

EFEITOS DA KETAMINA SOBRE FUNÇÃO RENAL E ELETRÓLITOS (SÓDIO E POTÁSSIO)

(Estudo Experimental no Cão (*))

DR. PEDRO THADEU GALVÃO VIANNA (**)

AP2-108

O autor estudou os efeitos da ketamina (6 mg/kg como dose inicial e a seguir 0,3 mg/kg/min) sobre função renal e eletrólitos (sódio e potássio) em vinte cães; a investigação foi complementada com determinações de pressão arterial, de pressão venosa, de frequência cardíaca e com exame histo-patológico do rim.

Em cada caso foram estudados, em quatro momentos (dois antes e dois após anestesia), os seguintes dados: volume urinário, osmolaridade urinária, clearances de creatinina, de PAH, osmolar, de sódio, de potássio, de água livre, relação potássio/sódio na urina, excreção urinária de sódio e de potássio, reabsorção de sódio e potássio plasmáticos.

Com base nos resultados, conclui que a ketamina não altera significativamente as principais funções renais, não produz lesão histo-patológica do rim, baixa o teor de sódio e de potássio plasmáticos e determina uma diminuição na diurese.

Confirmou também os dados da literatura, demonstrando que a ketamina, nas doses empregadas, eleva a pressão arterial e a frequência cardíaca.

A atenção dos anesthesiologistas esteve sempre voltada principalmente para a ação dos anestésicos sobre o sistema nervoso central e autônomo, aparelhos cardiocirculatório e respiratório. Ultimamente, enfoque especial tem sido dado ao rim. Compreende-se que assim seja, pois o rim é responsável pela excreção de anestésicos e drogas auxiliares, como por exemplo os relaxantes musculares; esse órgão poderá também ser alvo de efeitos nefrotóxicos dos anestésicos, como é o caso do metoxifluorano (7,12,25,29). Além disso, todos

(*) Resumo da Tese de Doutorado defendida pelo autor no ano de 1971, na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Botucatu.

(**) Professor Assistente Doutor da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu.

os anestésicos de efeito geral e o bloqueio espinhal produzem, em grau maior ou menor, distúrbios na função renal (18,26,27,29).

Certas complicações observadas após a anestesia, tais como edema, hipocleremia, diminuição da motilidade gastrointestinal, oligúria, podem resultar de anormalidades hidroeletrolíticas e do balanço oncótico, fenômenos estes com os quais, em última análise, os rins estão intimamente relacionados. É perfeitamente concebível pois, que alterações na função renal possam contribuir para a produção de anormalidades pós-operatórias, decorrentes da anestesia (1).

Em 1965 McCarthy e col. (24) realizaram estudo farmacológico pormenorizado de uma nova droga anestésica, um derivado da fenciclidina o CI-581 ou ketamina, em animais (pombo, rato, camundongo, cão, porco, gato e macaco) (15). A experiência acumulada com seu uso clínico demonstrou que esse anestésico possui características próprias, principalmente hemodinâmicas, aumentando a pressão arterial, o débito e a frequência cardíaca, sem alterações da resistência periférica (19,20,36,39).

Revedo a literatura sobre a ketamina, não constatamos nenhuma referência a estudo sobre a ação dessa droga na função renal; encontramos apenas citações a respeito de dosagens bioquímicas (uréia, sódio, potássio, cloro, glicose plasmáticas, transaminases) realizadas no dia anterior ao da injeção do anestésico e três e sete dias após o emprego do mesmo (9).

Em vista de todas estas considerações, pareceu-nos oportuno o estudo de algumas provas da função renal e de alguns eletrólitos (sódio e potássio), na vigência da anestesia com ketamina, utilizando o cão como animal de experiência.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 (vinte) cães, de ambos os sexos, sem raça definida, pesando de 6,5 a 13,5 kg.

Todos os cães foram submetidos a um treinamento com o objetivo de mantê-los tranquilos sobre u'a mesa plana e em decúbito lateral. Antes da experiência foi observado jejum de alimentos e água, por um período de 12 a 18 horas. Uma hora antes da experiência, introduziu-se uma sonda gástrica e um volume de água equivalente a 5% do peso corporal do cão, ou seja 50 ml/kg de peso.

Cão acordado: Os períodos de controle foram realizados com o animal acordado. Com a finalidade de evitar-se o "stress", as punções e cateterismos venosos e vesical foram:

executados sob a ação de anestésico local (cloridrato de lidocaína 1% sem vasoconstritor).

O início da experiência foi marcado após uma injeção inicial ("Prime") de solução glicosada a 5% de creatinina (3g%) e para-aminohipurato de sódio (0,4 g%) seguido de gotejamento contínuo de uma solução glicosada a 5% de creatinina (0,6 g%) e PAH (0,24 g%). A velocidade do gotejamento variou em função do peso do animal, de tal maneira que o cão percebesse 0,60 mg de creatinina e 0,24 mg/kg de PAH, em um minuto. Os equipos de soro eram calibrados antes de cada experiência para se saber quantas gotas corresponderiam a 1 ml.

Após 30 minutos da injeção do "Prime" realizava-se o esvaziamento vesical e iniciava-se a medida do volume urinário e coleta de sangue venoso em dois períodos de 15 minutos; findada essa etapa colocava-se o animal em decúbito dorsal sobre uma goteira de Claude Bernard e, sob infiltração de anestésico local, dissecava-se a artéria e a veia femurais direitas para obtenção das pressões arterial e venosa. Essas medidas pressóricas foram obtidas através de transdutores acoplados a eletromanômetros. Os registros das pressões eram obtidos através de fisiógrafo de inscrição direta com jato de tinta. A frequência cardíaca foi medida através dos registros dos complexos das pressões arteriais com o fisiógrafo sempre a mesma velocidade (60 cm/min). Os aparelhos empregados na medida da pressão arterial, da pressão venosa e da frequência cardíaca, eram da Elema Schonander, de procedência sueca.

Cão anestesiado: — Após a obtenção das pressões arterial e venosa e da frequência cardíaca todos os animais foram submetidos a ação do cloridrato de 2-(O-clorofenicol)2-metilamino ciclo-hexanona, (CI-581) ou ketamina.

Utilizaram-se 6 mg/kg de ketamina, como dose inicial, seguida de injeção de 0,3 g% em soro glicosado a 5%. Dessa maneira, após a dose inicial, cada cão recebeu 3 mg/kg em cada período de 10 minutos, até ao final da experiência. Imediatamente após a anestesia, foram obtidas medidas da pressão arterial, da pressão venosa e frequência cardíaca. Uma hora após a anestesia efetuaram-se dois períodos de coleta de urina e de sangue. Realizaram-se ainda medidas da pressão arterial, da pressão venosa e da frequência cardíaca, durante o segundo período e após o despertar do cão.

Após o término da experiência, com as amostras de sangue e de urina, foram estudados: clearance de creatinina, clearance de PAH, fração de filtração, clearance osmolar, clearance de água livre, osmolaridade urinária, volume urinário, clearance de sódio, sódio plasmático, excreção de sódio, car-

ga filtrada de sódio, reabsorção de sódio, clearance de potássio, potássio plasmático, excreção de potássio, relação potássio/sódio.

Os dados obtidos foram analisados em 4 momentos (tratamentos):

- A. Antes do uso de ketamina, no início da experiência.
- B. Antes do uso de ketamina, 15 minutos após o momento A.
- C. Uma hora após a administração de ketamina.
- D. 15 minutos após o momento C.

Os dados referentes à pressão arterial, pressão venosa e frequência cardíaca, foram analisados em 4 momentos (tratamentos):

- P₁ — Antes do uso de ketamina.
- P₂ — Imediatamente após injeção de ketamina.
- P₃ — Entre 75 e 90 minutos após o início da anestesia.
- P₄ — No final da experiência, com o cão despertado.

MÉTODOS E ANALISES

A dosagem da creatinina urinária e plasmática foi realizada obedecendo basicamente aos métodos descritos por Schock e Câmara (32), Malnic (21), Malnic e Marcondes (22).

Quanto a dosagem do PAH empregou-se o método preconizado por Smith e col. (33) e adotado por Malnic e Marcondes (22). Na determinação das concentrações de ambas as substâncias empregou-se o espectrofotômetro PMQI I — CrI — Zeiss. A medida da osmolaridade se baseou no método da diminuição do ponto de congelamento (8), empregando-se o osmômetro da "Precision Systems" (Osmette) de procedência americana. A dosagem do sódio (Na) e potássio (K) plasmáticos e urinário foi a mesma padronizada por Burine e Campana (4) e Burini e col. (5); essas determinações foram realizadas em fotômetro de chama Carl Zeiss, Modelo PF-5, utilizando oxiacetileno.

Em todas as dosagens, as diluições eram feitas com água bidistilada em vidro.

Os achados foram submetidos à análise de variância, estudando-se colunas e fileiras; desse modo foi possível estudar a significância devida a tratamento (F^T) e a significante ao nível de 0,05 ou menos, as médias observadas em cada momento foram comparadas entre si, empregando-se o teste de Duncan (12).

No texto são apresentada as médias, unindo-se com traço aquelas que não diferiram entre si; os dados correspon-

dentos às médias observadas nos tratamentos, foram também transportados para gráficos.

EXAME HISTOPATOLÓGICO

Para efeito de exame histopatológico do rim, e pesquisa de possíveis lesões decorrentes do uso do anestésico, os animais foram sacrificados imediatamente após a experiência (2 cães), 12 horas (4 cães), 24 horas (4 cães), 36 horas (4 cães) e 48 horas após (5 cães).

RESULTADOS

I — FUNÇÃO RENAL E ELETRÓLITOS

1. *Volume urinário* — A análise de variância demonstra que, embora exista variabilidade de cão para cão, o efeito de tratamento foi significativo. Pela análise estatística se observou não haver alteração significativa do volume urinário entre os momentos A e B, C e D; houve, porém, diminuição do volume urinário quando se compararam C e D, com A e B:

A	B	C	D
2,76	2,46	0,96	1,17

2. *Clearance da creatinina* — Pela análise estatística evidenciou-se a existência de variabilidade de cão para cão, sem haver efeito atribuível ao tratamento.

3. *Clearance do PAH* — Não se observou alteração significativa devida a tratamento, havendo porém, grande variabilidade de cão para cão.

4. *Fração de filtração* — A análise estatística demonstrou efeito de tratamento não significativo; o comportamento dos cães apresentou, porém, variabilidade.

5. *Clearance osmolar* — A análise estatística demonstrou que, embora exista variabilidade entre cães, ocorreu alteração significativa devida a tratamentos. Não houve alteração significativa entre A e B e entre C e D; ocorreu, porém, aumento significativo dos valores do clearance, quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	C
0,941	0,780	1,280	1,415

6. *Osmolaridade urinária* — A análise estatística mostrou que o efeito de tratamento foi significativo, apesar da

variabilidade de comportamento entre cães. Não ocorreu alteração significativa entre A e B e entre C e D:

A	B	C	B
136	160	509	472
<hr/>		<hr/>	

7. *Clearance de água livre* — A análise de variância demonstrou variabilidade significativa de cão para cão. Através da análise estatística se observou não haver alteração significativa do clearance de água livre entre os momentos A e B, C e D; entretanto houve diminuição da excreção de água livre quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	D
1,81	1,67	-0,32	-0,32
<hr/>		<hr/>	

8. *Clearance de sódio* — Observou-se, através da análise estatística, não existir alteração significativa do clearance de sódio entre os momentos A e B, C e D; ocorreu aumento significativo dos valores do clearance quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	D
0,20	0,14	0,44	0,50
<hr/>		<hr/>	

Constatou-se também variabilidade significativa entre cães.

9. *Clearance de potássio* — Demonstrou-se pela análise estatística que, embora haja variabilidade entre cães, ocorreu alteração significativa devida a tratamento. Não houve alteração significativa entre A e B e entre C e D; ocorreu aumento significativo dos valores do clearance quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	D
4,77	4,38	6,74	7,15
<hr/>		<hr/>	

10. . . *Relação potássio/sódio na urina* — Pela análise estatística, evidenciou-se a existência de variabilidade de cão para cão, sem haver efeito atribuível ao tratamento.

11. *Reabsorção de sódio* — (Relação entre carga filtra-
 $\frac{CFNa}{UNaV}$
 da e excreção de sódio — %) — A análise estatística,
 mostrou que o efeito de tratamento foi significativo, haven-
 do variabilidade entre cães. Não ocorreu alteração signifi-
 cante entre A e B e entre C e D; a reabsorção diminuiu signifi-
 cantemente, quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	D
99,51	99,60	98,90	98,51

12. *Excreção urinária de sódio* — A análise estatística
 demonstrou a existência de alteração significativa devida a
 tratamento, embora também ocorresse variabilidade entre
 cães. Não houve alteração significativa entre A e B e entre
 C e D; ocorreu, porém, aumento significativo da excreção de
 sódio, quando se compararam A e B com C e D:

A	B	C	D
27,71	19,45	57,74	71,81

13. *Excreção urinária de potássio* — Não se observou
 alteração significativa devida a tratamento, houve, porém, va-
 riabilidade de cão para cão.

II — ELETRÓLITOS PLASMÁTICOS

1. *Sódio plasmático* — A análise estatística demonstrou
 que, embora exista variabilidade entre cães, ocorreu altera-
 ção significativa devido a tratamento. Não houve alteração
 significativa entre A e B e entre C e D; ocorreu, porém, redu-
 ção significativa dos valores do sódio plasmático, quando se
 compararam A e B e com C e D:

A	B	C	D
138,30	138,12	135,52	135,82

2. *Postássio plasmático* — Pela análise estatística veri-
 ficou-se que, embora exista variabilidade entre cães, ocor-
 reu alteração significativa devido a tratamento. Não existiu
 alteração significativa entre A e B e entre C e D; houve,

porém, redução significativa dos valores do potássio plasmático, quando se compararam A e B com C e D:

A	B	A	B
3,87	3,79	3,34	3,38

III — ESTUDO HEMODINÂMICO

1. *Pressão arterial* — Pela análise estatística verificou-se que o efeito de tratamento foi significativo, apesar da variabilidade de comportamento entre cães. Ocorreu alteração significativa relacionando P_1 a P_2 , a P_3 e a P_4 , havendo elevação de pressão arterial:

P_1	P_2	P_3	P_4
114,6	135,2	132,4	123,7

2. *Pressão venosa* — Observou-se pela análise estatística, a existência de variabilidade de cão para cão, sem haver efeito atribuível ao tratamento.

3. *Frequência cardíaca* — Pela análise estatística evidenciou-se que o efeito do tratamento foi significativo, apesar da variabilidade de comportamento entre cães. Ocorreu elevação significativa de frequência cardíaca quando se compararam P_1 com P_2 , com P_3 e com P_4 :

P_1	P_2	P_3	P_4
135,5	202,0	185,0	195,0

IV — EXAME HISTO-PATOLÓGICO

Não foram encontradas lesões histo-patológicas que pudessem ser atribuídas à ação da ketamina. Foram constatadas lesões devidas à pielonefrite crônica, aliás comum no cão.

DISCUSSÃO

Os cães, sob o efeito da ketamina, apresentaram diurese acentuadamente diminuída. Esta redução do volume urinário não pode ser atribuída a eventual desidratação, durante a experiência, pois os cães receberam água, por sonda gástrica (5% do peso corporal) uma hora e meia antes de iniciar o primeiro período (A) e, depois continuaram a ser hidratados através de infusão venosa e soro glicosado. Poder-se-ia

atribuir a redução da diurese à eventual lesão renal produzida pelo agente anestésico; o histo-patológico, porém, não demonstrou a existência de alterações morfológicas. Afastada a hipótese de desidratação e tornada remota a hipótese de lesão renal por ação do agente anestésico, resta como hipótese mais plausível, para explicar a redução de diurese, a de aumento na produção de PAH, por efeito do anestésico.

Na realidade, uma das ações mais características dos anestésicos de ação geral e da maioria das drogas depressoras do sistema nervoso central é a redução da diurese aquosa; atualmente, os autores são unânimes em considerar como causa fundamental dessa redução do volume urinário, o aumento da produção de HAD pela neuro-hipófise ^(11,23).

Em apenas um de nossos cães houve aumento do volume urinário, sob ação da ketamina; a causa desta inversão de efeito poderia ser devida a um intenso impacto emocional vivido pelo cão durante a fase acordada da experiência. Sabe-se ⁽³⁰⁾ que o estado emocional constitui um grande fator no desencadeamento do aumento da produção do HAD. Corroborando esta hipótese, verificamos que em outro cão, houve grande diferença entre o volume urinário do momento A (1,60 ml/min.) e do momento B (0,37 ml/min.), sendo que neste período o cão apresentou mudança brusca de comportamento, tornando-se agressivo.

Clearance de creatinina, PAH e fração de filtração — Não houve, em nossos casos, aumento significativo da filtração glomerular (clearance de creatinina), do fluxo plasmático renal (clearance de PAH) e da fração de filtração.

Apesar da pressão arterial estar significativamente aumentada, essas importantes funções do rim não se alteraram devido ao fato desse órgão possuir um notável sistema de autoregulação, que é chamado autoregulação do fluxo sanguíneo renal (ARFSR) ⁽³⁴⁾, e cujo limite se situa entre uma larga faixa de 90 a 200 mm/Hg. Essa autoregulação não depende do sistema nervoso autônomo, pois continua atuando no rim isolado que é perfundido com plasma ou sangue. Como em nosso caso, os clearances de creatinina, PAH e a fração de filtração não se alteraram significativamente, podemos admitir que houve um aumento da resistência nos territórios pré-glomerulares (arteríolas aferentes) ou de maneira proporcional nos territórios pré-glomerulares e pós-glomerulares (arteríolas eferentes).

Drogas anestésicas como o ciclopropano e o éter metoxifluorano ⁽²⁵⁾, halotano ⁽²³⁾, determinam diminuição da filtração glomerular e do fluxo plasmático; essas alterações são atribuídas à diminuição do débito cardíaco ou à vasoconstricção renal, produzidas pelos anestésicos.

A ketamina possui efeitos hemodinâmicos que lhe são peculiares, elevando a pressão arterial e o débito cardíaco e caso não existisse um sistema de autoregulação renal a filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estariam provavelmente aumentados.

Clearance osmoiar, osmolaridade e clearance de água livre — O clearance osmolar e a osmolaridade urinária, sob o efeito da ketamina, aumentaram significativamente.

O clearance osmolar representa o volume do plasma que se liberta de todas as substâncias osmoticamente ativas na unidade de tempo. O sódio é uma das principais substâncias responsáveis pelo aumento do clearance osmolar. Em nossos casos o aumento ou a diminuição do clearance osmolar se acompanharam, respectivamente, de aumento ou diminuição do clearance de sódio.

Os dados de osmolaridade urinária coincidiram com os resultados obtidos na medida do volume urinário; assim, no único cão que apresentou aumento do volume urinário a concentração urinária estava diminuída.

Nossos resultados mostram que a ketamina aumentou a excreção de substâncias osmoticamente ativas e por outro lado aumentou a reabsorção de água livre de solutos, já que o clearance de água livre se mostrou, na maioria dos casos, negativo; isso se deve certamente à ação do HAD que, atuando ao nível das porções inferiores do nefron e mais acentuadamente no ducto coletor, acarreta produção de urina hipertônica. O HAD age aumentando a permeabilidade, para água, das membranas das porções inferiores do nefron; para que isso seja possível, o interstício que envolve o segmento terminal do nefron deve ter condições de tornar-se hipertônico a fim de que a água possa atravessar passivamente as membranas do ducto coletor. Essa hipertonicidade deve-se essencialmente à alça de Henle com seu sistema de contracorrente.

Clearance de sódio, excreção e reabsorção de sódio — Em nossos casos, a ketamina produziu aumento do clearance de sódio e elevação da excreção de sódio.

O aumento da pressão arterial pode causar aumento na excreção de sódio sem haver nenhuma modificação na filtração glomerular e no fluxo plasmático⁽³¹⁾. Kaloyanides e col.⁽¹⁷⁾ admitem que essa natriurese se deve ao aumento da pressão no capilar peritubular, que deprime o transporte tubular de sódio; esses autores usaram, em seus estudos, perfusão de rim isolado de cão, tendo como controle o rim contra-lateral que permanecia no animal.

Vários autores,^(9,19,20,24,35,36,37,38,39) são unânimes em afirmar que a ketamina aumenta a pressão arterial e o débito cardíaco. Com base nestes dados, podemos atribuir a dimi-

nuição da absorção de sódio ao aumento da pressão arterial e do débito cardíaco, na ausência de alterações no fluxo plasmático renal e na filtração glomerular.

Em cinco dos vinte cães estudados observamos diminuição da excreção de sódio. Não possuímos uma explicação concreta para este achado; podemos, contudo, supor um comportamento diferente dos animais para o lado do sistema neurohumoral, já que dos cinco cães que tiveram o sódio urinário diminuído quatro apresentaram uma relação potássio/sódio bastante aumentada. Segundo Breivik ⁽³⁾ a elevação da relação potássio/sódio demonstra atuação de níveis altos de aldosterona.

A reabsorção de sódio diminuiu nos cães por nós estudados, sob o efeito da ketamina; este fato pode ser imputado a possível pressão no transporte tubular de sódio.

Relação potássio/sódio urinário — Não houve alteração significativa da relação potássio/sódio urinário, entre o período pré e pós-anestésico. De acordo com Breivik ⁽³⁾ este resultado é indicativo de que não houve efeito significativo de aldosterona nos quatro momentos em que se realizou a dosagem desses eletrólitos.

Clearance e excreção do potássio — Os resultados obtidos evidenciam que a ketamina produz aumento do clearance de potássio, sem alteração significativa na excreção desse ion.

Em nossa experimentação, o aumento da excreção de sódio nos cães sob o efeito da ketamina seria fator favorável ao aumento da secreção de potássio. Por outro lado, porém, a diminuição do volume urinário, observada sob o efeito da anestesia, contribui desfavoravelmente para o aumento da secreção de potássio.

Quanto à eventual interferência do equilíbrio ácido-básico na excreção do potássio, embora não tenhamos feito estudos nesse sentido, podemos admitir como sendo mínima esta interferência, pois segundo Virtue e col. ⁽³⁰⁾ a ketamina produz pequenas variações de pH, PO₂ e PCO₂.

Em nossa experimentação, o clearance de potássio aumentou significativamente nos cães anestesiados, com diminuição do teor desse ion no plasma.

Sódio e potássio plasmático — Nossos resultados evidenciam redução significativa do sódio e do potássio plasmáticos sob o efeito da ketamina. Esse fenômeno, segundo Domino e col. ⁽⁹⁾, é reversível, pois as dosagens de sódio e potássio plasmáticos efetuados 3 e 7 dias após a anestesia com ketamina, não demonstraram qualquer alteração.

A diminuição do sódio plasmático pode ser atribuída em parte, ao aumento da excreção de sódio pelo rim. Outra

causa que poderia contribuir para a diminuição do sódio e do potássio plasmático seria a retenção de água produzida por ação do próprio anestésico. Essa última hipótese é defendida por De Cosse e col. (8) que verificaram uma hiponatremia pós-operatória.

Friedman e Friedman (4), estudando a ação de drogas vasoconstritoras e vasodilatadoras sobre os ions potássio e sódio, concluíram que drogas como adrenalina e nor-adrenalina ao aumentarem a pressão arterial produzem um aumento no potássio plasmático e diminuição no teor de sódio circulante. As drogas vasodilatadoras tipo acetilcolina e isoproterenol possuíam efeito inverso. Apesar das nossas experiências não permitirem afirmações categóricas neste sentido, convém lembrar que a ketamina possui uma ação hipertensora, sem ação vasoconstritora periférica, fato esse atestado pela maioria dos autores.

Pressão arterial, venosa e frequência cardíaca — Os resultados por nós obtidos mostram que a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentaram, enquanto que a pressão venosa não se alterou significativamente. Esses achados estão de acordo com os referidos na literatura (6,9,10,35,36,37,38,39).

A causa do aumento da pressão arterial é assunto controvertido. Chang e col. (6) afirmam que a elevação pressórica produzida pela ketamina é devida ao aumento de catecolaminas circulantes, já que o fenômeno não ocorre em ratos pré-tratados com reserpina. Traber e Wilson (35) observaram que, em cães com o sistema nervoso simpático bloqueado por anestesia epidural, a ketamina em doses terapêuticas (5 mg/kg) não determina ação cárdio-estimulante; as doses de 10 a 20 mg/kg acarretam significativa depressão nos efeitos cárdio-vasculares. Traber e col. (36) observaram, em cães medicados com hexametônio, que a ketamina não produzia elevação da pressão arterial, do débito e da frequência cardíaca; esses autores são de opinião que esse farmaco não atua nas terminações nervosas simpáticas e que não aumenta a produção de neuro-hormônios adrenérgicos pela medula suprarrenal; defendem o ponto de vista de que os efeitos cárdio-estimulantes da ketamina sejam devidos ao bloqueio vagal ou à estimulação da porção muscarínica do gânglio estrelado.

Traber e col. (38) verificaram que a injeção de beta-bloqueadores (propranolol e practolol) não altera o aumento da frequência cardíaca produzida pela ketamina. Disso se conclui que nem a estimulação da inervação simpática do coração, nem as catecolaminas circulantes, são responsáveis pelos efeitos cárdio-circulatórios da ketamina.

A elevação da frequência cardíaca pode ser atribuída ao aumento do débito cardíaco sob ação da ketamina (^{36,37,39})

CONCLUSÕES

Em cães e nas doses empregadas, com base nos resultados obtidos, podemos concluir que a ketamina:

1. Reduz o volume urinário.
2. Aumenta o clearance osmolar e a osmolaridade urinária.
3. Diminui o clearance de água livre.
4. Não altera a filtração glomerular nem o fluxo plasmático renal.
5. Aumenta o clearance de sódio.
6. Aumenta o clearance de potássio.
7. Aumenta a excreção de sódio.
8. Diminui o sódio e o potássio plasmáticos.
9. Não determina lesões histo-patológicas no rim, evidenciadas à microscopia ótica.
10. Aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial, sem alteração significativa da pressão venosa.

Em suma, a ketamina não altera as principais funções renais, não produz lesão histo-patológica no rim, baixa o teor de sódio e de potássio plasmáticos e determina maior produção de HAD.

SUMMARY

RENAL FUNCTION UNDER KETAMINE ANESTHESIA IN DOGS

Renal function and electrolytes (sodium and potassium) was studied in 20 dogs under ketamine. Venous and arterial blood pressure, cardiac rate and renal histo-pathology were also studied.

The following data were recorded in four moments (2 hours before and 2 hours after anaesthesia): urinary volume and osmolarity; clearances: creatinine, sodium, potassium, free-water, PAH and osmolar; urine sodium potassium relation, sodium and potassium urinary excretion, plasmatic sodium and potassium re-uptake.

It was found a decreased in plasmatic sodium and potassium, a decrease in diuresis and concludes that renal function is not affected under ketamine.

REFERÊNCIAS

1. Ariel I M & Kremen A J — Compartmental distribution of sodium chloride in surgical patients pre and post-operatively. *Ann Surg* 131:1009-1026, 1950.
2. Bowman R L, Trantham H V, Caulfield P A — An instrument and method for rapid, dependable determination of freezing point depression. *J Lab Clin Med*, 43:310-315, 1954.

3. Breivik H — Perioperative hydration with lactated Ringer's solution versus a saltfree restrictive fluid regimen. Effects on postoperative fluid and electrolyte metabolism and renal function in patients undergoing partial gastrectomy. *Acta Anaesth Scandinav*, 13:113-132, 1969.
4. Burini R C & Campana A O — Padronização da metodologia para análise do sódio e do potássio em soluções eletrolíticas semelhantes ao plasma pela fotometria de chama. *Rev Bras Pesq Med Biol* 3:25-26, 1970.
5. Burini R C, Outa A Y, Campana A O — Determinação de sódio e de potássio em materiais biológicos pela fotometria de chama. Comunicação. 13.º Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, Curitiba, 1971.
6. Chang P, Chan K E, Ganendran A — Cardiovascular effects of 2-(O-Chlorophenyl)-2-Methylaminocyclohexanone (CI-581) in rats. *Brit J Anaesth* 41:391-395, 1969.
7. Crandell W B, Pappas S G, Macdonald A — Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27:591-607, 1966.
8. De Cosse J J, Randall H T, Habib D V, Roberts K E — The mechanism of hyponatremia and hyponicinity after surgical trauma. *Surgery*, 40:27-36, 1956.
9. Domino E F, Chodoff P, Corssen G — Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *J Clin Pharmacol* 6:279-291, 1965.
10. Dowdy E G & Kaya K — Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology*, 29:931-943, 1968.
11. Dudley H F, Boling E A, Le Quesne L P, Moore F D — Studies on antidiuresis in surgery: effects of anesthesia, surgery and posterior pituitary antidiuretic hormone on water metabolism in man. *Ann Surg*, 140:354-367, 1954.
12. Duncan D B — Multiple range and multiple F tests. *Biometrics*, 11:1-42, 1955.
13. Elkington S G, Goffinet J A, Conn H C — Renal and hepatic injury associated with methoxyflurane anesthesia. *Ann Intern Med*, 69:1229-1236, 1968.
14. Friedman S M & Friedman C L — Sodium and potassium exchanges and peripheral vascular resistance. *Amer J Cardiol*, 8:564-570, 1961.
15. Greifenstein F E, Devault M, Yoshitake J, Gajewski J E — A study of a 1-aryl cyclohexylamine for anesthesia. *Anesth Analg (Cleveland)*, 37:283-294, 1958.
16. Habib D V, Papper E M, Fitzpatrick H F, Lowrance P, Smythe C McC, Bradley S E — Renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether, and thiopental anesthesia, operation, and the immediate post-operative period. *Surgery*, 30:241-255, 1951.
17. Kaloyanides G J, Dibona G F, Raskin P — Pressure natriuresis in the isolated kidney. *Amer J Physiol*, 220:1660-1666, 1971.
18. Kennedy W F Jr, Sawyer T K, Gerbershagen H U, Cutler R E, Allen G D, Bonica J J — Systemic cardiovascular and renal hemodynamic alterations during peridural anesthesia in normal man. *Anesthesiology*, 31:414-421, 1969.
19. Kreuzer H & Gauch H — Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamina (CI-581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen. *Anesthesist (Berlin)*, 16:229-233, 1967.
20. Kreuzer H & Grote J — Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamina (CI-581) auf die Durchblutung und sauerstoffaufnahme des Gehirns beim Hund. *Anaesthesist (Berlin)*, 16:304-308, 1967.
21. Malnic G — Contribuição ao estudo do mecanismo da excreção renal de tiamina no cão. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1959.
22. Malnic G & Marcondes M — Fisiologia renal, transporte através de membranas, fisiopatologia do nefron. São Paulo, Edart, 1969, 236 p.
23. Mazze R I, Schwartz F D, Slocum H C, Barry K G — Renal function during anesthesia and surgery. The effects of halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 24:279-284, 1963.

24. McCarthy D A, Chen G, Kaump D H, Ensor C — General anesthetic and other pharmacological properties of 2-2 methylamino cyclohexanone HCl. *J New Drugs* 5:21-33, 1965.
25. Mignault G, Labrecque B, Hamel S — Methoxyflurane and nephrotoxicity study of the renal function in 22 patients anesthetized with methoxyflurane. *Canad Anaesth Soc J*, 17:331-340, 1970.
26. Papper E M — Renal function during general anesthesia and operation. *JAMA*, 152:1686-1689, 1953.
27. Papper E M & Ngai S H — Kidney function during anesthesia. *Ann Rev Med* 7:213-224, 1956.
28. Papper S & Papper E M — The effects of preanesthetic, anesthetic, and postoperative drugs on renal function. *Clin Pharmacol Ther* 5:205-215, 1964.
29. Pezzi P J, Frobese A S, Greenberg S R — Methoxyflurane and renal toxicity. *Lancet*, 1:823, 1966.
30. Ryden H & Verney E B — The inhibition of water-diuresis by emotional stress and by muscular exercise. *Quart J Exp Physiol*, 27:343-375, 1938.
31. Shipley R E & Study R S — Changes in renal blood flow extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Amer J Physiol*, 167:676-688, 1951.
32. Shoch H K & Camara A A — Endogenous creatinine clearance. «*Methods in Med Research*» — (Chicago), 5:214-219, 1952.
33. Smith H W, Finkelstein N, Alimososa L, Crawford B, Graber M — The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest*, 24:388-404, 1945.
34. Thurau K — Renal hemodynamics. *Amer J Med*, 36:698-719, 1964.
35. Traber D L & Wilson R D — Envolvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg (Cleveland)*, 48:248-252, 1969.
36. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Blockade of the hypertensive response to ketamine. *Anesth Analg (Cleveland)*, 49:420-426, 1970-a.
37. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg (Cleveland)*, 47:769-778, 1968.
38. Traber D L, Wilson R D, Priano L L — The effect of Beta-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anesth Analg (Cleveland)*, 49:604-613, 1970-b.
39. Virtue R W, Alanis J M, Mori M, Lafargue R T, Vogel J H K, Metcalf D R — An anesthetic agent 2-orthochochlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone-HCl (CI-581). *Anesthesiology*, 28:823-833, 1967.