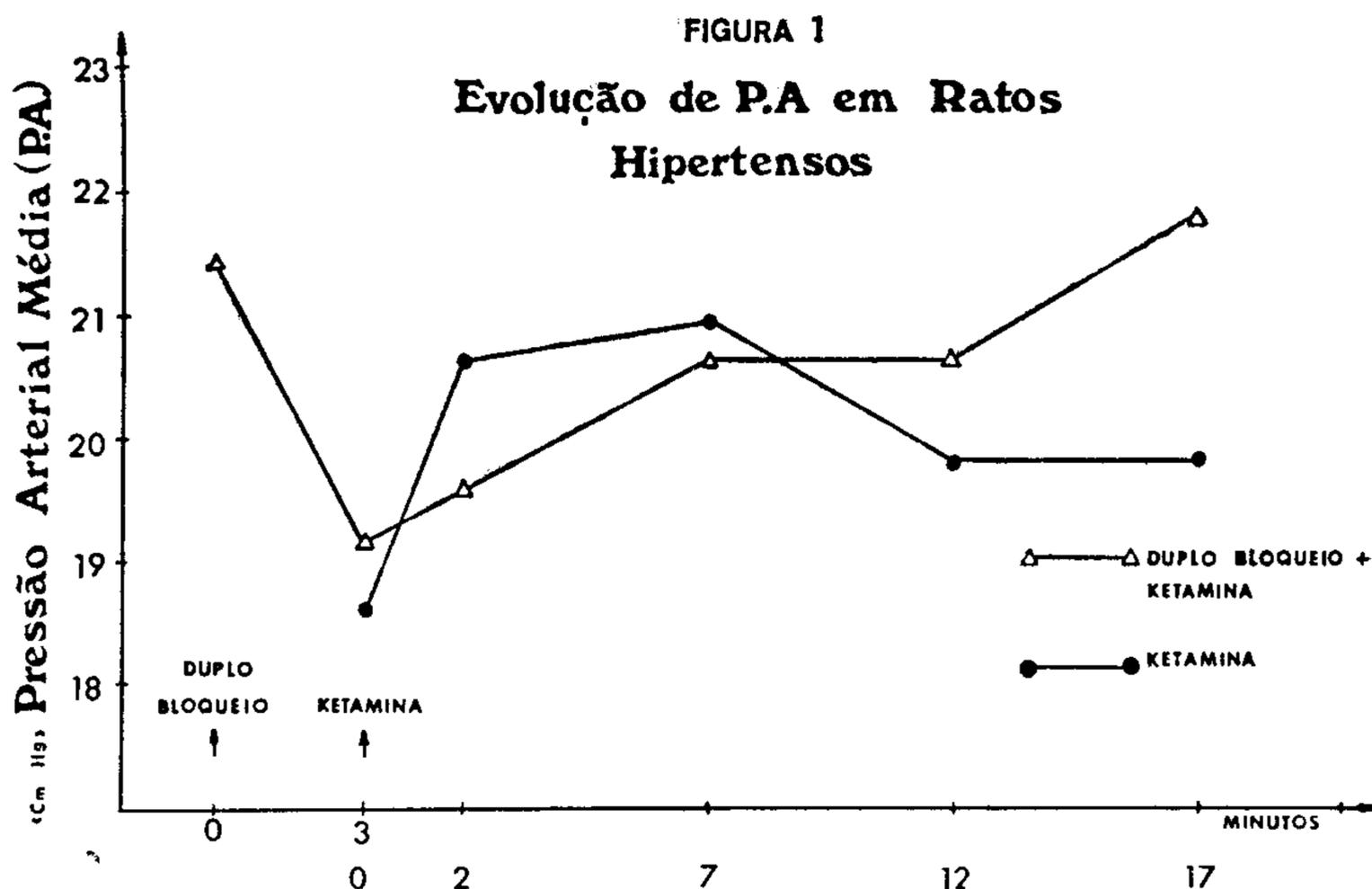
TABELA I
EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS HIPERTENSOS ANTES E DURANTE A ANESTESIA COM KETAMINA

Rato n.º	P.A. Inicial (cmHg)	P.A. após Ketamina (cmHg)			
		2'	7'	12'	17'
01	19	21	19	14	14
02	20	23	23	22	23
03	18	18	21	21	21
04	18	21	22	22	22
MÉDIAS	18,7	20,8	21,2	19,7	20,0

pectivamente em ratos hipertensos (grupo B) e em ratos normais (grupo A). As médias de pressão arterial durante o pe-

TABELA II
EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS HIPERTENSOS SUBMETIDOS A DUPLO BLOQUEIO ADRENÉRGICO MAIS ANESTESIA COM KETAMINA

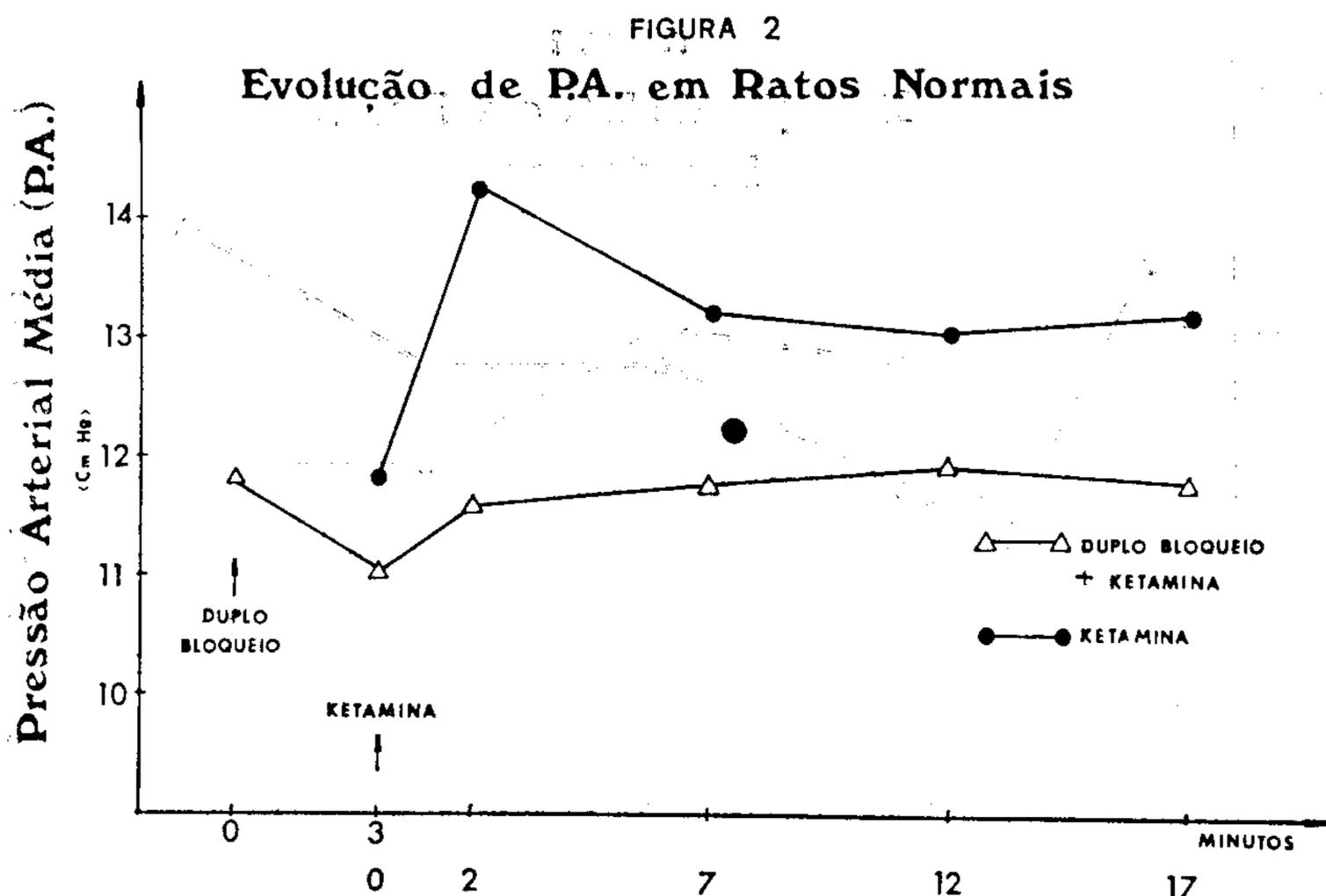
Rato n.º	P.A. Inicial (cmHg)	P.A. 3' após bloqueio	P.A. após Ketamina (cmHg)			
			2'	7'	12'	17'
01	22	22	22	22	22	23
02	20	19	19	19,5	20	20
03	21,5	20,5	21,5	21,5	21,5	21,5
04	22	15,5	20	21	19	21
MÉDIAS	21,3	19,2	20,6	21,0	20,6	21,3



ríodo de observação após injeção de ketamina foram superiores às médias iniciais nos dois grupos. Entretanto, houve algumas diferenças em relação ao aumento da pressão arterial determinado pela injeção da droga num e noutra grupo. Assim, nos ratos normais, o aumento máximo foi da ordem de 20% e ocorreu logo aos dois minutos após a injeção de ketamina. Nos ratos hipertensos, o aumento máximo ocorreu aos sete minutos após a injeção de ketamina e foi menor, da ordem de 13%. Em ambos os grupos, a média de pressão

TABELA III
EVOLUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM RATOS NORMAIS ANTES
E DURANTE A ANESTESIA COM KETAMINA

Rato n.º	P.A. Inicial (cmHg)	P.A. após Ketamina (cmHg)			
		2'	7'	12'	17'
01	12	14	13	13	13
02	12	14	14	13	13
03	11	15	13	14	14
04	12,5	14	13	12	13
MÉDIAS	11,8	14,2	13,2	13,0	13,2



Rato n.º	P.A. Inicial (cmHg)	P.A. 3' após bloqueio	P.A. após Ketamina (cmHg)			
			2'	7'	12'	17'
01	12	12	12	12	12,5	12
02	11,5	11	11	11	11,5	11,5
03	12	10	12	12	11	12
04	12	11	11,5	12	12	11
MÉDIAS	11,8	11	11,6	11,7	11,7	11,6

arterial permaneceu elevada em relação ao nível inicial ainda aos dezessete minutos de observação após a administração da droga. Em um rato hipertenso (rato n.º 01 da tabela I) ocorreu queda acentuada da pressão arterial média no período final da observação.

Nas tabelas V e VII observa-se a evolução da frequência cardíaca antes e durante a anestesia pela ketamina, respectivamente em ratos hipertensos (grupo D) e em ratos normais (grupo C). As médias de frequência cardíaca durante o período de observação após injeção de ketamina foram supe-

TABELA V
EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM RATOS HIPERTENSOS APÓS INJEÇÃO VENOSA DE KETAMINA

Rato n.º	FCI	FC após Ketamina				PAI
		2'	7'	12'	17'	
01		375	330	375	330	18
02		500	500	375	375	21
03		300	375	375	300	20
04		625	500	500	375	20
x	300	450	426	381	345	19,7

FCI = Frequência Cardíaca Inicial
FC = Frequência Cardíaca
PAI = Pressão Arterial Inicial (cm Hg)

riores à média inicial, em ambos os grupos. Tanto num grupo como no outro, o maior aumento ocorreu logo aos dois minutos após a administração de ketamina, sendo da ordem de 50% nos ratos hipertensos e de 36% nos ratos normais. Houve tendência para queda ulterior da frequência cardíaca em ambos os grupos porém aos dezessete minutos de obser-

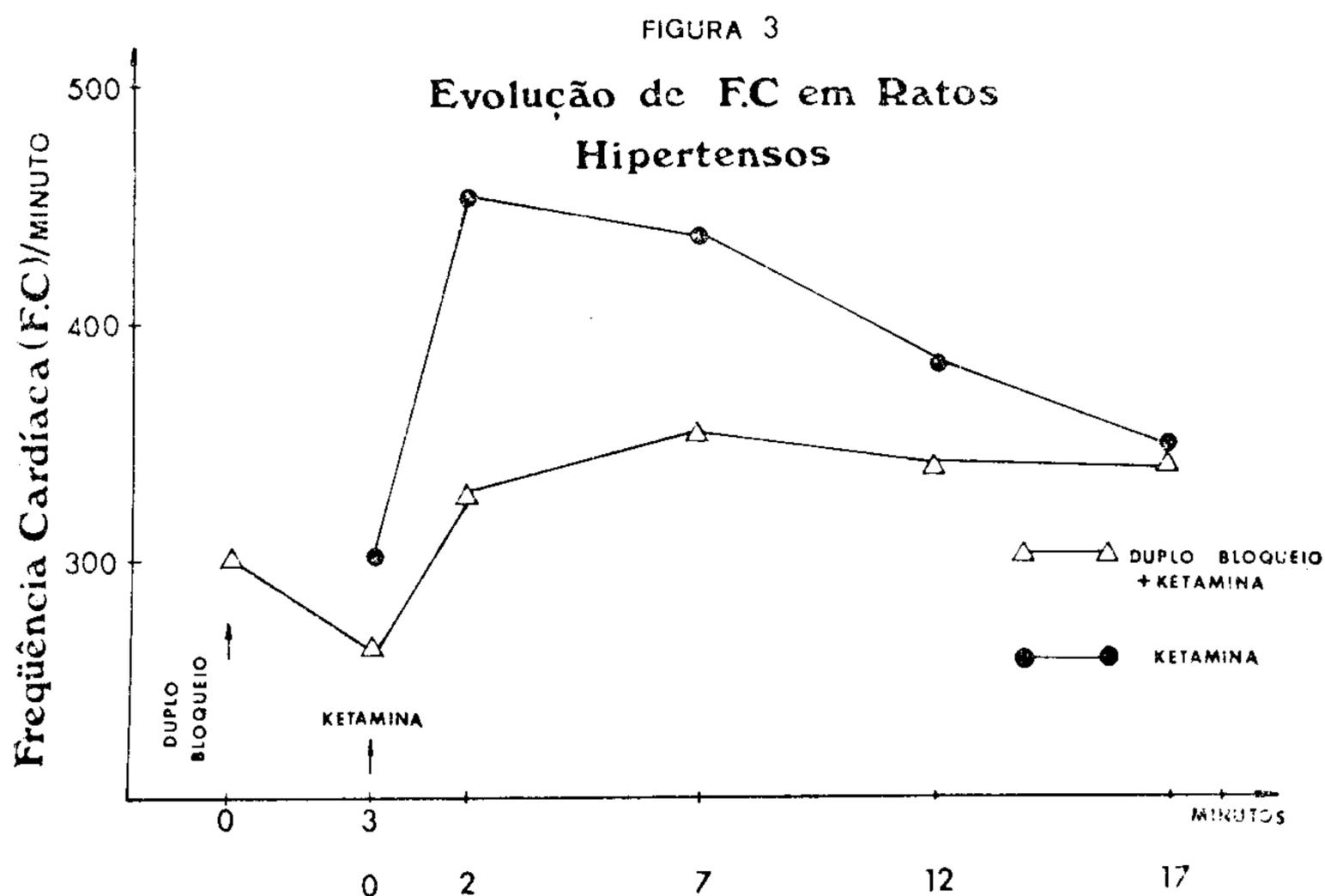


TABELA VI

EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM RATOS HIPERTENSOS SUBMETIDOS A DUPLO BLOQUEIO ADRENÉRGICO E ANESTESIADOS COM KETAMINA

Rato n.º	FCI	FCAB	FC após Ketamina				PAI
			2'	7'	12'	17'	
01		250	375	375	350	300	18
02		250	300	350	350	350	20
03		275	325	350	375	375	21
04		275	300	275	300	330	19
x	300	262	325	350	343	338	19,5

FCI = Frequência Cardíaca Inicial

FC = Frequência Cardíaca

PAI = Pressão Arterial Inicial (cm Hg)

vação a média de frequência ainda permanecia elevada em relação à média inicial.

Nas tabelas II e IV está expressa a evolução da pressão arterial antes e durante a anestesia pela ketamina, respectivamente em ratos hipertensos submetidos a duplo bloqueio adrenérgico (grupo F) e em ratos normais submetidos ao mesmo bloqueio (grupo E). A evolução da pressão arterial foi praticamente a mesma em ambos os grupos. A média

TABELA VII

EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM RATOS NORMAIS APÓS INJEÇÃO VENOSA DE KETAMINA

Rato n.º	FCI	FC 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
x	300	410,5	403	375	345

FCI = Frequência Cardíaca Inicial

FC = Frequência Cardíaca

TABELA VIII

EVOLUÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM RATOS NORMAIS SUBMETIDOS A DUPLO BLOQUEIO ADRENERGICO E ANESTESIA POR KETAMINA

Rato n.º	FCI	FCAB	FC após Ketamina			
			2'	7'	12'	17'
01		250	375	350	350	350
02		275	300	375	350	325
03		214	350	375	350	350
04		180 *	315	260	275	300
x	300	229	335	340	350	331

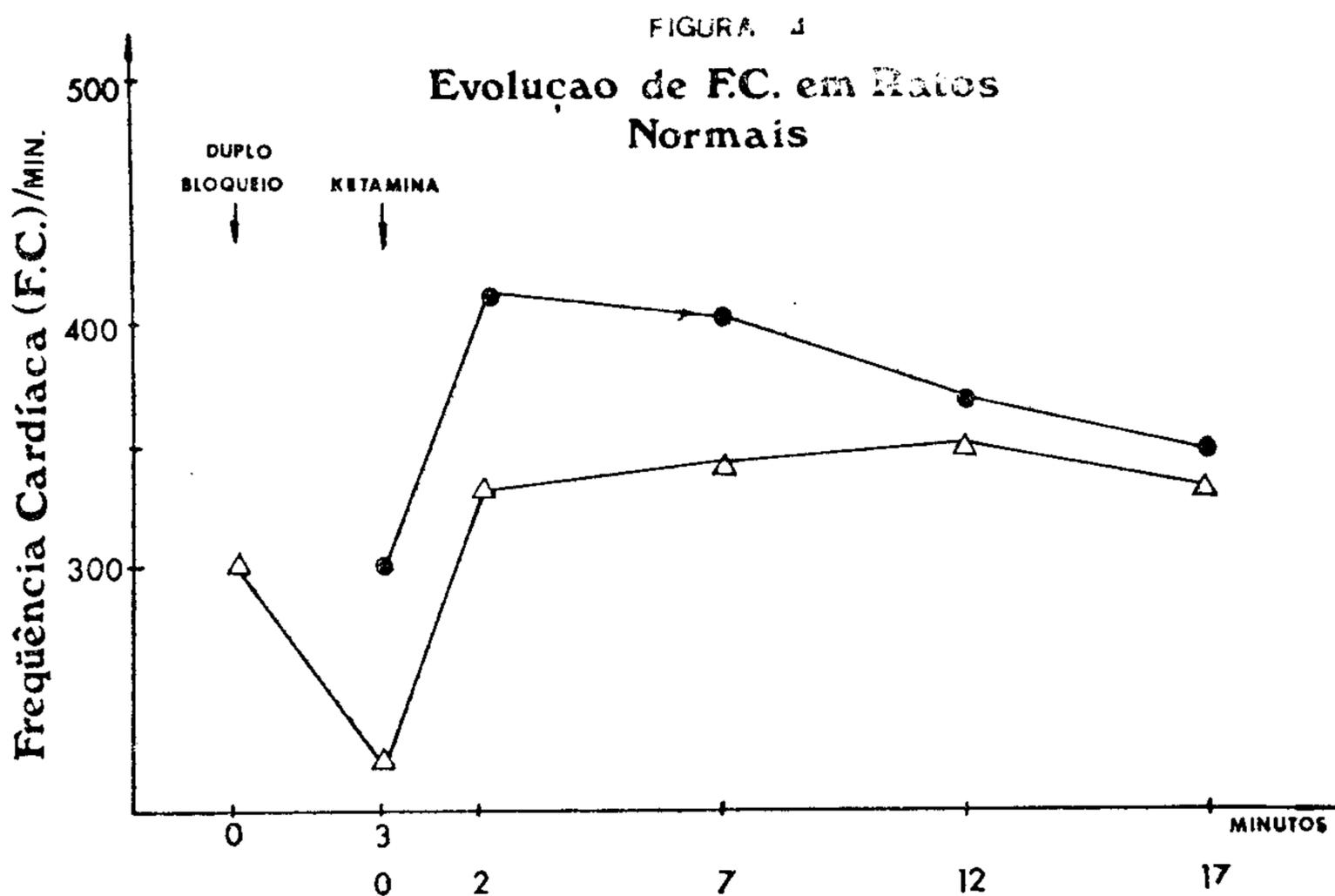
FCI = Frequência Cardíaca Inicial

FC = Frequência Cardíaca

FCAB = Frequência Cardíaca após bloqueio

* = Arritmia

inicial sofreu pequena queda após o duplo bloqueio, da ordem de 7% nos ratos normais e de 10% nos ratos hipertensos. Após injeção de ketamina houve ligeira elevação da pressão arterial, com tendência a restaurar o nível observado antes do bloqueio. Em nenhum dos grupos, porém, a média de



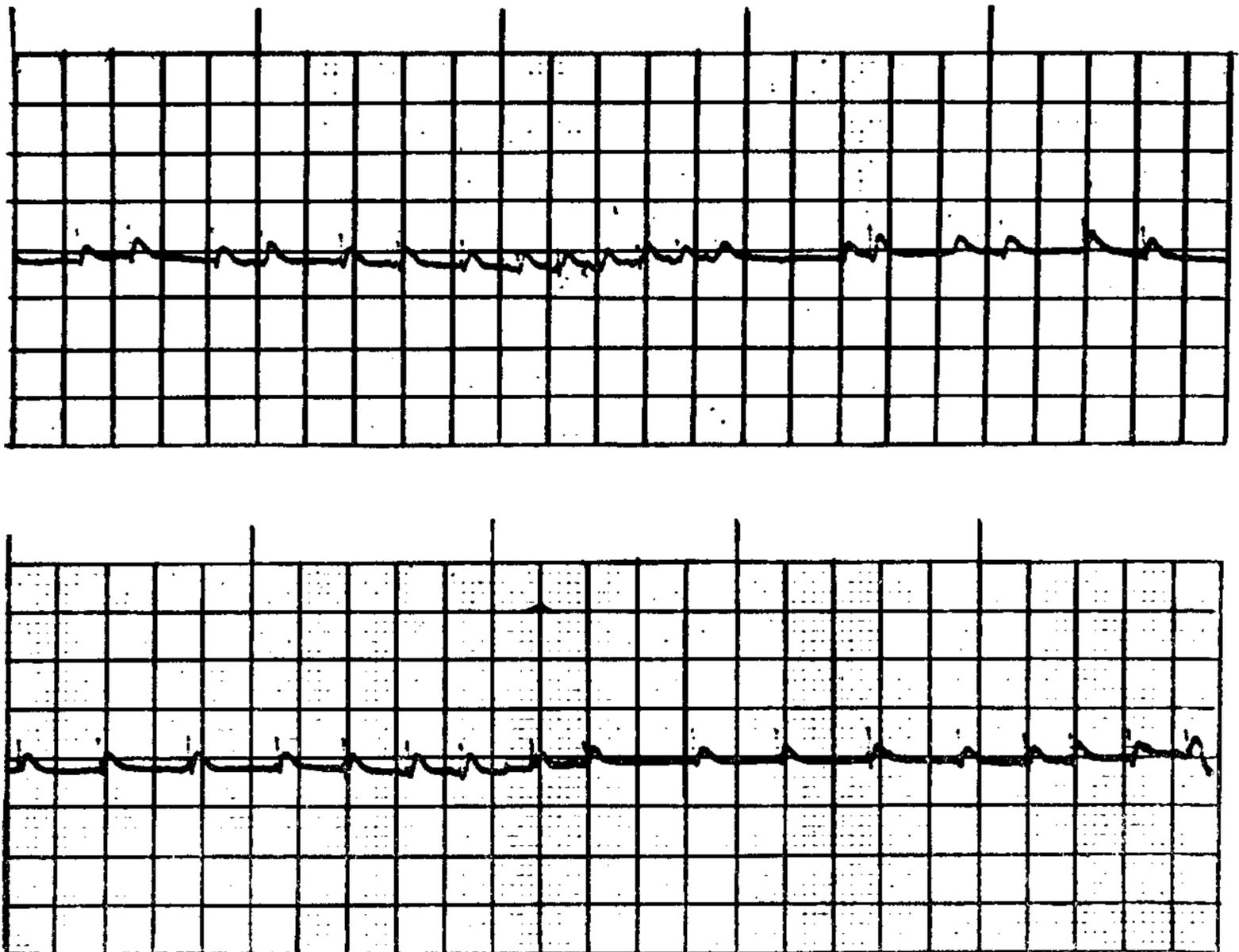


GRÁFICO 1

Arritmia supraventricular pós-duplo bloqueio adrenérgico

pressão arterial durante o período de observação após injeção de ketamina foi superior à média de pressão inicial.

Nas tabelas VI e VIII está registrada a evolução da frequência cardíaca antes e durante a anestesia pela ketamina,

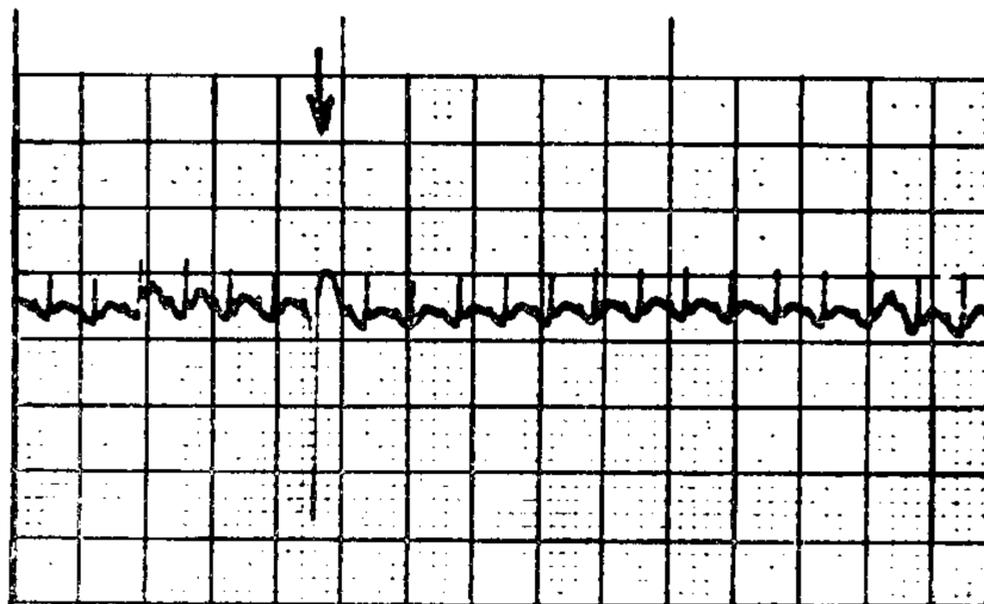
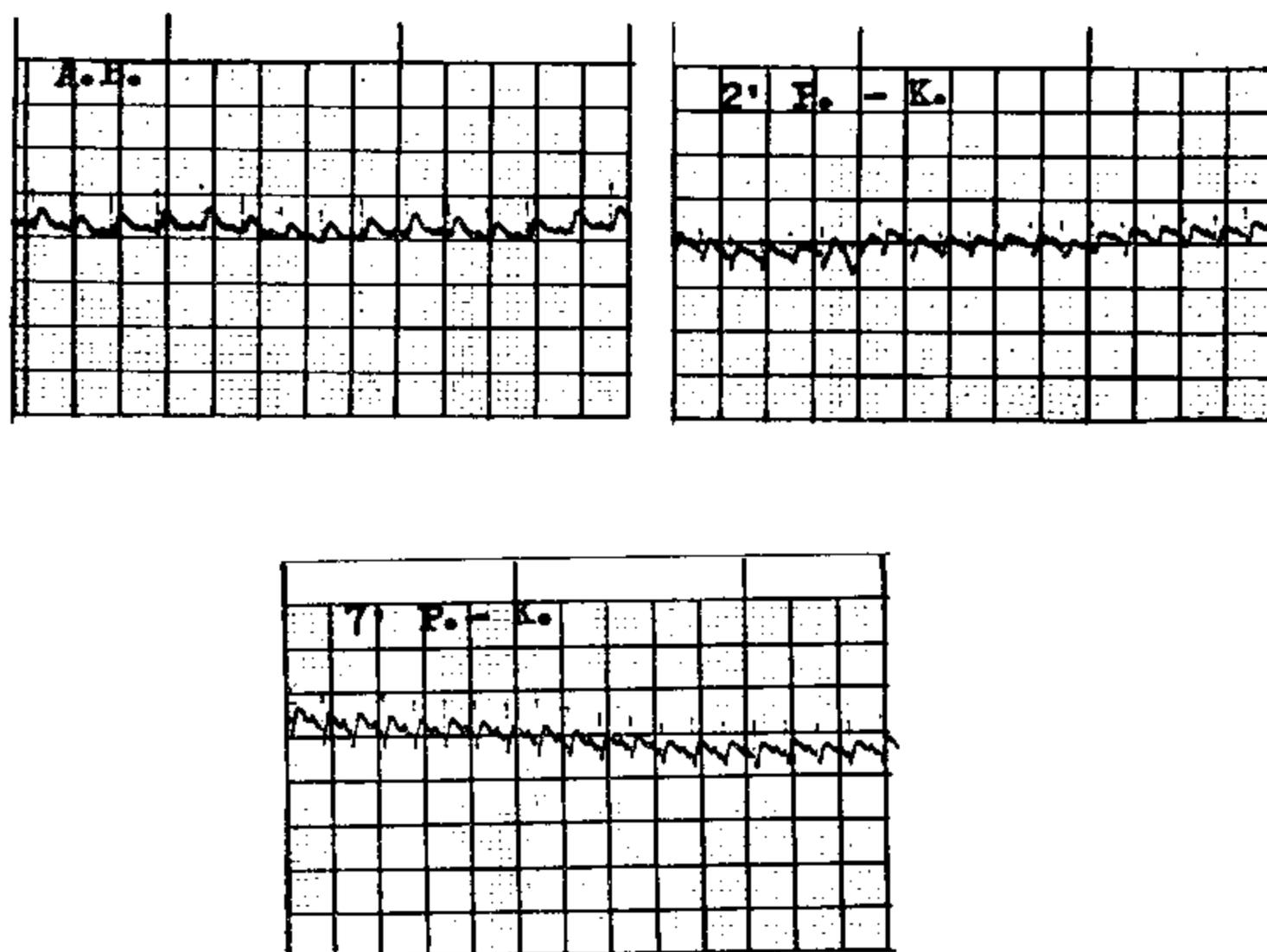


GRÁFICO 2

Extra-sístole ventricular após injeção de Ketamina em ratos previamente bloqueados

respectivamente em ratos hipertensos submetidos a duplo bloqueio adrenérgico (grupo H) e em ratos normais submetidos ao mesmo bloqueio (grupo G). A média de frequência inicial sofreu queda após o duplo bloqueio, da ordem de 23% nos ratos normais e de 13% nos ratos hipertensos. Após injeção de ketamina houve tendência à elevação da frequência cardíaca porém em ambos os grupos o aumento na média da frequência não ultrapassou 16% da média inicial.

Ocorreu arritmia supra-ventricular após o duplo bloqueio adrenérgico em um rato normal (rato n.º 04 da tabela VIII), conforme pode ser observado no gráfico 1.



A.B. = Após bloqueio

2' P. - K. = 2 minutos após Ketamina

7' P. - K. = 7 minutos após Ketamina

GRAFICO 3

ECG de ratos hipertensos

No gráfico 3, está registrado um padrão de eletrocardiograma obtido em ratos hipertensos sob duplo bloqueio adrenérgico e após administração de ketamina, observando-se a

elevação da frequência cardíaca provocada pela injeção da droga.

As figuras 1 a 4 revelam os resultados acima expostos de um ponto de vista gráfico.

DISCUSSÃO

Alguns aspectos importantes ressaltam dos resultados do presente trabalho. O primeiro diz respeito ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial determinado pela administração venosa de ketamina. Este aumento ocorreu tanto em ratos normais como hipertensos, sendo que o aumento da frequência cardíaca foi comparativamente maior nos ratos hipertensos do que nos ratos normais. Entretanto, a elevação da pressão arterial determinada pela injeção de ketamina foi relativamente maior nos ratos hipertensos do que nos ratos normais. Esta observação de ordem experimental vem de encontro aos achados clínicos de alguns autores que têm utilizado a droga em pacientes hipertensos sem conseqüências adversas, especialmente quando estes pacientes estão sob tratamento clínico da hipertensão (15).

O segundo aspecto diz respeito à influência do duplo bloqueio adrenérgico sobre os efeitos cardiovasculares do anestésico. O duplo bloqueio adrenérgico atenuou bastante a elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial determinada pela ketamina. Em relação à pressão arterial, o máximo que se verificou foi o retorno ao nível inicial determinado pelo anestésico após queda provocada pelo duplo bloqueio. Estes resultados parecem apoiar a idéia de alguns autores, para os quais a estimulação cardiovascular determinada pela ketamina seria devida a uma maior liberação de catecolaminas no organismo (1,10) ou a um bloqueio da reabsorção neuronal deste mediador químico (7).

Como fato isolado, registrou-se arritmia (extra-sístole ventricular) em um rato hipertenso sob duplo bloqueio adrenérgico e após o uso da ketamina, conforme o documentado no gráfico 2. Embora ocasional, julga-se importante considerar este achado. Evidenciou-se neste animal que, apesar do uso de bloqueador beta, a ketamina provavelmente tenha sido responsável pela arritmia. Igualmente deve-se considerar a possibilidade de interação do anestésico com os bloqueadores dos receptores beta.

Fato interessante foi a ocorrência de arritmia supraventricular em rato apenas sob a ação dos bloqueadores. Neste mesmo animal o uso de ketamina não agravou a arritmia.

Estes raros achados corroboram a impressão mais ou menos generalizada de que, em alguns casos, no homem, o uso de ketamina pode produzir arritmia.

O aparente paradoxo encontrado numa análise geral do trabalho, de que não houve proporcionalidade entre o acréscimo da pressão arterial e o da frequência cardíaca nos diversos grupos, sugere várias hipóteses. Entre elas, podem ser enumeradas: menores valores de volume sistólico e de pressão arterial em frequências cardíacas elevadas, inotropismo cardíaco alterado pelas ações das drogas, variações da resistência periférica, etc.

Os resultados experimentais não são muito discordantes daqueles observados na prática corrente da anestesia. Acredita-se, guardadas as limitações da investigação, que o aumento de tensão arterial em hipertensos não se aproxima de níveis de alto risco e parece não contra-indicar formalmente o uso da droga neste situação.

O tema merece ser melhor explorado em trabalhos futuros. Alguns projetos de continuação do estudo experimental, seguindo a mesma linha, estão em elaboração. Tentar-se-á assim enriquecer os conhecimentos sobre o mecanismo básico de ação do anestésico. Outro campo que deve ser analisado e documentado é o uso humano da ketamina em hipertensos.

SUMMARY

KETAMINE AND RENAL HYPERTENSION. EXPERIMENTAL STUDIES IN RATS

Some cardiovascular effects of ketamine ministration have been studied in normal and renal hypertensive rats (Goldblatt's procedure). These animals have, or have not had a double adrenergic blockade with propranolol and chlorpromazine previously to anesthesia.

After the injection of ketamine, it was observed a lower increase in the mean arterial blood pressure, in the hypertensive than in normal rats. However, after the injection of ketamine, the heart rate augmented less in normal animals, when compared to the hypertensive.

The previous double adrenergic blockade diminished the increase in blood pressure and in cardiac rate, obtained when ketamine was injected. This fact was observed in normal, as well as in hypertensive animals.

The electrocardiographic report of isolated premature ventricular beats was noted in hypertensive rats, under the action of double blockade plus anesthesia with ketamine. This occurrence of arrhythmia was considered a quite rare abnormality.

Several comments are done, trying to interpret the results and to correlate the experimental findings with clinical experience with ketamine. Also, a possible explanation of the pharmacologic action of ketamine upon cardiovascular system is exposed.

REFERÊNCIAS

1. Chang P, Chan K E & Ganendran A — Cardiovascular effects of 2 — (0-chlorophenyl) — 2 methylamino-cyclohexanone. (CI-581) in rats. *Br J Anaesth.* 41:391, 1969.
2. Domino E F, Chodoff P, & Corssen G — Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anaesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 6:279, 1965.
3. Dowdy E G & Kaya % — Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology* 29:931-943, 1968.
4. McGrath, J C, Mackenzie J E & Millar R A — Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation. *Br J Anaesth.* 47:1141-1147, 1975.
5. McGrath J C, Mackenzie J E & Millar R A — Circulatory responses to ketamine: dependence on respiratory pattern and background anaesthesia. *Br J Anaesth.* 47:1149-1156, 1975.
6. 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.
7. Nedergaard O A — Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. *Eur J Pharmacol.* 23:153, 1973.
8. Oyama T, Matsumoto F & Kudo T — Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg (Cleve)* 49:697, 1970.
9. Traber D L, Wilson R D & Priamo L L — A detailed study of the cardiopulmonary response of ketamine and its blockade by atropine. *South Med J* 63:1077-1081, 1970.
10. Takki S, Nikki P, Jaatela A, et al — Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anaesth* 44:1318, 1972
11. Tweed W A, Minuck M & Mymin D — Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 37:613-619, 1972.
12. Schaffenburg CA — Device to control constriction of main renal artery for production of hypertension in small animals. *Proc Soc Exp Biol (N Y)* 101:676-677, 1959.
13. Virtue R W, Alanis J M & Mori M — An anesthetic agent: 2-Orthochlorophenyl, 2 methylamino cyclohexanone HCl (CI--581). *Anesthesiology* 28:823-833, 1967.
14. Vichi F L — Observação pessoal.
15. Wilson R D — Current status of ketamine. *Reg Refresh Courses in Anesthesiology*, A S A Inc, Philadelphia, 1:157-167, 1973.
16. Wong D H W & Jenkins L C — An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. *Can Anaesth Soc* 21:57, 1974.