

**EFEITOS DA KETAMINA SOBRE O FLUXO  
SANGÜÍNEO RENAL**

1335  
Estudo experimental no cão (\*)

**DR. PEDRO THADEU GALVAO VIANNA, E.A. (\*\*)**

**DR. JOSÉ REINALDO CERQUEIRA BRAZ, E.A. (\*\*\*)**

**DR. JOSÉ RENATO COLOGNESI, E.A. (\*\*\*)**

**DR. LIM CHEONG YONG (\*\*\*)**

AP 4724  
*Foram estudados em seis cães submetidos a ação da ketamina (6 mg/kg de peso corpóreo), o fluxo sanguíneo renal (FSR) através do método da fluxometria eletromagnética. Para a preparação do modelo experimental os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (30 mg/kg de peso corpóreo). As medidas do FSR foram realizadas uma hora após o uso do pentobarbital sódico (controle) e 1, 5, 10 e 15 minutos após o uso da ketamina.*

*Não foram encontradas alterações do fluxo sanguíneo renal nos animais submetidos a ação da ketamina. Verificou-se também que a resistência renal aumentou aos 10 minutos após a injeção da ketamina.*

A ketamina é um derivado da fenciclidina (16,8). A experiência acumulada demonstrou que este anestésico possui características próprias, principalmente hemodinâmicas, aumentando a pressão arterial, o débito e a frequência cardíaca, sem alterações da resistência periférica (15,20,18). Devido a estes efeitos, tem sido recomendado, como agente de indução anes-

(\*) Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu; Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" (UNESP). Premiado em 3.º lugar, Prêmio S.B.A.-Parke Davis, 1977.

(\*\*) Chefe do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, UNESP.

(\*\*\*) Prof. Assist. Dr. do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, UNESP.

recebido em 2/8/77

aprovado p/publicação em 24/2/78

tésica em indivíduos hipovolêmicos (2) ou em situações em que os pacientes se apresentam com baixo débito cardíaco (6,14).

Nas condições acima citadas os pacientes apresentam vasoconstrição renal e oligúria acentuada como característica reacional intrínseca da própria patologia de hipoperfusão. A estes efeitos poderiam ser somados vasoconstrição renal da própria droga já que, também promovem a liberação de catecolaminas (22).

Alguns autores ao empregarem a técnica de clearance de PAH comprovaram não haver alterações da hemodinâmica renal em cães (1,19). Assim, Vianna (19) ao empregar a técnica da clearance de para-aminohipurato de sódio (PAH) para avaliar o fluxo plasmático renal (FPR) concluiu que a ketamina não produzia no cão alterações significantes do FPR quando comparadas com o FPR do próprio animal, no estado de vigília. A resultado semelhante também chegaram Bevan e Budhu (1); eles empregaram o cão como animal de experiência e a clearance de PAH como método de medida do FRP. Entretanto, no que diz respeito aos efeitos da ketamina sobre a hemodinâmica renal existem controvérsias já que Zatelli e col. (21), observaram uma diminuição significativa do FPR ao empregar a ketamina em indivíduos jovens e hígidos; esses autores empregaram a clearance de PAH como medida da hemodinâmica renal.

O motivo dessa controvérsia, presumivelmente, se encontra nas doses do anestésico empregado, grau de hidratação, metodologia empregada e o período compreendido entre a injeção de ketamina e a realização das medidas (12). Além disso, a ketamina produz diminuição da diurese (19) e esse fato poderia contribuir para aumentar o erro da avaliação do volume urinário. Este, poderia repercutir na medida do FPR pois o mesmo entra na composição da fórmula da clearance renal; isto sem contar que durante a fase da queda da diurese existe uma maior reabsorção de PAH, resultando um FPR falsamente inferior ao verdadeiro.

Sendo a ketamina um agente estimulante do sistema nervoso simpático com o concomitante aumento das catecolaminas circulantes, seria de se esperar um aumento da secreção do sistema renina — angiotensina; tal não foi observado por Miller e col. (17) que ao utilizarem doses anestésicas de ketamina (2 mg/kg de peso corpóreo) intravenosa, em dez pacientes não verificaram aumento significativo dos valores de renina quando comparados com os valores de controle. Fato como este, demonstra, indiretamente, que a ketamina não teria um efeito de vasoconstrição renal semelhante aos agentes

anestésicos inalatórios que produzem estimulação simpática, como por exemplo, o ciclopropano e o éter dietílico.

Analisando todos estes fatores, pareceu-nos oportuno o estudo da hemodinâmica renal em cães submetidos a ketamina, empregando-se a metodologia da fluxometria eletromagnética. Este método é acurado, medindo diretamente o fluxo sanguíneo renal sem as desvantagens do método da clearance ou seja: a) não haver necessidade da infusão de substâncias tais como o diodrast e o PAH; b) prescindir o uso de métodos químicos de dosagens destas drogas; c) não necessitar da medida da diurese.

#### MATERIAL E MÉTODO

Foram usados seis cães adultos machos, sem raça e idade definidas. O peso destes animais variou entre 19 e 30 kg. A metodologia utilizada foi semelhante ao trabalho deste laboratório a ser publicado (3) e que será sucintamente resumido:

Após jejum de 12 horas os animais eram anestesiados com injeção endovenosa de pentobarbital sódico diluído a 3%, em água destilada, na dose de 30 mg/kg de peso corporal. Entubação traqueal e instalação da ventilação controlada empregando-se o ventilador K. Takacka mod. 850-10; o volume corrente foi padronizado em 14,5 x peso do animal e a frequência respiratória em 11 a 12 respirações/minuto (5). A respiração controlada foi mantida durante toda a experiência empregando-se o ar ambiente. Os animais foram colocados em decúbito lateral direito numa goteira de Claude Bernard. O preparo dos animais para a experiência foi feito através de dissecação da artéria e veia femoral direita; lombotomia esquerda, com bisturi elétrico; dissecação da artéria renal esquerda e, colocação da sonda exploradora fluxométrica eletromagnética de implantação aguda para medida do fluxo sanguíneo renal. Após a dissecação dos vasos estes foram cate-terizados com catéteres de Odman Lendin. O catéter da artéria femoral direita se destinou a medida da pressão arterial média enquanto, o catéter da veia femoral direita para administração de drogas e medida da pressão venosa na veia cava caudal. As medidas da pressão arterial e venosa foram feitas empregando-se transdutores (EMT-34 e EMT-35) eletromanômetros (EM-3) e um fisiógrafo de 8 canais (Mingograf 81), regulado para uma velocidade constante de 5 mm/seg.

Para a medida do fluxo sanguíneo renal foi utilizada sonda exploradora fluxométrica eletromagnética de implantação aguda Nycotron modelo 372-PC de 4 mm de diâmetro, ligada ao aparelho fluxométrico Nycotron modelo 372 de 2

canais. Do fluxômetro para o aparelho de registro, o estímulo elétrico passava por um sistema de amplificação de sinal.

Os valores da resistência no território da artéria renal esquerda (RR), foram calculados à partir dos valores do gradiente artério-cava e do fluxo na artéria renal (FR).

$$RR = \frac{\text{Grad A} - C}{FR}$$

A frequência cardíaca foi obtida através da medida dos complexos das pressões arteriais registradas nos traçados instantâneos, em 15 cm de papel de registro, multiplicando-se o valor obtido por 2.

Os atributos foram estudados em 5 momentos.

- Momento antes ( $M_0$ ) — Antes do uso da ketamina  
 Momento 1 ( $M_1$ ) — 1 minuto após a administração da ketamina  
 (6 mg/kg de peso corpóreo e intravenoso)  
 Momento 5 ( $M_5$ ) — 5 minutos após o uso da droga  
 Momento 10 ( $M_{10}$ ) — 10 minutos após a administração da ketamina  
 Momento 15 ( $M_{15}$ ) — 15 minutos após o emprego da ketamina

Utilizou-se como método estatístico a análise de variância de 2 critérios (cães e tratamentos). Os níveis de significância obedeceram à convenção clássica de \* para  $P < 0,05$ ; \*\* para  $P \leq 0,01$ . Fez-se o estudo dos contrastes pelo teste de Tukey.

Em cada momento foram calculados a média ( $\bar{x}$ ) e o erro padrão (SE) de cada atributo.

## RESULTADOS

Não houve alteração significativa do fluxo sanguíneo renal (Tabela I). No período de controle ( $M_0$ ) a média ( $\bar{x}$ ) foi 7.41 e o erro padrão (SE)  $\pm 1.3$ . Após o animal ter sido submetido a ketamina verificou-se uma queda que permaneceu praticamente constante entre os períodos compreendidos entre 1 min. ( $M_1$ ) e 15 min. ( $M_{15}$ ) — (Fig. 1).

A resistência renal (RR) sofreu pequenos aumentos mas só se modificou a níveis significantes quando se comparou o  $M_0$  (controle) com o  $M_{10}$  (Tabela I e II e Fig. 2).

TABELA I

FLUXO SANGÜÍNEO RENAL (FSR), PRESSÃO ARTERIAL (PAM), PRESSÃO VENOSA PERIFÉRICA (PVP), FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), RESISTÊNCIA RENAL (RR). MÉDIA (x) E ERRO PADRÃO (SE) DE CADA ATRIBUTO NOS  $M_0$ ,  $M_1$ ,  $M_5$ ,  $M_{10}$  e  $M_{15}$

Momen- to	FSR (ml/min/ kg)	PAM (mmHg)	PVP (mmHg)	FC (bat/min)	RR (mmHg x min) ml
$M_0$	7.4 ± 1.3	135.3 ± 6.3	-0.3 ± 0.7	165 ± 3	1.21 ± 0.42
$M_1$	6.7 ± 1.3	143.5 ± 8.6	0.4 ± 0.6	187 ± 11++	1.35 ± 0.43
$M_5$	6.4 ± 1.3	149.0 ± 8.4++	0.3 ± 0.6	190 ± 11++	1.53 ± 0.54
$M_{10}$	6.4 ± 1.3	149.8 ± 8.4++	-0.02 ± 0.6	190 ± 11++	1.58 ± 0.58+
$M_{15}$	6.6 ± 1.3	148.20 ± 8.6++	-0.02 ± 0.5	188 ± 10++	1.53 ± 0.56

\*  $P \leq 0,05$  (em relação ao  $M_0$ ).  
 \*\*  $P \leq 0,01$  (em relação ao  $M_0$ ).

A pressão arterial média (PAM) elevou-se significante-mente somente nos  $M_5$ ,  $M_{10}$  e  $M_{15}$  ou seja 5, 10 e 15 minutos após o emprego da ketamina. Apesar de ter havido um aumento, este não foi estatisticamente significativo, quando se comparou o  $M_0$  com o  $M_1$  (Tabela I e II e Fig. 2).

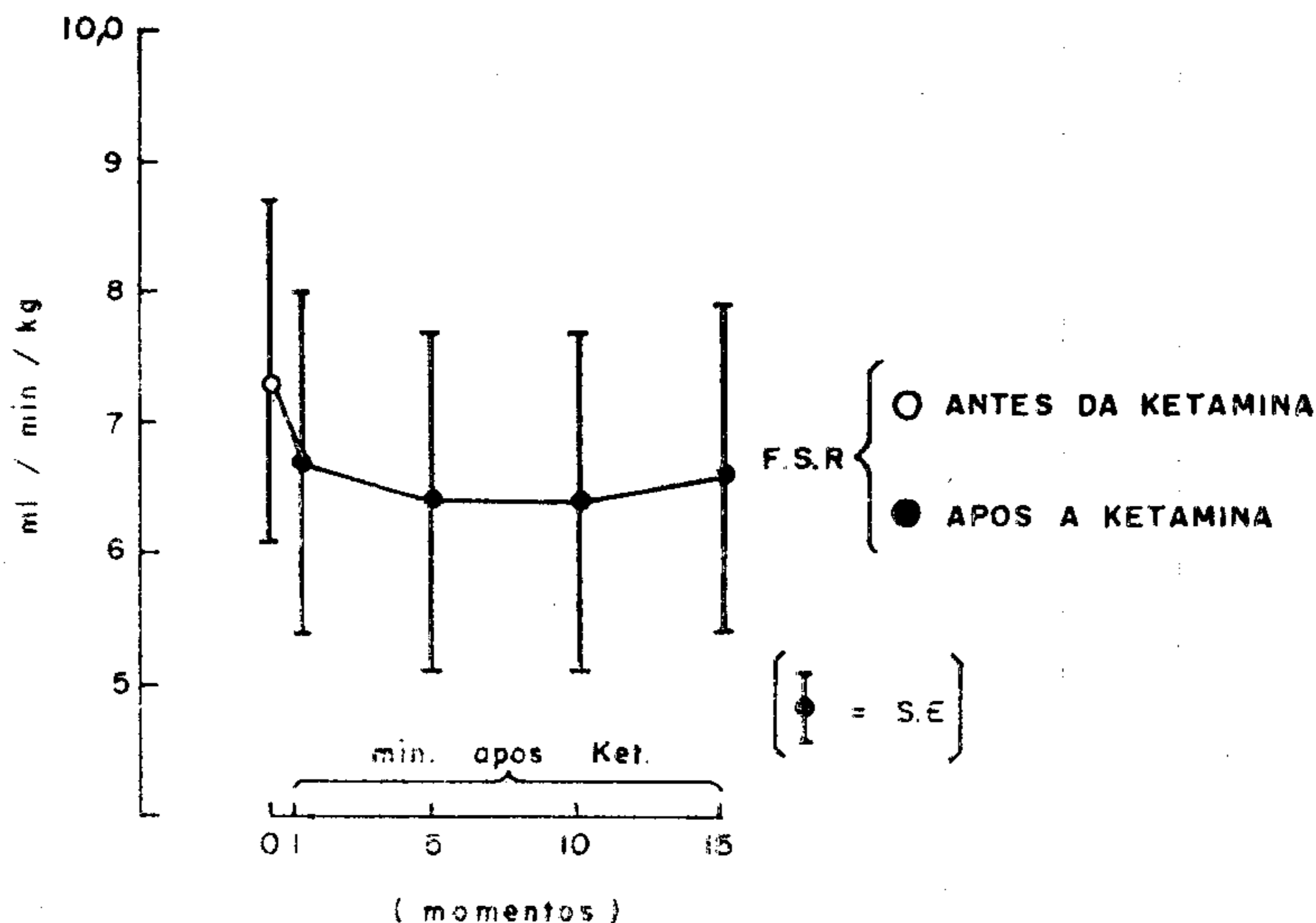


FIGURA 1

TABELA II

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM), FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC), E RESISTÊNCIA RENAL (RR) ANALISADOS PELO TESTE DE TUKEY

PAM —	$M_{15}$	$M_{10}$	$M_5$	$M_1$	$M_0$
	140.8	148	148.2	143.5	135.8
FC —	$M_5$	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_1$	$M_0$
	191	191	188	187	165
RR —	$M_{10}$	$M_{15}$	$M_5$	$M_1$	$M_0$
	1.58	1.53	1.53	1.35	1.21

- PAM — Não houve alteração significativa ao se compararem as médias do  $M_{15}$ ,  $M_{10}$ ,  $M_5$  e  $M_1$ . A média do  $M_0$  (controle) só não diferiu do  $M_1$  \*\* ( $P \leq 0,01$ ).
- FC — As médias de  $M_5$ ,  $M_{10}$ ,  $M_{15}$  e  $M_1$  não diferiram entre si. A Média do  $M_0$  (controle) diferiu de todos os outros momentos \*\* ( $P \leq 0,01$ ).
- RR — As médias do  $M_{10}$ ,  $M_{15}$ ,  $M_5$  e  $M_1$  não diferiram entre si. Também não diferiram as médias do  $M_0$ ,  $M_1$ ,  $M_5$  e  $M_{15}$ . Só houve diferença significativa quando se comparou a média entre  $M_0$  e  $M_{10}$  \* ( $P \leq 0,05$ ).

A frequência cardíaca (FC) se elevou a níveis significantes após o emprego da ketamina enquanto a pressão venosa periférica (PVP) não se alterou (Tabelas I e II).

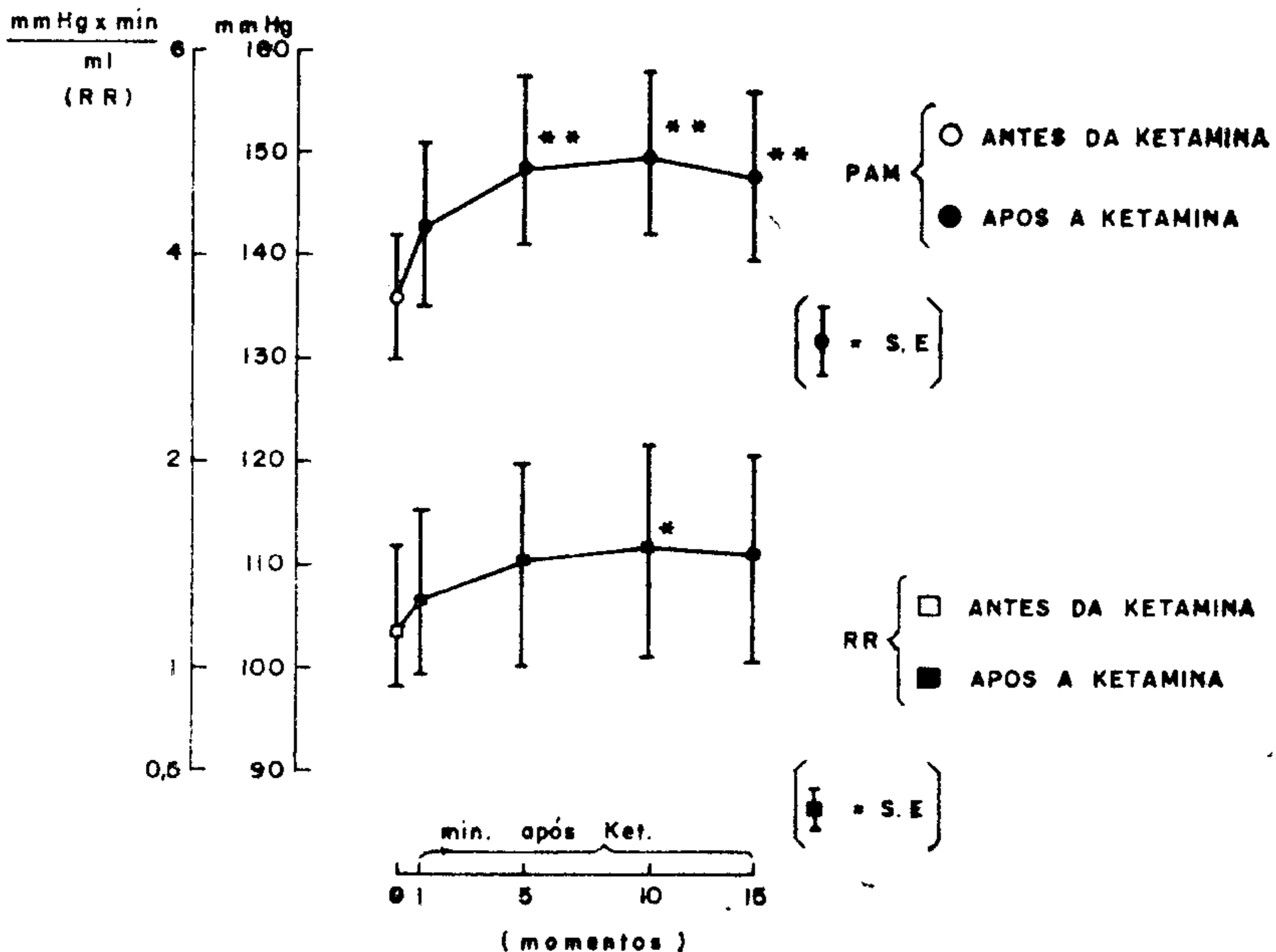


FIGURA 2

## DISCUSSAO

Não foram encontradas alterações do fluxo sanguíneo renal após o uso da ketamina (6 mg/kg de peso corpóreo, intravenoso). Ao ser empregado o método da fluxometria eletromagnética confirmou-se os resultados obtidos por Vianna (19) e posteriormente observado por Bevan e Bodhu (1). Estes últimos autores empregaram por via intravenosa 0,5, 5 e 10 mg de ketamina por kg de peso corpóreo do animal e empregadas sucessivamente, durante o período experimental de 4 horas. Tanto Vianna (19) quanto Bevan e Bodhu (1) utilizaram o método da clearance de para-aminohipurato de sódio para avaliar o fluxo plasmático renal.

Os resultados encontrados no presente experimento falam a favor da preservação do mecanismo de autoregulação do fluxo sanguíneo renal (FSR), após o emprego da ketamina. Isto é demonstrado porque ao haver aumento da pressão arterial média (PAM) não existiu concomitante aumento do FSR, mas apenas, uma tendência para queda deste mesmo fluxo (Tabela I). Obviamente, para a existência deste fato foi necessário o aparecimento do aumento da resistência renal, coisa que realmente existiu nos experimentos desta pesquisa (Fig. 2). Esta, apresentou tendência para elevar-se, sendo entretanto, somente significativa o M<sub>10</sub> (10 mi. após injeção de ketamina), coincidindo também com a maior média ( $\bar{x} = 149.8$ ) da pressão arterial média (PAM).

Os achados desta experiência assim com os de Vianna (19) e de Bevan e Bodhu (1) discordam dos obtidos por Zatelli e col. (21). Estes autores observaram queda do fluxo plasmático renal 30 e 60 min. após o uso da ketamina. Os próprios autores fazem ressalvas a metodologia empregada e consideram ser o método da fluxometria eletromagnética o ideal na avaliação aguda da hemodinâmica renal, mas conforme salientam, esta técnica se torna impraticável em seres humanos.

Hirosawa e Yonezawa (12) ao empregarem a metodologia da fluxometria termo-elétrica tiveram condições de observar o comportamento do fluxo sanguíneo renal cortical (FSRC) e medular (FSRM) após o uso da ketamina (4 mg/kg). Chegaram a conclusão que 3 minutos após o uso deste anestésico houve uma discreta queda do fluxo sanguíneo renal tanto cortical (FSRC) como medular (FSRM), estas alterações foram mais acentuadas aos 15 minutos após a injeção da ketamina. Estes últimos resultados foram estatisticamente significantes. Houve uma queda mais acentuada do FSRC. Assim, esta pesquisa demonstra haver alterações da redistribuição

do FSR sob o uso da ketamina. Acredita-se ser este fato muito importante pois poderá ser a principal explicação da queda da diurese, observado em cães por Vianna (19).

No presente trabalho, foi avaliado o FSR com um ( $M_1$ ), cinco ( $M_5$ ), dez ( $M_{10}$ ) e quinze ( $M_{15}$ ) minutos após a utilização do anestésico. Neste caso o FSR não se alterou significativamente. Na fig. 1 pode se observar que no  $M_{15}$  já existia uma tendência para aumentar o FSR, concordando com os achados clínicos, de que os efeitos anestésicos da ketamina empregada em dose única, tem uma duração de aproximadamente 10 minutos.

Os resultados da pressão arterial média (PAM) e da frequência cardíaca (FC) concordam com a maioria dos autores (1,7,10,11), isto é, houve um aumento significativo de ambos após o emprego da ketamina. Somente o momento 1 (correspondente a 1 minuto após a administração da ketamina) não apresentou alteração significativa da PAM. Este fato confirma a observação de Dowdy e Kaya (9) demonstrando um efeito bifásico na ação cardiovascular da ketamina, ou seja uma ação inicial depressora do miocárdio, contrabalançada rapidamente pelo efeito simpático, cardioestimulante.

Com respeito a este efeito cardioestimulante, Horwitz (13) concluiu que grande parte do efeito simpático após a ketamina ocorre principalmente através do aumento seletivo das catecolaminas cardíacas e da estimulação da inervação simpática do coração do que através do aumento generalizado da atividade simpática.

Esta opinião exposta acima confirma os resultados desta experiência ou seja, da inexistência de acentuada vasoconstrição renal nos indivíduos submetidos a ação da ketamina, e, em oposição a outros anestésicos, tais como o ciclopropano e o éter dietílico, que ao produzirem a estimulação do simpático promovem uma poderosa ação vasconstritora renal, provocando acentuada queda do fluxo sanguíneo renal.

## SUMMARY

### EFFECTS OF KETAMINE ON RENAL BLOOD FLOW IN THE DOG

Renal blood flow (RBF) was studied in six dogs, which were submitted to the action of ketamine (6 mg/kg of body weight), using the method of electromagnetic fluxometry. The dogs were under anesthesia with sodium pentobarbital (30 mg/kg of body weight).

The measures of RBF were done one hour after the use of sodium pentobarbital (control) and 1, 5, 10 and 15 minutes after the use of ketamine.

Changes in the RBF weren't found after the use of ketamine, but the renal vascular resistance was increased 10 minutes after the ketamine injection.



## REFERÊNCIAS

1. Bevan D R & Budhu R — The effect of ketamine on renal bloodflow in Greyhounds. *Br J Anaesth* 47:634-5, 1975.
2. Bond A C & Davies C K — Ketamine and pancuronium for the shocket patient. *Anaesthesia* 29:59-62, 1974.
3. Braz J R C, Colognesi J R, Vianna P T G, Yong L C — Efeitos do pentobarbital sódico sobre o fluxo sanguíneo renal. Fluxometria eletromagnética. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anest* (no prelo).
4. Clanachan A S, McGrath J C, Mackenzie J E — Cardiovascular effects of ketamine in the pithed rat, rabbit and cat. *Br J Anaesth* 48:935-9, 1976.
5. Colognesi J R & Hossne W S — Efeitos do pentobarbital sódico e do enflurano sobre a circulação sanguínea hepática. Fluxometria eletromagnética e manometria. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anest* 27:4-14, 1977.
6. Corssen G, Allarde R, Brosch F, Arbens G — Ketamine as the anesthetic in open-heart surgery. A preliminary report. *Anesth & Analg* 49:1025-31, 1970.
7. Diaz F A, Bianco J A, Bello A, Beer N, Velarde H, Izquierdo J P, Jaen R — Effects of ketamine on canine cardiovascular function. *Br J Anaesth* 48:941-6, 1976.
8. Domino, E F, Chodoff P, Corssen G — Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *J Clin Pharmacol* 6:279-91, 1965.
9. Dowdy E G & Kaya K — Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology*, 29:931-43, 1968.
10. Folts J D, Afonso S, Rowe G G — Systemic and coronary haemodynamic effects of ketamine in intact anaesthetized and unanaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 47:686-94, 1975.
11. Hensel I, Braun V, Kettler D, Knoll D, Martel J, Paschen K — Untersuchungen über kreislauf — und stoff wechselveränderungen unter ketamine — narkose. *Anaesthesist*, 21:44-9, 1972.
12. Hirasawa H & Yonezawa T — The effects of ketamine and Innovar on the renal cortical and medullary blood flow of the dog. *Anaesthesist*, 34:349-53, 1975.
13. Horwitz L D — Effects of intravenous anesthetic agents on left ventricular function in dogs. *Am J Physiol*, 232:H44-H48, 1977.
14. Iwabuchi K & Fujita M — Clinical evaluation of ketamine in radical operation of the patients with severe cardiac diseases. *Jap J Anesth* 69:1405-12, 1970.
15. Kreuzer H & Grote J — Die wirkung des Phencyclidin derivates ketamine (CI-581) auf die Durchblutung und Sauerstoffaufnahme des Gehirns beim hund. *Anaesthesist*, 16:304-8, 1967.
16. McCarthy D A, Chen G, Kaump D H, Ensor C — General anesthetic and other pharmacological properties of 2-2 methylamino cyclo hexanone HCl. *J New Drugs*, 5:21-53, 1965.
17. Miller E D Jr, Bailey D R, Kaplan J A, Rogers P W — The effects of ketamine on the renin angiotensin system. *Anesthesiology*, 42:503-5, 1975.
18. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth & Analg* 49:420-6, 1970.
19. Vianna P T G — Efeitos da ketamina sobre função renal e eletrólitos (sódio e potássio). Estudo experimental no cão. Botucatu, 1971, 83 p. (Tese-Doutoramento — Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu).
20. Virtue R W, Alanis J M, Mori M, Lafargue R T, Vogel J H K, Metcalf D R — An anesthetic agent 2-ortho-chlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *Anesthesiology*, 28:823-33, 1967.
21. Zatelli R, Maggi V, Pietrobono P — Ketamina ed emodinamica renale. *Acta Anaesth Ital*, 26:291-301, 1975.
22. Zsigmond E K, Kelsch R C, Kothary S P, Vandnay L — Concentrações de nor-adrenalina livre no plasma durante a indução com a ketamina. *Rev Bras Anest* 22:443-51, 1972.