

## Efeitos Cardiovasculares da Quetamina em Cães Hipovolêmicos ‡

Marlene Paulino dos Reis Oliveira, EA ¶, Rubens Lisandro Nicoletti, EA §, Antonio Alberto de Felício, EA † & Anita Leocadia de Mattos Ferraz, EA §

Reis - Oliveira M P, Nicoletti R L, Felício A A e Ferraz A L M — Efeitos Cardiovasculares da Quetamina em Cães Hipovolêmicos — Rev Bras Anest 30:3:167 – 172, 1980

Os efeitos da quetamina em cães hipovolêmicos foram estudados em seis animais anestesiados com pentotal sódico e com ventilação espontânea após intubação traqueal. Os parâmetros estudados foram: débito cardíaco, frequência cardíaca e pressões arterial sistólica e diastólica. Os estudos foram feitos em três fases: I - após administração de pentotal sódico; II - após 30 minutos de sangramento agudo e III - após infusão de quetamina (5 mg/kg).

Os resultados mostraram: a) o sangramento produziu queda do débito cardíaco (36,46%), da pressão arterial sistólica (23,30%) e diastólica (9,92%) e um aumento na frequência cardíaca (23,71%); b) a infusão de quetamina após sangramento provocado aumentou o débito cardíaco (16,59%), a pressão arterial sistólica (10%) e a diastólica (13,5%) e a frequência cardíaca (2,66%). Estes valores foram comparados com o controle obtido após o sangramento.

Demonstrou-se que o uso de quetamina em cães hipovolêmicos melhora o sistema cardiovascular e os órgãos vitais são bem perfundidos.

Unitermos: ANESTÉSICO: venoso, quetamina, FISIOPATOLOGIA: hipovolemia, hemorragia, ANIMAL: cão.

**A**QUETAMINA (ciclohexamina), anestésico geral não barbitúrico produz um estado conhecido como anestesia dissociativa caracterizado por completa analgesia e sono leve<sup>6</sup>. Essas propriedades únicas associadas às estimulações cardiovasculares no homem traduzidas por aumento de frequência cardíaca, da pressão arterial e do

débito cardíaco<sup>7, 26, 27</sup> tem possibilitado o uso da droga como agente de escolha para pacientes em choque<sup>4, 5</sup>

Realizamos o presente trabalho com a finalidade de examinar os efeitos cardiovasculares da quetamina em animais induzidos experimentalmente à depleção de volume sanguíneo.

### MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados seis cães de ambos os sexos cujos pesos variaram de 12 a 15 kg. Os animais foram previamente anestesiados com tiopental sódico na dose de 25 mg/kg peso por via venosa, submetidos a intubação traqueal e mantidos em ventilação espontânea. Foram dissecadas e cateterizadas as artérias femorais direita e esquerda para registro da pressão arterial e colheita de sangue respectivamente, e a veia subclávia esquerda para administração de drogas.

Em todos os animais foram determinados: débito cardíaco, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica.

A pressão arterial foi registrada em um polígrafo de dois canais Grass, utilizando-se um transdutor de pressão Statham p 23AA, a frequência cardíaca foi calculada através do gráfico da pressão arterial. O débito cardíaco foi medido de acordo com o princípio de Hamilton e Stewart das curvas de diluição<sup>10, 12, 22</sup> utilizando-se a albumina marcada com I<sup>131</sup> como substância indicadora<sup>11, 15, 16</sup> sendo as amostras colhidas pelo método empregado por Reis - Oliveira e col<sup>18</sup>.

Estes parâmetros foram registrados em três fases distintas (gráficos 1 e 2).

Fase I - após 15 minutos da sedação com tiopental.

Fase II - após 30 minutos de um sangramento agudo realizado na proporção de 30 ml/kg peso.

Fase III - após 3 minutos de injeção venosa de 5 mg/kg peso de quetamina.

Os resultados obtidos foram analisados pelo teste t de Student (pareado) para populações correlatas<sup>20</sup>, sendo comparados os valores da fase II com a fase I e os da fase III com os da fase II do estudo. Estes valores foram representados graficamente através de cálculo das médias, desvio padrão e intervalos de confiança.

### RESULTADOS

Os valores do débito cardíaco determinados nas três fases do experimento encontram-se na tabela I. Os resultados demonstram uma queda de 36,46% do débito cardíaco

‡ Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

¶ Responsável pelo CET da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

§ Professor Adjunto e Membro do CET da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

† Membro do CET da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

§ Professor Assistente e Membro do CET da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Correspondência para Marlene Paulino dos Reis Oliveira  
Rua Garibaldi, 2795 - 14.100, Ribeirão Preto, SP.

Recebido em 07 de dezembro de 1979

Aceito para publicação em 13 de fevereiro de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

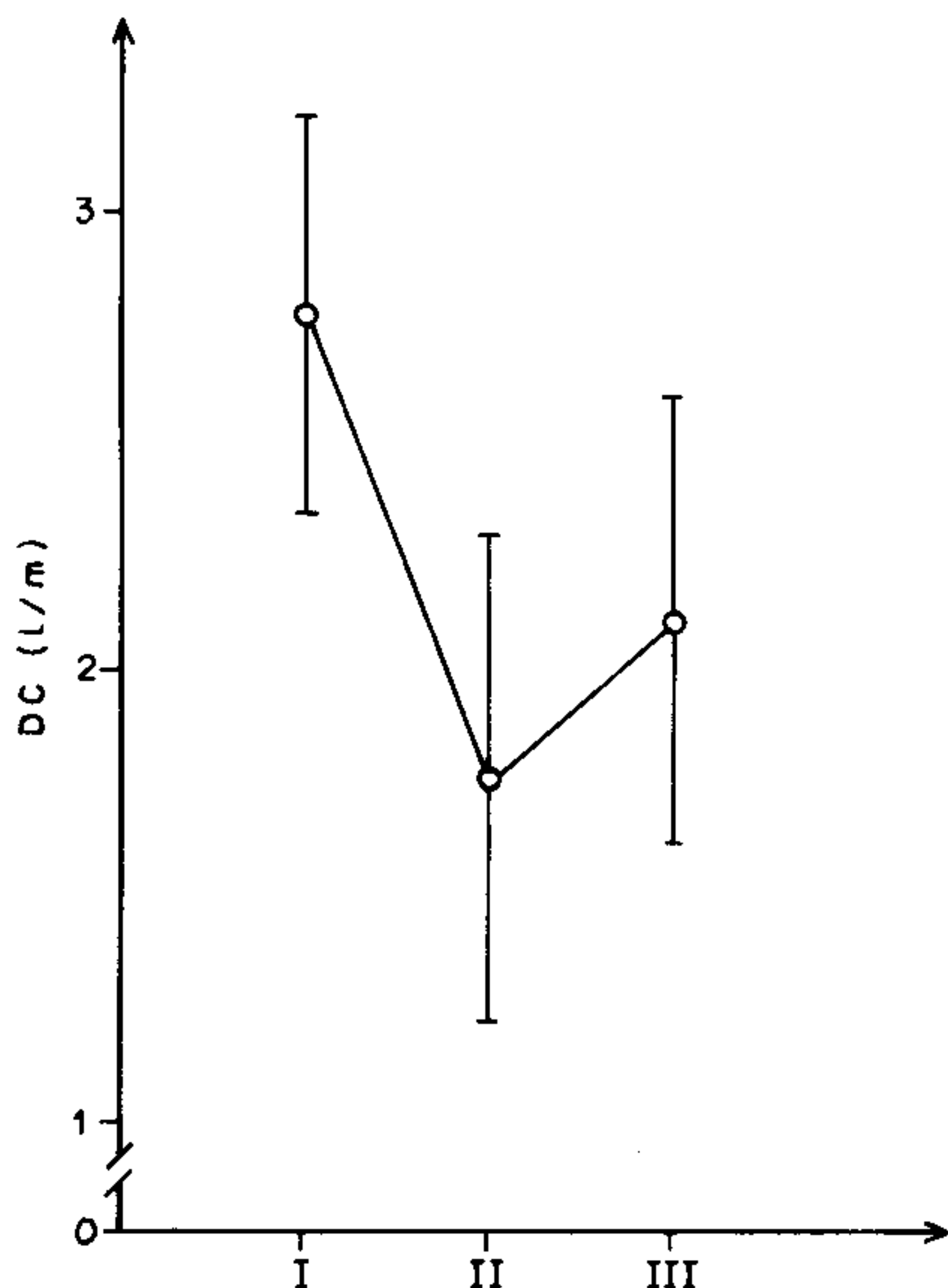


Fig. 1 Valores médios e intervalos de confiança de débito cardíaco obtidos nas fases I, II e III do estudo.

co após o sangramento proposto (Fase II) quando comparado com o controle (Fase I) que foi estatisticamente significante ( $p < 0,005$ ). O resultado após 3 minutos do uso da quetamina (Fase III) quando comparado com a fase II evidencia um aumento de 16,59% que também foi estatisticamente significante ( $p < 0,05$ ) (figura 1).

Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica encontram-se na tabela II.

TABELA I

Valores de débito cardíaco após sedação com tiopental sódico (Fase I), após 30 minutos do sangramento (Fase II) e após uso de quetamina (Fase III).

CÃO	DÉBITO CARDÍACO l/min.		
	FASE I	FASE II	FASE III
1	2,85	1,77	2,29
2	2,30	1,22	2,21
3	2,31	1,46	1,57
4	2,93	1,56	1,70
5	3,17	2,48	2,75
6	3,11	2,10	2,15

TABELA II

Valores de pressão arterial sistêmica (PAS = sistólica e PAD = diastólica) após sedação com tiopental sódico (Fase I), após 30 minutos de sangramento (Fase II) e após uso de quetamina (Fase III). As pressões em kilopascal e entre parênteses em mm Hg.

CÃO	FASE I		FASE II		FASE III	
	PAS kPa (mm Hg)	PAD kPa (mm Hg)	PAS kPa (mm Hg)	PAD kPa (mm Hg)	PAS kPa (mm Hg)	PAD kPa (mm Hg)
1	24,7 (186)	14,0 (105)	19,6 (148)	14,0 (105)	17,0 (130)	14,7 (111)
2	23,0 (173)	15,5 (117)	16,4 (124)	13,1 (099)	23,9 (180)	17,5 (132)
3	23,8 (179)	09,8 (074)	14,7 (111)	10,6 (080)	17,0 (130)	13,1 (099)
4	18,0 (136)	12,3 (093)	13,9 (105)	08,2 (062)	13,1 (099)	08,2 (062)
5	26,6 (200)	14,7 (111)	25,5 (192)	13,1 (099)	28,0 (210)	16,4 (124)
6	24,7 (186)	12,3 (093)	17,0 (130)	12,3 (093)	19,6 (148)	12,3 (093)

TABELA III

Valores de frequência cardíaca após sedação com tiopental sódico (Fase I), após 30 minutos do sangramento (Fase II) e após uso de quetamina (Fase III).

CÃO	FREQUÊNCIA CARDÍACA b p m		
	FASE I	FASE II	FASE III
1	110	145	150
2	160	190	200
3	100	150	150
4	140	180	160
5	90	110	130
6	120	170	180

A diminuição da pressão arterial sistólica de 23,30% da fase I para a fase II foi significativa ( $p < 0,005$ ) e o aumento de 10% após 3 minutos do uso de quetamina não foi significativa (figura 2). A pressão arterial diastólica diminuiu 9,92% da fase I para a fase II, diferença não significativa e aumentou 13,59% após 3 minutos do uso da quetamina evidenciando uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) (figura 3). Os registros da pressão arterial obtidos durante o estudo encontram-se exemplificados na figura 4.

Os resultados da frequência cardíaca encontram-se na tabela III; da fase I para a fase II houve um aumento de 23,71% caracterizando uma diferença significativa ( $p < 0,005$ ), após 3 minutos do uso da quetamina houve um aumento de 2,66%, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (figura 5).

Os valores da análise estatística encontram-se na tabela IV.

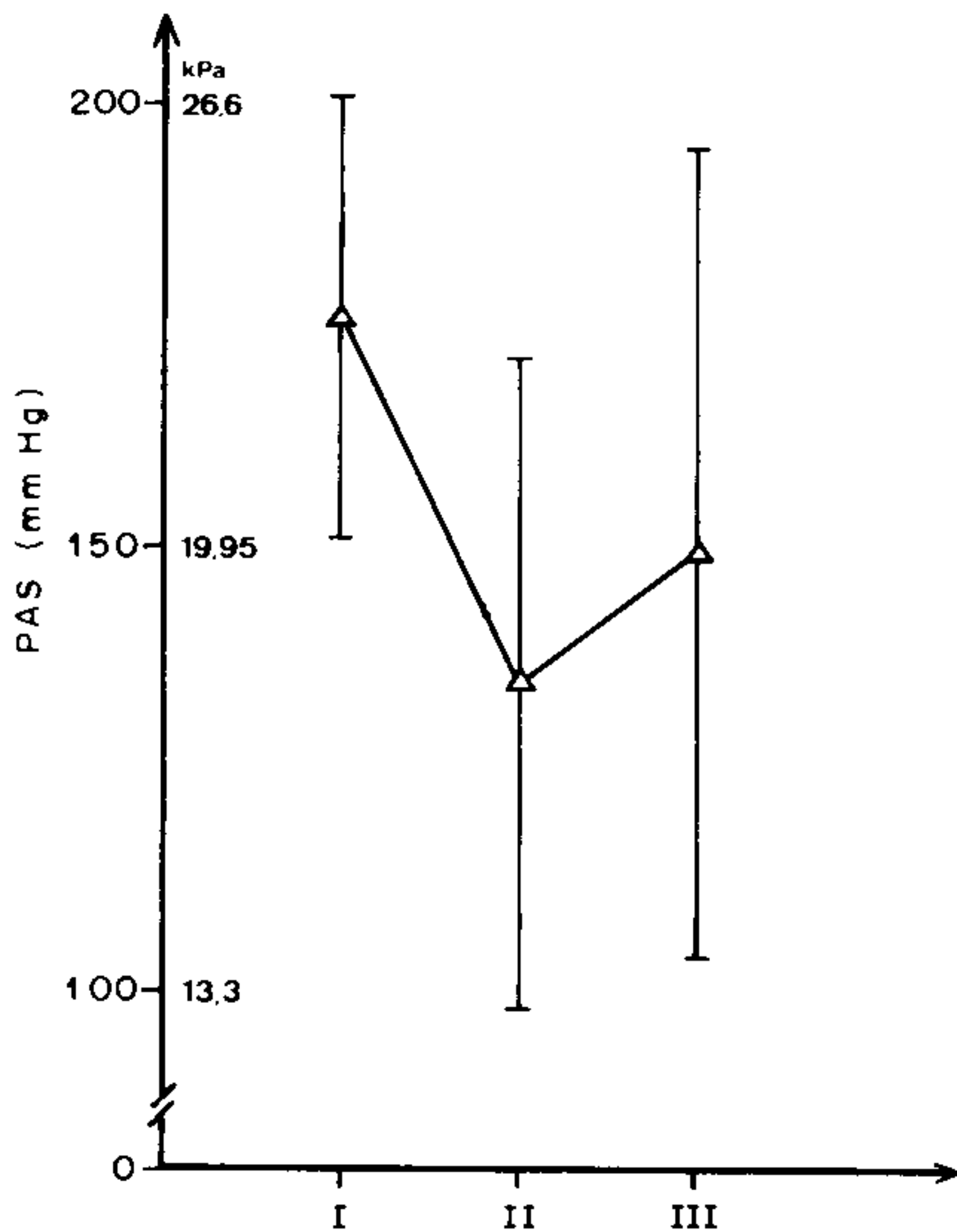


Fig. 2 - Valores médios e intervalos de confiança de pressão arterial sistólica obtidos nas fases I, II e III do experimento.

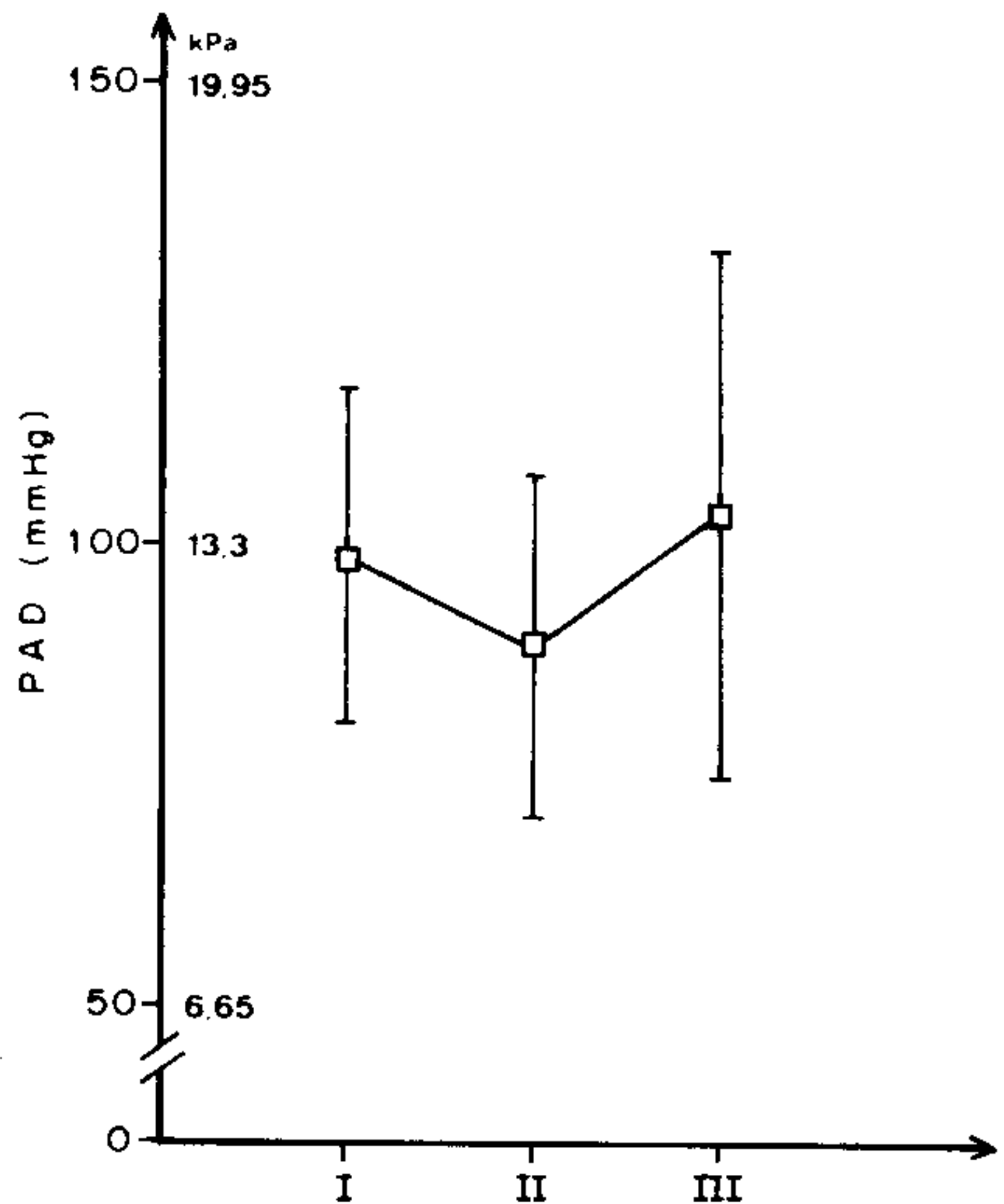


Fig. 3 - Valores médios e intervalos de confiança de pressão arterial diastólica obtidos nas fases I, II e III do experimento.

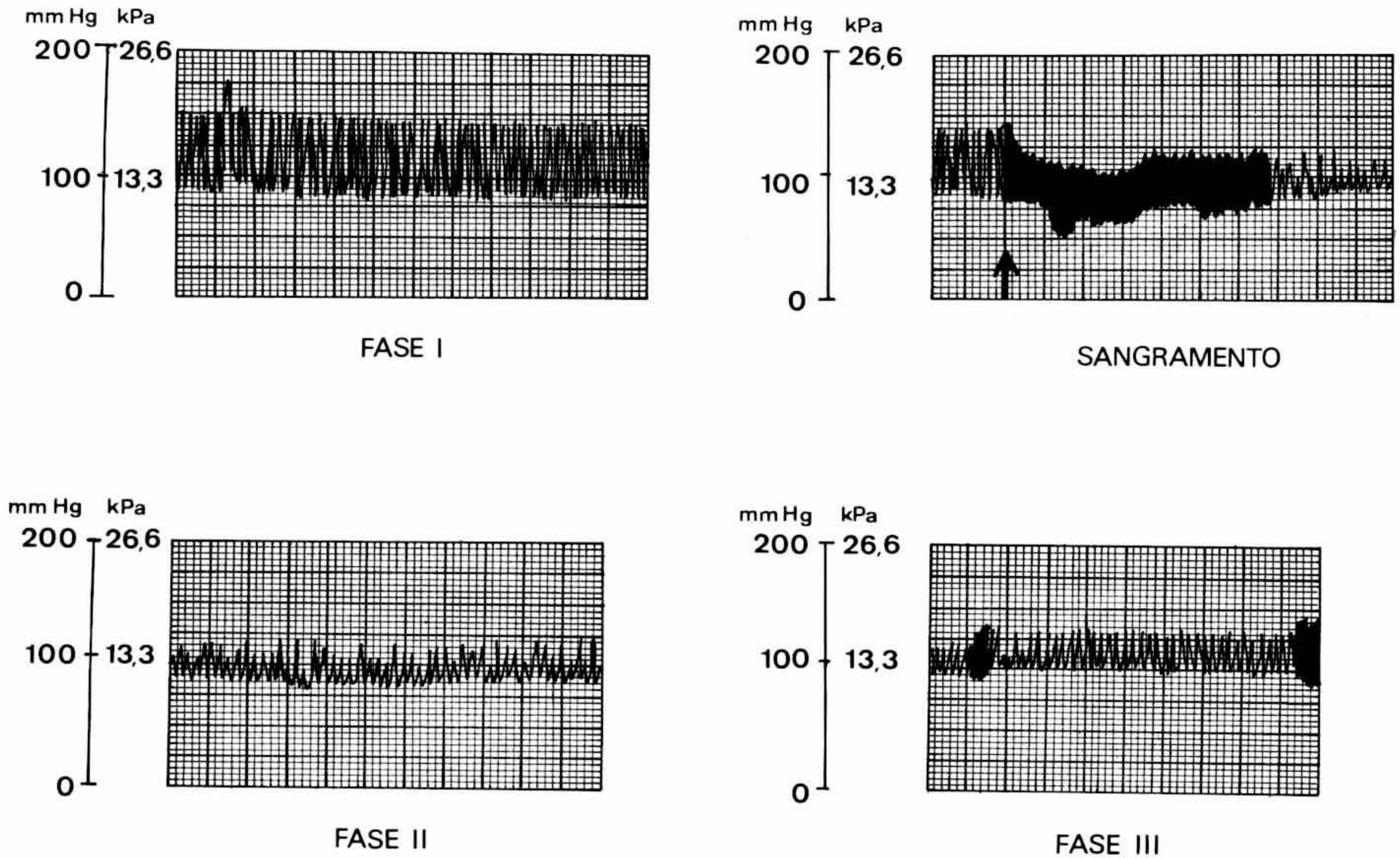


Fig. 4 - Registro da pressão arterial nas fases I, II e III do estudo e no momento em que foi feito o sangramento. Velocidade do polígrafo 2,5 mm/m e 2,5 mm/s.

TABELA IV

Efeitos cardiovasculares resultantes de um sangramento agudo em seis cães e posterior injeção venosa de quetamina (5 mg/kg) em presença de hipovolemia.

	Controle	Após 30 minutos de sangramento		Quetamina 5 mg/kg após 30 minutos de sangramento	
		Observado	P	Observado	P
Débito cardíaco	2,78 ± 00,44	1,77 ± 00,53	P < 0,005	2,11 ± 00,49	P < 0,05
Pressão art. sistólica	kPa	23,50 ± 03,34	17,90 ± 04,80		19,80 ± 06,07
	(mm Hg)	(176,67 ± 25,14)	(135,00 ± 36,49)	P < 0,005	(149,50 ± 45,70)
Pressão art. diastólica	kPa	13,14 ± 02,36	11,90 ± 02,04		13,70 ± 03,83
	(mm Hg)	(98,83 ± 17,81)	(89,67 ± 18,38)	Ñ sign.	(103,50 ± 28,81)
Frequência cardíaca	kPa	15,96 ± 03,98	20,90 ± 04,42		21,50 ± 03,97
	(mm Hg)	(120,00 ± 29,97)	(157,50 ± 33,26)	P < 0,005	(161,67 ± 28,54)

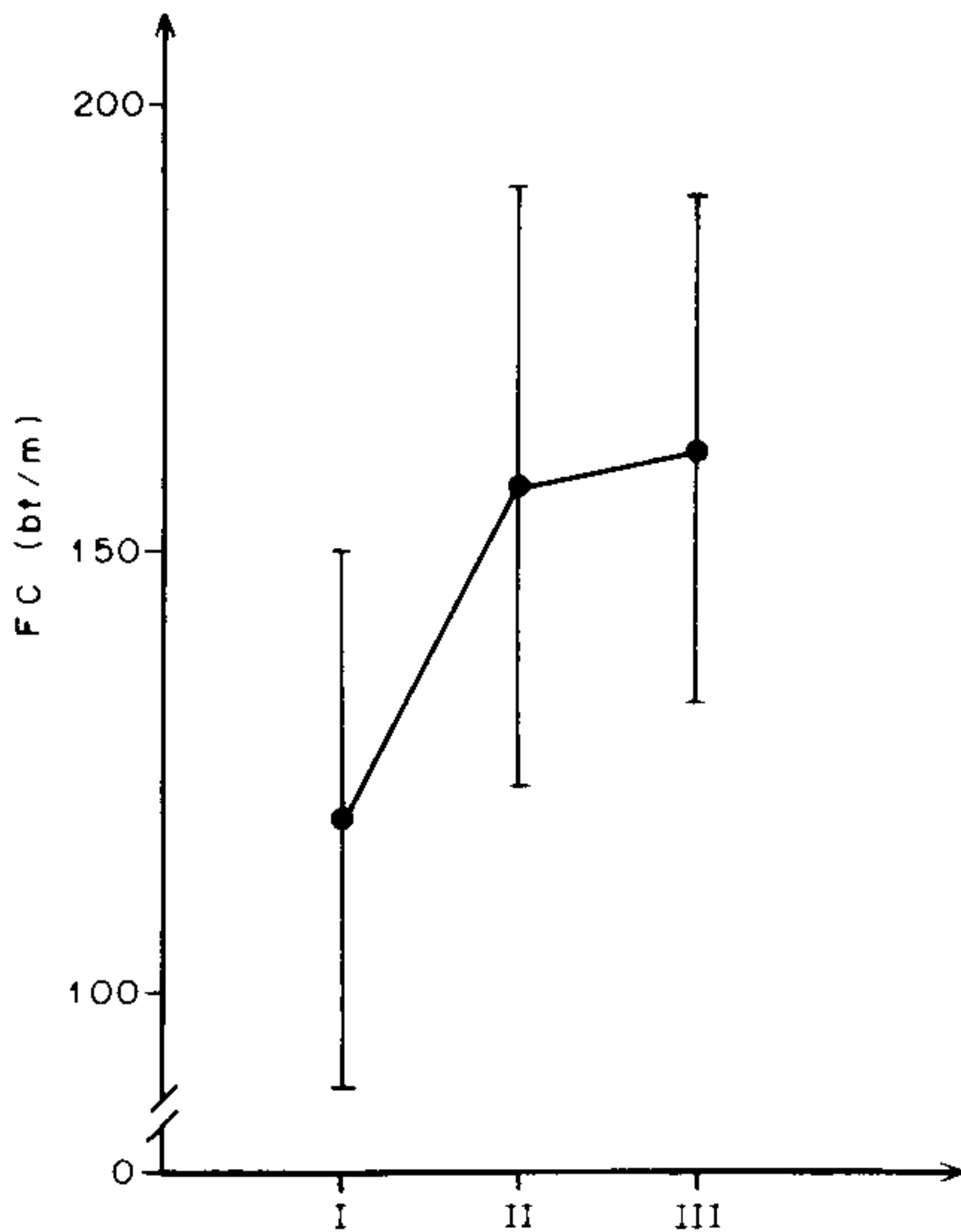


Fig. 5 - Valores médios e intervalos de confiança de frequência cardíaca obtidos nas fases I, II e III do experimento.

### DISCUSSÃO

A indução da anestesia por via venosa nos pacientes cirúrgicos em estado de choque hemorrágico ainda representa um desafio para o anestesista. Um dos principais problemas que pode surgir nessas condições é o da depressão cardiovascular logo após administração da droga utilizada com a possibilidade de se agravar a diminuída perfusão tecidual já existente.

Em nossos cães hipovolêmicos com perda sanguínea aguda de 30 ml/kg peso, sedados com tiopental sódico, observamos que a administração de quetamina na dose de 5 mg/kg produziu efeito estimulante sobre o aparelho cardiovascular, já citado por outros autores<sup>13, 27</sup>. Observamos, nessas condições, aumento de débito cardíaco, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica. Deve ser salientado que o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica e principalmente o aumento do débito cardíaco determinado pela quetamina estando o animal em estado de choque hemorrágico é fato importante observado após a sua administração venosa.

Observamos em nossos animais um aumento de 16,59% do débito cardíaco, que proporciona ao anestesista a segurança de que os tecidos estão sendo perfundidos de maneira adequada após a administração da droga. O aumento do débito cardíaco determinado pela quetamina, nessas condições, pode ser devido ao resultado da combinação complexa de suas ações centrais e periféricas. Os efeitos centrais tem sido atribuídos à ativação do sistema nervoso simpático central<sup>3</sup> e a um efeito similar ao dos beta estimulantes<sup>1</sup>.

Periféricamente a droga pode determinar aumento das catecolaminas circulantes<sup>23</sup> que se traduz por uma vasoconstrição arterial e venosa, proporcionando um maior retorno venoso ao coração. O retorno venoso é um dos principais fatores determinantes da quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto<sup>8</sup>. A quetamina também pode ativar o sistema adrenocortical aumentando os níveis plasmáticos de corticóides<sup>17</sup> e vários autores<sup>14, 19, 21</sup> já demonstraram que o cortisol aumenta o débito cardíaco, tanto em animais de experimentação como no homem. Existe a possibilidade de uma função aditiva entre corticóides e catecolaminas<sup>24</sup> que poderia também aumentar o débito cardíaco. A possibilidade que a quetamina atue diretamente nas células miocárdicas foi considerada por Hamilton e col<sup>9</sup>. Eles mostraram que a droga tem uma ação dual no potencial de membrana das fibras de Purkinje em perfusão isolada de coração de suíno. A ação primária ou principal mostra ser uma facilitação veratrínica de movimentos iônicos através da membrana celular. A droga também aumenta a resposta da preparação à pequenas doses de adrenalina. Drogas com ação veratrínica aumentam a permeabilidade das membranas celulares que tornam as células mais excitáveis e reagentes aos estímulos fisiológicos<sup>8</sup>. Dentre os efeitos periféricos pode ser salientada ainda a ação parassimpatolítica da quetamina<sup>25</sup> determinando bloqueio da ação do nervo vago cardíaco e produzindo aumento de frequência cardíaca.

Nossos resultados evidenciam que o aumento de frequência cardíaca determinado pela quetamina não foi suficiente para prejudicar o enchimento diastólico e consequente prejuízo do rendimento cardíaco.

A soma desses efeitos centrais e periféricos da quetamina com aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, da frequência cardíaca e principalmente do débito cardíaco caracteriza-a como droga de escolha para indução anestésica do paciente em choque hemorrágico ou com hipovolemia grave. Com isto, obteremos a denominada "cabeça de pressão", necessária para que tecidos nobres não sofram deficiência de perfusão, enquanto se procura restabelecer a homeostasia com reposição adequada do volume perdido.

Reis-Oliveira M P, Nicoletti R L, Felício A A e Ferraz A L M – Cardiovascular effects of ketamine in hypovolemic dogs – *Rev Bras Anest* 30:3:167 - 172, 1980

The effect of ketamine in hypovolemic dogs was studied in six animals anaesthetized with pentotal sodium and kept with traqueal tube in spontaneous ventilation. The parameters studied were: cardiac output, heart rate, systolic and diastolic arterial pressures. The study were undertaken in three phases: I - After pentotal sodium infusion; II - After 30 min of acute bleeding and III - After ketamine infusion (5 mg/kg).

The results showed: a) bleeding produced a fall in cardiac output (36, 46%), in systolic arterial pressure (23, 30%) in diastolic arterial pressure (9, 92%) and a rise in cardiac rate (23, 71%). b) ketamine infusion after bleeding produced a rise in cardiac output (16, 59%) in a systolic arterial pressure (10%) in a diastolic arterial pressure (13, 5%) and in cardiac rate (2,66%). These values were compared with the phase II controls obtained after bleeding. These findings demonstrate that the use of ketamine in haemorrhagic hypovolemic dogs improve the cardiovascular system and the vital organs can be perfused.

**Key - Words:** ANESTHETICS; intravenous, ketamine, PHYSIOPATHOLOGY; hemorrhage, hypovolemia, ANIMAL; dog.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allaria B, Manzoni G, Zavanone G, Ferrero E - Effetividades cardiovasculares diretas e mediadas da ketamina *Acta Anesth Italica* 27: 837, 1976.
- Chang P, Chan K E, Ganendran A - Cardiovascular effects of (CI 580) ketamine in rats. *Br J Anesth* 41: 391, 1969.
- Chodoff P - Evidence for central adrenergic action of ketamine: Report of a case. *Anesth Analg* 51: 247, 1972.
- Corssen G - Ketamine for high risk cardiac patients. *Anesthesiology* 36: 413, 1972.
- Corssen G, Allarde R, Brosch F, Arbenz G - Ketamine as the sole anesthetic in open-heart surgery. A preliminary report. *Anesth Analg* 49: 1025, 1970.
- Corssen G, Miyasaka M, Domino E F - Changing concepts in pain control during surgery: Dissociative Anesthetics with CI 581. A progress report, *Anesth Analg* 47: 746, 1968.
- Domino E F, Chodoff P, Corssen G - Pharmacologic effects of CI 581, an new dissociative anaesthetic in man, *Clin Pharmacol Ther* 6: 279, 1965.
- Guyton A C - *Tratado de Fisiologia Médica* - Rio de Janeiro, Editora Guanabara - Koogan, 1973.
- Hamilton J T, Bryson J S - The effect of ketamine on transmembrane potentials of Purkinje fibres of the pig heart. *Br J Anesth* 46: 636, 1974.
- Hamilton W F, Moore J W, Kinsman J M, Spurling R G - Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol* 99: 534, 1931.
- Huff R, Feller D D, Judd O, Bogardus G M - Cardiac output of men and dogs measured by in vivo analysis of iodinated human serum albumin. *Circ Res* 3: 564, 1955.
- Kinsman J M, Moore J W, Hamilton W T - Studies on the circulation injection method: Physical and Mathematical Considerations. *Am J Physiol* 89: 332, 1929.
- Kreuscher H, Ganch H - The effect of phencyclidine derivative ketamine (CI 581) on the cardiovascular system. *Der Anaesthetist* 16: 229, 1967.
- Lillehei R C, Longenecker J K, Block J H, Manax W G - The nature of irreversible shock, experimental and clinical observations. *Ann Surg* 160: 682, 1964.
- McIntyre W J, Pritchard W H, Eckstein R W, Friedel H L - The determination of cardiac output by continuous recording system utilizing iodinated I<sup>131</sup> human serum albumin. I. Animal Studies. *Circulation* 4: 522, 1951.
- Nylin G, Celander H - Determinations of blood volume in the heart and lungs and the cardiac output through the injection of radio-phosphorus. *Circulation* 1: 76, 1950.
- Oyama T, Matsumoto F, Kudo T - Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg* 49: 697, 1970.
- Reis - Oliveira M P, Nicoletti R L, Godoy R A, Soares M P, Ferraz A L M - Efeitos hemodinâmicos do respirador de Takaoaka em cães, I cães normovolêmicos. *Rev Bras Anest* 27: 587, 1977.
- Schumer W, Sperling R - Shock and its effects on the cell *JAMA* 205: 215, 1968.
- Snedecor G W, Cochran W G - *Métodos Estatísticos* 3.<sup>a</sup> edição. Companhia Editorial Continental S.A., 1971.
- Spink W W, Vick J A - Evaluation of plasma, metaraminol and hydrocortisone in experimental shock. *Circ Res* 9: 184, 1961.
- Stewart G N - The output of the heart dogs. *J Physiol* 58: 20, 1921.
- Takki S, Nikki P, Jaatela A, Tammisto T - Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anaesth* 44: 1318, 1972.
- Thomas C S, Brockman S K - The role of adrenal corticosteroid therapy in *Escherichia coli* endotoxin shock. *Surg Gynec Obstet* 126: 61, 1968.
- Traber D L, Wilson R D, Priano L L - Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth Analg* 49: 420, 1970.
- Tweed W A, Minuck M, Mymin D - Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 37: 613, 1972.
- Virtue R W, Alanis J M, Mori M - An anesthetic agent: 2-Orthochlorophenyl, 2-Methylamino cyclohexanose HCL (CI 581) *Anesthesiology* 28: 823, 1967.