

Efeitos da Dimetofrina na Função Renal do Cão ‡

José Reinaldo Cerqueira Braz, EA ¶, Pedro Thadeu Galvão Vianna, EA §, Lim Cheong Yong, EA † &
Paulo Roberto Curi §

Braz JRC, Vianna PTG, Yong LC e Curi PR – Efeitos de dimetofrina sobre a função renal do cão – Rev Bras Anest 30:3:181 - 185, 1980

Os autores estudaram, em 7 cães, os efeitos da dimetofrina, na dose de 0,02 mg/kg/min, sobre a função renal.

Verificaram que a droga determinou quedas das depurações de PAH, creatinina e osmolar, do fluxo sanguíneo renal, do volume urinário e da excreção urinária e fracionária de sódio, sem alteração significativa de fração de filtração. Aumentou, significativamente a osmolaridade urinária, o hematócrito, a resistência vascular renal, a pressão arterial média e a pressão venosa periférica, com diminuição da frequência cardíaca.

Concluem os autores serem estas alterações devido ao efeito α estimulante da dimetofrina, semelhantes ao da maioria das aminas simpaticomiméticas com efeito α predominante.

Unitermos: ANESTÉSICO; venoso, pentobarbital, SIMPATICOMIMÉTICO; dimetofrina, RIM: depuração osmolaridade urinária, CIRCULAÇÃO; pressão arterial média, pressão venosa periférica, frequência cardíaca.

A DIMETOFRINA (Pressamina®) é uma nova amina simpaticomimética, o cloridrato de 1 - (3,5 dimetoxi - 4 hidroxifenil) - 2 monometilaminoetanol. Apresenta efeito estimulante α adrenérgico de ação direta^{15, 17} e um menor efeito β estimulante^{8, 14}.

As drogas simpaticomiméticas com efeito α predominante provocam, em sua grande maioria, alterações renais importantes, como queda do fluxo plasmático renal, da filtração glomerular, do volume urinário e da excreção urinária de sódio. Entretanto, alguns autores^{6, 14}

demonstraram que a dimetofrina não provoca, no homem, alterações significativas do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular.

Assim, este trabalho teve como objetivo o estudo da função renal em cães submetidos a ação da dimetofrina, a fim de verificar-se a extensão das alterações renais, determinadas pela droga, quando utilizada em doses suficientes para elevar a pressão arterial média em, pelo menos, 50% do valor controle.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 7 cães adultos, machos, sem raça ou idade definida, como peso variando entre 10 a 16 kg. Após jejum de 12 horas, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (30mg/kg) e colocados em decúbito dorsal numa goteira de Claude Bernard, realizando-se a seguir o seguinte:

1. Intubação orotraqueal e instalação de ventilação controlada, empregando-se o ventilador K. Takaka mod. 850-10; o volume corrente foi padronizado em 15 ml/kg e a frequência ventilatória em 9 a 11 movimentos/min²¹. A ventilação controlada foi mantida durante toda a experiência, empregando-se a mistura de ar ambiente com O₂ (1 l/min). A PaCO₂ foi mantida durante toda a experiência entre 4 a 4,6 kPa (30-35 mm Hg).
2. Dissecção e cateterismo da veia femoral direita para infusão contínua de solução de Ringer (0,3 ml/kg/min). Após 30 minutos foi feito o "prime" da solução de creatinina (3,0%) a ácido para - aminohipúrico - (PAH) (0,4%); utilizou-se 1 ml/kg da solução. A seguir, colocou-se na solução de Ringer, PAH (0,08 g%) e creatinina (0,20 g%), administrando-se por minuto, 0,6 mg/kg de creatinina e 0,24 mg/kg de PAH, até o final da experiência.
3. Dissecção e cateterismo da artéria femoral direita para medida de pressão arterial média e coleta de sangue para gasometria.
4. Dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda para medida da pressão venosa e coleta de sangue para as dosagens bioquímicas.
5. Dissecção e cateterismo da veia cefálica esquerda para infusão contínua de solução de Ringer (0,1 ml/kg/min) e para administração das drogas utilizadas: pentobarbital sódico (Nembutal®) - 5 mg/kg cada 60 minutos brometo de pancurônio (Pavulon®) - 0,08 mg/kg inicialmente e 0,03 mg/kg cada 30 - 40 minutos. dimetofrina - 0,02 mg/kg/min (colocada na solução de Ringer, após o período controle).
6. Cateterismo uretral para coleta de urina.

‡ Trabalho realizado no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), Botucatu, SP.

¶ Professor Assistente Doutor e Chefe do Departamento.

§ Professor Adjunto e Responsável pelo CET - SBA da Faculdade de Medicina de Botucatu

† Professor Assistente Doutor.

§ Professor Assistente Doutor do Departamento de Bioestatística do Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP.

Correspondência para José Reinaldo Cerqueira Braz
Faculdade de Medicina Rubião Júnior - 18.610 - Botucatu - SP.

Recebido em 07 de dezembro de 1979

Aceito para publicação em 06 de fevereiro de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

7. Reposição das perdas urinárias e de sangue com igual volume se solução de Ringer.

Estudou-se os seguintes parâmetros: Depurações de PAH¹⁹, de creatinina¹⁸ e osmolar, fração de filtração, fluxo sanguíneo renal ($\frac{\text{depuração de PAH}}{1 - \text{Hematócrito}}$), volume urinário, hematócrito, osmolaridade urinária, excreção urinária e fracionária de sódio (CNa/Ccr), resistência vascular renal ($\frac{\text{Pressão arterial média}}{\text{Fluxo sanguíneo renal}}$), pressão arterial média e venosa periférica, frequência cardíaca, pH_a, PaO₂ e PaCO₂.

Os parâmetros foram estudados em três momentos:

- Momento 0 – antes do uso da dimetofrina
- Momento 20 – 20 minutos após o início da infusão da solução de dimetofrina
- Momento 40 – 40 minutos após o início da infusão da solução de dimetofrina.

Utilizou-se como método estatístico a análise de variância de 2 critérios (cães e tratamentos). O nível de significância foi fixado em p = 0,05. Fez-se o estudo dos contrastes pelo teste de Tukey²⁰. Em cada momento foram calculados a média (\bar{X}) e o erro padrão (SE) de cada parâmetro.

RESULTADOS

Com o uso da dimetofrina, ocorreram quedas significativas das depurações de PAH (de 37%) (Fig. 1) e creatinina (em torno de 25%) (Fig. 2) e do fluxo sanguíneo renal, sem alteração da fração de filtração. Houve um aumento significativo dos valores da resistência vascular renal (130%), do hematócrito (de 29 para 36%) e da pressão arterial média (50 a 60%) (Fig. 3). Os resultados dos efeitos da dimetofrina sobre a hemodinâmica renal são mostrados na Tabela I.

Estas alterações foram acompanhadas de quedas do volume urinário (76%), da depuração osmolar, das excreções urinárias e fracionária de sódio e de aumento da osmolaridade urinária significativo. Estes resultados são mostrados na Tabela II.

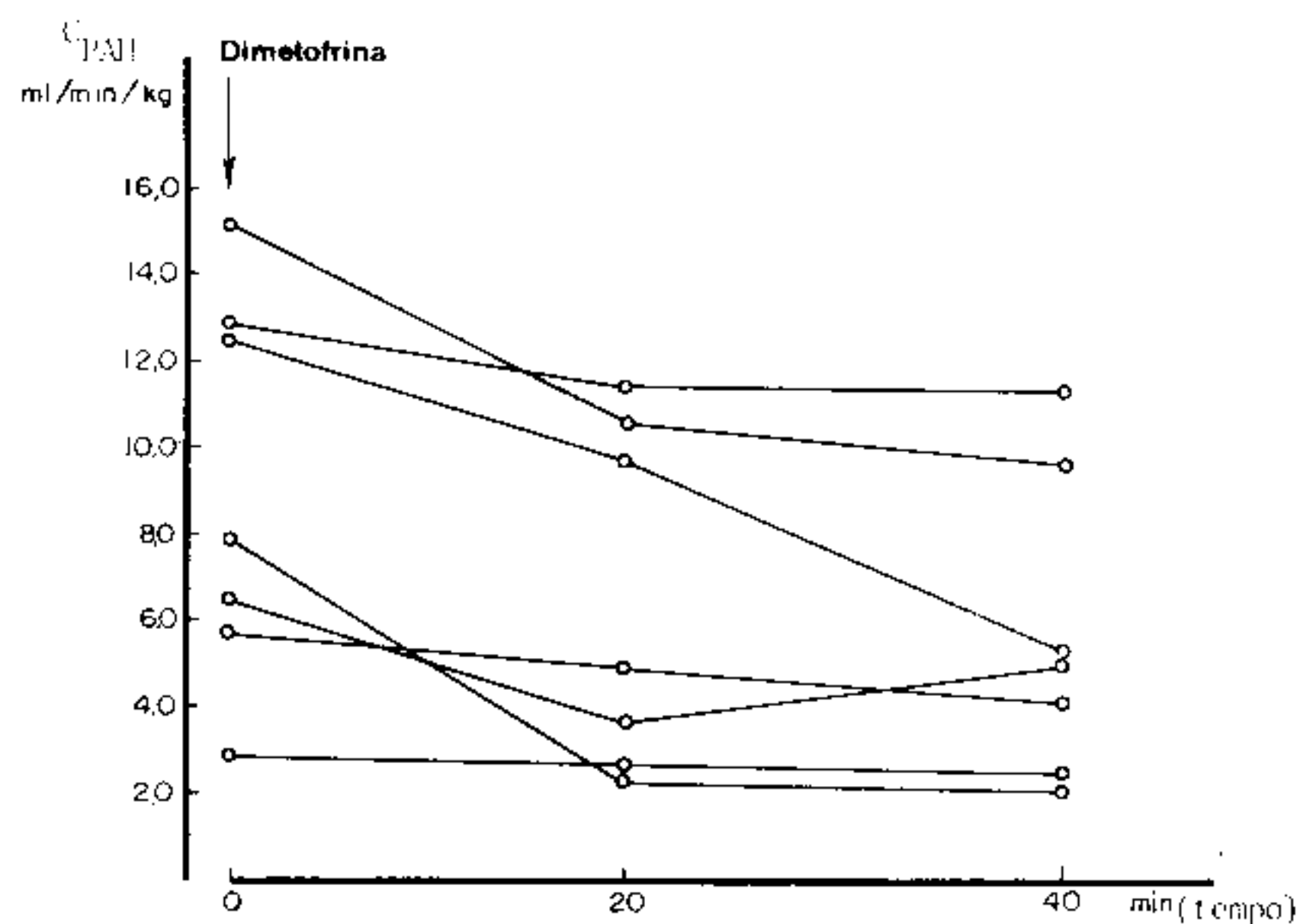


Fig. 1 Efeito da infusão de Dimetofrina sobre a depuração de creatinina.

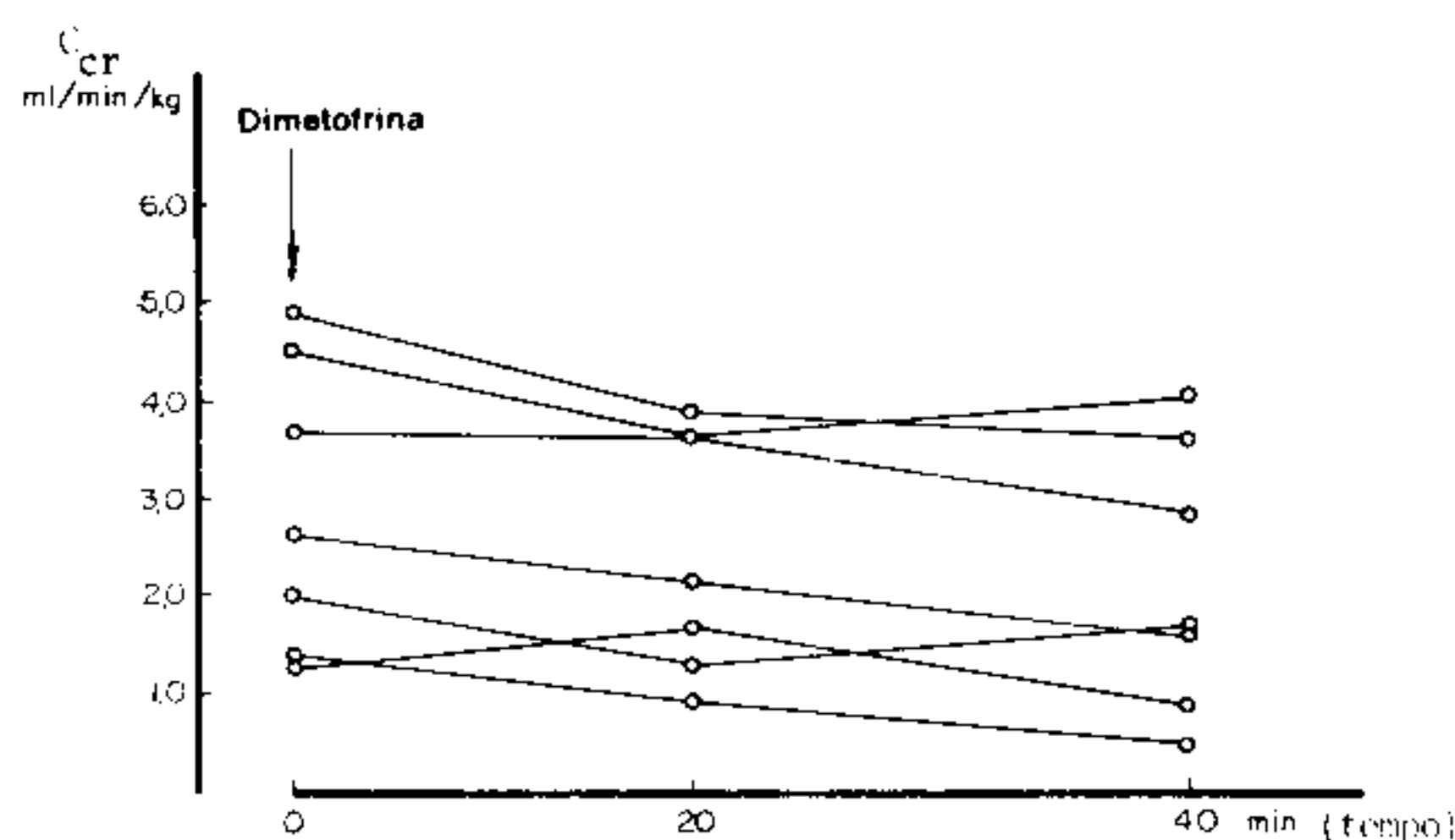


Fig. 2 - Efeito da infusão de Dimetofrina sobre a depuração de creatinina.

TABELA I - Depuração de PAH, depuração de creatinina, fração de filtração, fluxo sanguíneo renal, pressão arterial média, hematócrito e resistência vascular renal. Média e erro padrão dos valores obtidos em cada momento.

Momento	Depuração de PAH (ml/min/kg)	Depuração de creatinina (ml/min/kg)	Fração de filtração	Fluxo sanguíneo renal (ml/min/kg)	Pressão arterial média (kPa)	Hematócrito %	Resistência vascular renal (kPa x min/ml)
0	9,10 ± 1,70	2,92 ± 0,56	0,36 ± 0,08	13,06 ± 2,56	14,93 ± 0,86	29,14 ± 2,45	0,09 ± 0,03
20	6,51 ± 1,49 *	2,49 ± 0,47	0,44 ± 0,07	10,37 ± 2,45	22,38 ± 1,06 *	36,57 ± 2,17 *	0,24 ± 0,006 *
40	5,69 ± 1,34 *	2,19 ± 0,51 *	0,37 ± 0,05	9,20 ± 2,30 *	23,66 ± 1,00 *	36,86 ± 2,07 *	0,28 ± 0,07 *

* Significante para p < 0,05

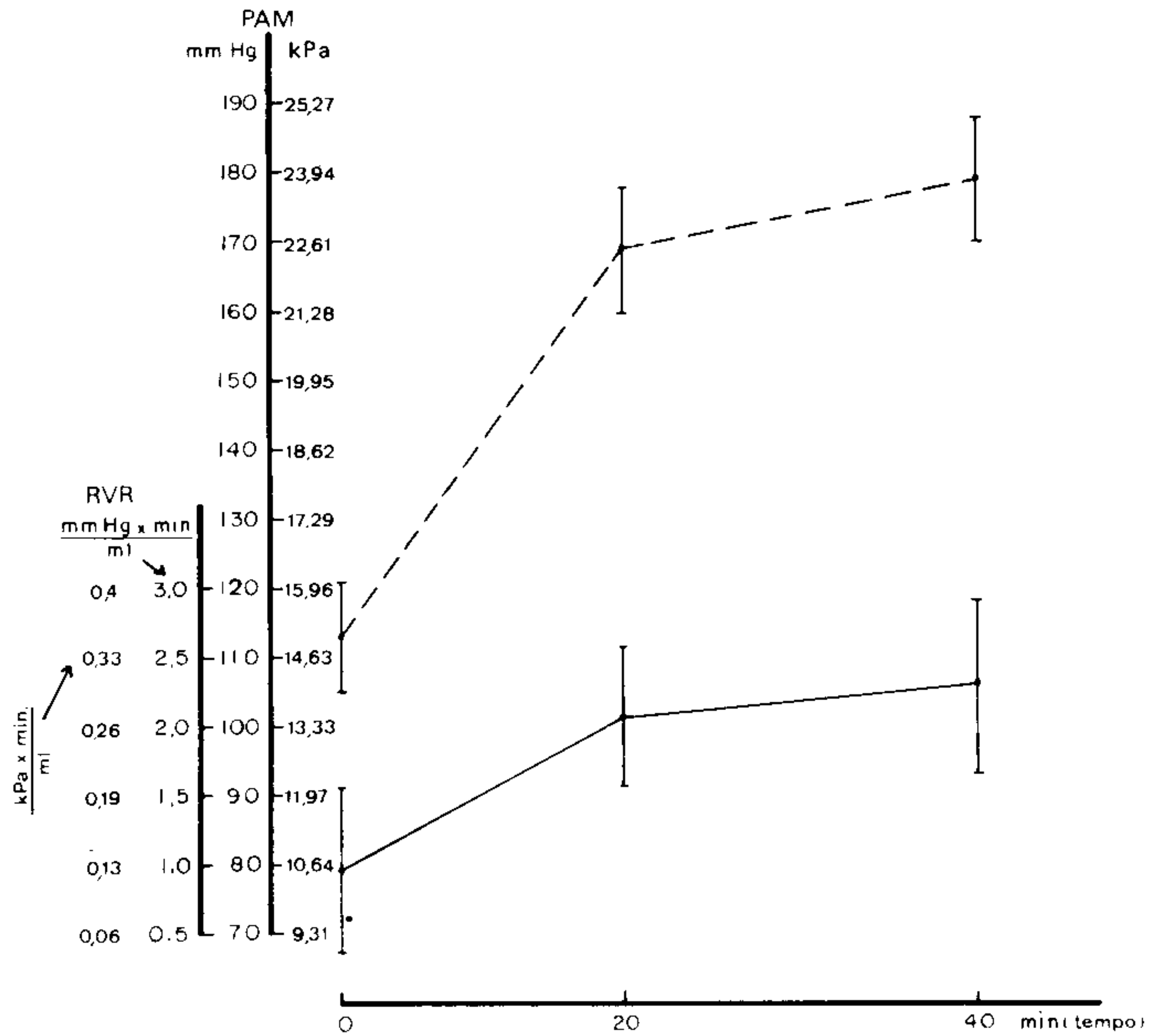


Fig. 3 – Pressão Arterial Média (---) e Resistência Vascular Renal (—). Média e erro padrão dos valores observados em cada momento.

TABELA II – Volume urinário, osmolaridade urinária, depuração osmolar, excreção urinária de Na, excreção fracionária de Na. Média e erro padrão dos valores obtidos em cada momento

Momento	Volume urinário (ml/min/kg)	Osmolaridade urinária (mOsm/kg de água)	Depuração osmolar (ml/min)	Excreção urinária de Na (uEq/min)	Excreção fracionária de Na
0	0,18 ± 0,05	380,14 ± 57,34	2,58 ± 0,54	259,17 ± 61,08	0,05 ± 0,01
20	0,09 ± 0,02	417,29 ± 49,82	1,67 ± 0,40	148,10 ± 41,67	0,03 ± 0,01*
40	0,06 ± 0,02*	449,43 ± 38,61*	1,37 ± 0,49*	101,59 ± 36,21*	0,03 ± 0,01*

* Significante para p < 0,05

A frequência cardíaca diminuiu (de $165,43 \pm 12,68$ para $112,86 \pm 9,59$) acompanhada de um aumento da pressão venosa periférica (de $5,05 \pm 0,82$ para $9,69 \pm 0,88$ cm H₂O) significativos.

Ocorreu queda significativa do pH (de $7,40 \pm 0,02$ para $7,36 \pm 0,03$) sem alterações significativas da PaO₂ [de $25,93 \pm 1,9$ kPa ($195 \pm 14,39$ mm Hg) para $27,3 \pm 1,21$ kPa ($205,57 \pm 9,13$ mm Hg) e PaCO₂ (de $4,73 \pm 0,13$ kPa ($35,57 \pm 1$ mm Hg) para $4,25 \pm 0,2$ kPa ($32 \pm 1,52$ mm Hg)]

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que a elevação da pressão arterial produzida pela dimetofrina não é acompanhada de variações proporcionais na resistência renal de modo a manter o fluxo sanguíneo constante, como se observa nas condições de autorregulação do fluxo sanguíneo renal. Assim, a droga provocou quedas dos fluxos plasmático e sanguíneo renal.

A dimetofrina determinou queda da filtração glomerular (Fig. 2), sugerindo que possui um efeito vasoconstritor renal, tanto na arterióla aferente como da eferente, visto que a fração de filtração não se alterou significativamente.

Quanto aos valores do hematócrito, a droga, provavelmente, por provocar contração do baço (como geralmente ocorre no cão com o uso de drogas simpaticomiméticas⁷), teve seus valores aumentados. O aumento dos valores do hematócrito pode provocar importantes alterações renais como reduções do fluxo plasmático, sanguíneo, do volume urinário e da excreção de sódio, aumento de fração de filtração e da resistência vascular mas, sem alterações significantes da filtração glomerular^{21, 13, 16}. O aumento do hematócrito provoca maior resistência do fluxo sanguíneo ao nível da arterióla eferente¹², melhorando a fração de filtração.

Os aumentos da resistência vascular renal e da fração de filtração podem alterar, significativamente, as forças da lei de Starling na circulação peritubular, incluindo as pressões hidrostáticas e osmótica e assim, influenciando a reabsorção de sódio²⁹.

Por outro lado, os aumentos do hematócrito e da viscosidade sanguínea podem afetar a distribuição do fluxo sanguíneo entre os néfrons da cortical e da justamedular¹⁶.

Assim, ao lado do efeito vasoconstritor renal, não podemos excluir que importantes alterações sobre o rim tenham ocorrido devido ao aumento do hematócrito, determinadas pela droga.

Esses resultados estão em desacordo com alguns trabalhos. Porticoli e col¹⁴ e Di Perri e col⁶ não verificaram, no homem, alterações significantes do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular. Provavelmente,

este fato se deve às diferentes doses de dimetofrina utilizadas, suficientes para provocarem apenas um aumento da pressão arterial de 30 a 40% da inicial. No presente estudo, o aumento da pressão arterial média foi de 50 a 60% dos valores iniciais. Por outro lado, a divergência de resultados pode ser devida à diferente espécie animal estudada. Já Monguzzi e col¹⁰ encontraram em cães, em choque hipovolêmico, diminuição (40 a 50%) do fluxo sanguíneo renal pela dimetofrina, acompanhado de aumento da resistência vascular renal.

Houve uma diminuição do volume urinário com a infusão de dimetofrina, acompanhada de um aumento da osmolaridade urinária e quedas da depuração osmolar e das excreções urinária e fracionária de sódio. Resultados semelhantes foram encontrados no homem por Di Perri e col⁶.

DiBona⁵ empregando uma técnica de fluorescência associada à microscopia eletrônica, demonstrou, em cães, a presença de inervação simpática nos túbulos da córtex renal. A estimulação simpática leva à chamada antinatriurese, com reabsorção de sódio pelos túbulos renais⁴. A própria queda da filtração glomerular pode levar a uma diminuição da excreção de sódio. A excreção fracionária de sódio (CNa/Ccr) (Tabela II) se alterou significativamente, o que significa que esta diminuição foi maior do que a queda da filtração glomerular, indicando que um outro fator, possivelmente a estimulação simpática, estivesse agindo e provocando uma grande reabsorção de sódio. Não podemos descartar a possibilidade da droga provocar um aumento na liberação do hormônio antidiurético, de maneira semelhante à outras aminas simpaticomiméticas, provocando diminuição do volume urinário e elevando a sua osmolaridade.

Acreditamos que as quedas das depurações de PAH, filtração glomerular e do volume urinário não podem ser creditadas às condições da experimentação, ou seja, alterações anestésicas, efeitos da ventilação artificial prolongada e do tempo de experimentação, pois, Braz e col¹ demonstraram que o pentobarbital sódico não determina alterações significantes do fluxo sanguíneo renal, da resistência vascular e da pressão arterial média.

Os aumentos das pressões arterial média e venosa periféricas se devem à vasoconstrição periférica que a droga produz devido ao seu efeito α estimulante. A queda da frequência cardíaca é devida ao aumento reflexo do tono vagal provocado pela elevação da pressão arterial¹¹.

A PaCO₂ se manteve constante entre (4 a 4,6 kPa) (30 - 35 mm Hg). O pH sanguíneo arterial diminuiu significativamente devido ao aumento do ácido láctico circulante provocado pela ação simpaticomimética da droga⁷.

Pelos resultados encontrados, podemos concluir que a dimetofrina possui, no cão, efeito constritor sobre a circulação renal semelhante ao de outras aminas simpaticomiméticas como a nor adrenalina e o metaraminol.

Braz JRC, Vianna PTG, Yong LC, Curi PR – Effects of dimetophrine on renal function in the dog – Rev Bras Anest 30: 3: 181 - 185, 1980

In seven dogs, previously anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg) for surgical preparation, catheterism and monitoring, the action of dimetophrine (0,02 mg/kg/min) on renal function was studied.

Dimetophrine causes a fall in the clearances of ParaMinohipurate, creatinine and osmolar, in the renal blood flow, in the urine flow rate, in the urinary sodium excretion and in the fractionated sodium excretion, without significant a alteration of the filtration fraction.

It causes also a significant increase in the urinary osmolarity, in the hematocrit, in the renal vascular resistance, in the mean arterial pressure and in the periferic venous pressure, with a fall in the cardiac rate.

The authors believe that these alterations are due to the α effect of dimetophrine, like the others simpaticomimetics amine, with major α effect.

Key - Words: SIMPATICMIMETIC; dimetofrine, ANESTHETIC; intravenous sodium pentobarbital, KIDNEY; clearance, urinary osmolarity, CIRCULATION; mean arterial pressure, peripheral venous pressure cardiac rate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braz J R C, Colognesi J R, Vianna P T G, Yong L C – Efeitos do pentobarbital sódico sobre o fluxo sanguíneo renal. Estudo experimental no cão. Rev Bras Anest 28: 602 – 608, 1978.
2. Brenner B M, Falchuk K H, Keimowitz R I, Berliner R W – The relationship between peritubular capillary concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubule. J Clin Invest 48: 1519 – 1531, 1969.
3. 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 – 36, 1970.
4. DiBona G F – Neural control of renal tubular sodium reabsorption in the dog. Fed Proc 37: 1214 – 1217, 1978.
5. DiBona G F – Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. Am J Physiol 223: F73 – F81, 1977.
6. Di Perri T, Forconi S, Puccetti F, Vittoria A, Tanganelli I – Azione della dimetofrina a dosaggio elevato sulla diuresi idraica massimale. Minerva Med 65: 795 – 804, 1974.
7. Innes I R, Nickerson M – Substâncias que atuam nas terminações adrenérgicas pós - ganglionares e nas estruturas por elas inervadas (substâncias simpaticomiméticas) In: Goodman L S, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 4 ed Rio de Janeiro, Guanabara - Koogan, 1973 Cap 24, p 447.
8. Mancia A, Montagnini R – Sperimentazione dell'uso della pressamina in pazienti in stato di shock, in corso d'intervento e nel decorso pos - operatorio. Minerva Anestesiol 37: 399 – 405, 1971.
9. Martino J A, Earley L E – Relationship between intrarenal hydrostatic pressure and hemodynamically induced changes in sodium excretion. Cir Res 23: 371 – 386, 1968.
10. Monguzzi G, Caliarì S, Marone L, Scrollini E – Effetti emodinamici della dimetofrina nello shock emorragico. Boll Chim Farm 113: 295 – 304, 1974.
11. Monguzzi G, Romano A, Scrollini F – Attività cardiovascolare della dimetofrina nel cane. G Ital Cardiol 3: 103 – 111, 1973.
12. Nashat F S, Portal R W – The effects of changes in haematocrit on renal function. J Physiol (Lond) 193: 513 – 522, 1967.
13. Nashat F S, Sholefied F R, Tappin J W, Wilcox C A – The effect of acute changes in haematocrit and in anaesthetized dog on the volume and character of the urine. J Physiol (Lond) 205: 305 – 316, 1969.
14. Portioli I, Rocchi F, Bianchi G, Bianchini E, Dotti F, Lotto A, Bossi M, Uleri G, Zuccoli P, Ferrari M, Bigi N, Andreoli L, Tolva D, Anversa A – Sperimentazione clinica policentrica controllata di una nuova amina simpaticomimetica: la dimetofrina. Clin Ter 58: 1 – 54, 1971.
15. Romano A, Scrolini F, Ribera P, Monguzzi G – Specificità recettoriale della dimetofrina. Farmaco (Sci) 11: 665 – 670, 1974.
16. Schirier R W, Earley L E – Effects of hematocrit on renal hemodynamics and sodium excretion in hypovolemic and volume - expanded dogs. J Clin Invest 49: 1656 – 1667, 1970.
17. Scrollini F, Sangiovanni M, Romano A, Caliarì S – Effetti sulla muscolatura liscia extravasale di una nuova amina simpaticomimetica, la Dimetofrina o d 1 - 1 (3,5 dimetossi - 4 - idrossifenil) - 2 - monometilaminoetanol cloridrato. Atti Accad Med Lomb 25: 1 – 10, 1970.
18. Shock K, Câmara A A – Endogenous creatinine clearance. Methods Med Res 5: 214 – 219, 1957.
19. Smith H W, Finkelstein N, Aluminosa L, Crawford B, Graber M – The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J Clin Invest 24: 388 – 404, 1945.
20. Tukey J W – The problem of multiple comparisons. Miographed manuscript, Princeton University, 1953.
21. Vianna P T G – Efeitos da ventilação com pressão positiva intermitente e contínua sobre a função renal em cães, com diferentes níveis de pressão parcial de CO₂ arterial. Botucatu, 1977 87 f. (Tese - Livre Docência Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – Campus de Botucatu).

ANTAGONISMO DO PANCURÔNIO E DE SEUS METABOLITOS PELA NEOSTIGMINA

Cerca de 20 - 30% da dose injetada de pancurônio pode ser metabolizada, dando origem a três metabólitos. No homem, a potência bloqueadora neuromuscular do pancurônio é respectivamente 2, 50 e 52 vezes maior que a de seus metabólitos 3-OH pancurônio, 17-OH pancurônio e 3,17-OH pancurônio.

Neste trabalho, foi estudado o antagonismo do bloqueio neuromuscular produzidos por estes metabólitos, pela neostigmina. Utilizou-se para isso da preparação nervo paroneiro - músculo tibial anterior do gato.

A DE₅₀ de neostigmina foi respectivamente 16, 11, 29 e 26 ug/kg para o pancurônio, o 3-OH, o 17-OH e o 3,17-OH. A duração do antagonismo do bloqueio do 17-OH e do 3,17-OH pela neostigmina, foi menor do que a observada para o pancurônio e o 3-OH.

Os autores concluem que há maiores necessidades de neostigmina para reverter o bloqueio pelos metabólitos 17-OH e 3,17-OH, relativamente ao pancurônio. Por outro lado, há menores necessidades de neostigmina para reverter o bloqueio pelo 3-OH pancurônio.

Como o 17-OH e o 3,17-OH pancurônio possuem baixa potência bloqueadora neuromuscular e não aparecem em grandes quantidades após a biotransformação do pancurônio, não se deve esperar por problemas clínicos na reversão do bloqueio pela neostigmina.

(Booij L H D J , Miller R D , Jones M J W , Stanski D R - Antagonism of pancuronium and its metabolites by neostigmine in cats. Anesth Analg 58:483 - 486, 1979).

COMENTÁRIO: *Quantitativamente, o 3-OH é o metabólito mais importante do pancurônio. Como sua potência bloqueadora é menor que a do pancurônio, e a reversão do bloqueio pela neostigmina é fácil, deve-se considerar como pequena a contribuição dos metabólitos do pancurônio para um possível efeito prolongado desta droga. (Nocite J R)*