

**EFEITOS DA KETAMINA EM CHOQUE HIPOVOLÊMICO
EXPERIMENTAL**

1330

DR. ANTERO A. TRUJILLO, M.D. (*)
DR. FRANCISCO LINARES, M.D. ()**
DR. GUILHERME A. MOSCOL, M.D. ()**
DR. CARLOS SABANA, R.Ph. ()**
DR. CARL T. BOHS, M.A. (*)**

Para estudar o efeito da ketamina em choque hipovolêmico, 45 cães foram divididos em 4 grupos: não tratados, tratados com ketamina, tratados com reserpina, e tratados com reserpina + ketamina. Os cães tratados com ketamina tiveram, significativamente, melhores índices de sobrevivência, quando comparados com os grupos não tratados, ou tratados com reserpina + ketamina. Parece que a ketamina proporciona "proteção" através de uma resposta mediada pelo simpático visto que não foi observado efeito benéfico da ketamina em animais pré-tratados com reserpina.

A condição de perda sangüínea em um paciente, grave o bastante para causar grande redução do retorno venoso e levar ao choque hipovolêmico, é freqüentemente encontrada durante intervenções cirúrgicas. O choque hipovolêmico caracteriza-se por queda do débito cardíaco, diminuição do volume sangüíneo circulante, e elevação da resistência vascular periférica total, levando a baixa perfusão tissular. A queda da pressão arterial provavelmente é devida a um débito cardíaco inadequado e não à perda da atividade vasomotora. Portanto, o aumento do débito cardíaco é essencial para a perfusão tissular adequado durante o choque hipovolêmico (1).

(*) Departamento de Anestesiologia da Universidade Nacional de Trujillo, Peru e da Universidade Médica do Texas Galveston, Texas.

(**) Departamento de Farmacologia da Universidade Nacional de Trujillo, Peru.

(***) Departamento de Anestesiologia, Sheiners Burns Institute, Galveston, Texas.

recebido em 30/3/78

aprovado p/publicação em 6/6/78

É amplamente aceito que o aumento na atividade simpática, portanto o aumento da resistência periférica total, é indesejável no choque hipovolêmico pois isto pode levar a hipoperfusão tissular posterior. Theye e col (2) mostraram que um anestésico, como o ciclopropano, que aumenta a resposta simpático-adrenérgica ao choque hipovolêmico, não melhorou a sobrevivência em cães com hemorragia.

A ketamina, anestésico dissociativo que é estimulante cardiovascular e respiratório, foi escolhida para estes estudos. Foi demonstrado que o aumento da pressão arterial visto na anestesia com ketamina é secundário a um débito cardíaco aumentado (3). Embora a ketamina tenha atividade vasoconstritora e vasodilatadora mediada pelo simpático não há aumento evidente da resistência vascular periférica total (4,5), sugerindo que com este anestésico a perfusão tissular é mantida.

MATERIAL E MÉTODO

Quarenta e cinco cães comuns, de ambos os sexos e pesando entre 4,5 e 17 kg foram usados em nosso estudo. Sob anestesia local (novocaína a 2%) foi realizada dissecação femural bilateral. Ambas as artérias femurais e uma veia femural foram cateterizadas. Um dos catéteres, introduzido até a aorta abdominal, foi conectado a um manometro de mercúrio e a um monitor de pressão arterial. Foi administrada heparina (200 UI/kg) por via venosa e os animais foram "sangrados" até uma pressão arterial média de 35/40 mmHg medida pelo outro catéter arterial. Ao fim de 2 horas todo o sangue retirado foi reinfundido, os catéteres removidos e os animais monitorizados pelas seguintes 24 horas.

A 22 cães foi administrado sulfato de morfina (3 mg/kg) 30 minutos antes da dissecação femural. Estes, foram divididos em 3 grupos. O grupo I, que não recebeu tratamento adicional e serviu como controle. Ao grupo II, foi administrado ketamina (1,5 mg/kg) I.V., 30 minutos antes da hemorragia e, 30 minutos após da hemorragia e no grupo III.

Aos 23 cães restantes foi administrado reserpina (1 mg/kg) I.M. 24 horas antes da produção do choque hipovolêmico. Estes cães foram também divididos em 3 grupos. O grupo IV não recebeu tratamento adicional, enquanto foi administrada ketamina (1,5 mg/kg) I.V. no grupo V 30 minutos antes da hemorragia e no grupo VI, 30 minutos após a hemorragia.

RESULTADOS

Após 24 horas os índices de sobrevivência dos cães submetidos ao choque hipovolêmico foram analisados pelo método do X ao quadrado ("chi-square method"). A tabela I mostra que quando os cães tratados com ketamina são comparados aos cães controle não tratados (grupo I) observa-se que a ketamina, administrada ou 30 minutos antes da hemorragia (grupo II) ou 30 minutos depois da hemorragia (grupo III), proporciona proteção significativa contra o choque hipovolêmico. Todos os cães (100%) no grupo II e 83% no grupo III sobreviveram após 24 horas, em contraposição aos 10% sobreviventes no grupo controle.

TABELA I
ÍNDICE DE SOBREVIVÊNCIA NOS CÃES TRATADOS COM KETAMINA

Grupo	N.º de animais	N.º de sobreviventes após 24 h	X ²	P
I	10	1	—	—
II	6	6	12.34	P < 0.001
III	6	5	8.61	P < 0.001

A comparação entre os grupos tratados com reserpina e o grupo controle (tabela I) mostra que no grupo tratado somente com reserpina (grupo IV), houve significativamente melhor sobrevivência (50%), enquanto os cães que receberam reserpina + ketamina (grupo V e VI) tiveram índices de sobrevivência que foram bem pouco diferentes dos índices dos cães não tratados.

TABELA II
ÍNDICE DE SOBREVIVÊNCIA NOS CÃES RESERPINIZADOS

Grupo	N.º de animais	N.º de sobreviventes após 24 h	X ²	P
I	10	1	—	—
IV	10	5	3.81	P < 0.05
V	77	2	0.98	NS
VI	6	1	0.15	NS

Finalmente, a comparação dos cães que receberam ketamina 30 minutos antes da hemorragia (tabela III) e dos que

TABELA III

ÍNDICE DE SOBREVIDA NOS CÃES QUE RECEBERAM KETAMINA
ANTES DA HEMORRAGIA

Grupo	N.º de animais	N.º de sobreviventes após 24 h	X ²	P
II	6	6	—	—
V	7	2	6.96	P < 0.001

receberam 30 minutos depois, com aqueles cães reserpinizados que receberam ketamina no mesmo tempo (tabela IV), mostra que os cães que receberam só ketamina tiveram maiores índices de sobrevivida que os animais reserpinizados que receberam ketamina.

TABELA IV

ÍNDICE DE SOBREVIDA NOS CAES QUE RECEBERAM KETAMINA
APÓS A HEMORRAGIA

Grupo	N.º de animais	N.º de sobreviventes após 24 h	X ²	P
III	6	5	—	—
IV	6	1	5.33	P < 0.02

- I — Grupo I controle (não tratados)
 Grupo II ketamina (1.5 mg/kg 30 min antes da hemorragia)
 Grupo III ketamina (1.5 mg/kg 30 min após hemorragia)
- II — Grupo I controle (não tratados)
 Grupo IV reserpina (1 mg/kg)
 Grupo V reserpina (1 mg/kg + ketamina 1.5 mg/kg 3 min antes da hemorragia)
 Grupo VI reserpina (1 mg/kg + ketamina 1.5 mg/kg 30 min após a hemorragia)
 Toda a reserpina administrada 24 horas antes da hemorragia
- III — Grupo II ketamina (1.5 mg/kg) 30 min antes da hemorragia
 Grupo V reserpina (1 mg/kg) 24 horas antes da hemorragia + ketamina (1.5 mg/kg) 30 min antes da hemorragia)
- IV — Grupo III ketamina (1.5 mg/kg) 30 min após hemorragia
 Grupo VI reserpina (1 mg/kg) 24 horas antes da hemorragia e ketamina (1.5 mg/kg) 30 min após a hemorragia)

DISCUSSÃO

Foi sugerido que a insuficiência cardíaca observada em estágios precoces do choque hipovolêmico pode ser devida a redução da função miocárdica causada ou por um fator circulatório depressor do miocárdio (⁶) ou por redução do fluxo sanguíneo coronário decorrente da diminuição do retorno venoso (⁷). Em ambas as causas de insuficiência cardíaca no choque hipovolêmico acima mencionadas, aparece como fator básico a hipoperfusão tissular devida a um débito cardíaco inadequado.

O presente trabalho indica que a ketamina proporciona proteção significativa a cães em choque hipovolêmico (tabela I). Este efeito pode ser devido ao aumento do débito cardíaco que é visto com a ketamina. O aumento do débito cardíaco é uma resposta complexa com componentes adrenérgico-alfa (⁸) e colinérgico (⁹). Para comprovar a contribuição da resposta adrenérgica-alfa à ketamina na hipovolemia, um segundo grupo de animais foi testado após um bloqueio adrenérgico. Desde que a ketamina tem atividade adrenérgica (¹⁰) tanto central como periférica, a reserpina foi usada para bloquear a atividade adrenérgica-alfa. A reserpina foi administrada 24 horas antes da hipovolemia experimental, com a ketamina sendo administrada 30 minutos antes ou 30 minutos depois da hemorragia. Os animais reserpinizados que receberam ketamina tiveram reduzidos índices de sobrevivência quando comparados com os não reserpinizados que também receberam ketamina (tabelas III e IV).

Portanto, parece que a ketamina proporciona "proteção" no choque hipovolêmico através de uma resposta adrenérgica. Mas como é largamente aceito que o estímulo simpático generalizado é nocivo no choque hipovolêmico, a resposta adrenérgica à ketamina seria provavelmente um efeito seletivo desta droga. No entanto, mais pesquisa se faz necessária para determinar o mecanismo pelo qual a ketamina exerce este efeito na hipovolemia.

SUMMARY

EFFECT OF KETAMINE IN EXPERIMENTAL HYPOVOLEMIC SHOCK

In order to study the effect of ketamine in hypovolemic shock, dogs were divided into untreated, ketamine treated, reserpine treated and reserpine plus ketamine treated groups. The ketamine treated dogs had significantly improved survival rates when compared to either untreated or reserpine plus ketamine treated groups. It appears that ketamine provides its protection via a sympathetically mediated response since the beneficial effect of ketamine was not seen in reserpine pretreated animals.

REFERÊNCIAS

1. Rothe C F — Heart failure and fluid loss in hemorrhagic shock. *Fed Proc* 29:1854-1860, 1970.
2. Theye R A, Perry L B, Brzica S M Jr — Influence of anesthetic agents on response to hemorrhagic hypotension. *Anesthesiology* 40:32-40, 1974.
3. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth & Analg* 47:769-778, 1968.
4. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth & Analg* 49:420-426, 1970.
5. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth & Analg* 49:604-613, 1970.
6. Lefer A M, Cowgill R, Marshall F F, et al — Characterization of a myocardial depressant factor present in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 213:492-498, 1967.
7. Sugimoto T, Sagawa K, Guyton A C — Quantitative effect of low coronary pressure on left ventricular performance. *Jap Heart J* 9:46-55, 1968.
8. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — The effect of alpha-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth & Analg* 50:737-742, 1971.
9. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine. *Southern Med J* 63:1077-1081, 1970.
10. Chodoff P — Evidence for central adrenergic action of ketamine: report of a case. *Anesth & Analg* 51:247-250, 1972.



ERRATA:

Por um lapso durante a confecção dos originais do artigo, "Efeito do Lorazepam sobre a Junção Mioneural de Cães", publicado no vol.: 28:82, 1978, foram omitidos os nomes dos co-autores, Dr. Eunildes S. Américo e Dr. Humberto Lopes Casado.