

ESTUDO FUNCIONAL DO EIXO HIPOTALAMO-ADENOHI-
PÓFISE-CORTEX ADRENAL NO INTRA E PÓS-OPERATÓ-
RIO DE CAES SOB A AÇÃO DE DOSES FARMACOLÓGICAS
DE DEXAMETASONA (*)

DR. JOSÉ AUGUSTO BIAGINI (**)
DR. JOSÉ M. TABOSA VERÍSSIMO (***)
DR. TATSUTO KIMACHI (****)
DR. RUBENS L. NICOLETTI (*****)
DR. ALEXANDRE P. CORRADO (*****)

AP 1875

O presente trabalho pretende estudar, no cão, a resposta do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal, através da dosagem dos 11-hidroxycorticosteróides plasmáticos periféricos nas seguintes condições: a) Durante o estresse cirúrgico e na vigência de grandes doses de dexametasona (0,5 e 1,0 mg/kg).

b) Durante o estresse provocado pela hipoglicemia insulínica, realizado no 1.º e 4.º dias de pós-operatório e na vigência de elevadas doses de dexametasona (0,5 e 1 mg/kg).

Em algumas situações clínicas e experimentais, como no choque (12, 20, 36, 38, 39, 44, 47, 48, 51, 52, 62, 67, 69, 71), no edema cerebral (2, 5, 17, 22, 44, 53, 58, 59), na cirurgia extra-corpórea (1, 15), na broncoconstrição (7, 34, 44), na insuficiência supra-renal (1, 20, 44), são empregadas quantidades maiores de glicocorticóides do que a dose máxima secretada pelo cortex adre-

(*) Parte da tese de doutoramento apresentada à Universidade Estadual de Campinas — José Augusto Biagini — 1973 — Trabalho realizado nos Departamentos de Clínica Médica e de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

(**) Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento de Anestesiologia do Hospital São Francisco — Maternidade São Francisco — Instituto Infantil Santa Lydia de Ribeirão Preto.

(***) Prof. Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FMRPUSP.

(****) Prof. Dr. do Departamento de Clínica Médica da FMRPUSP.

(*****) Prof. Adjunto do Departamento de Anestesia da FMRPUSP.

(*****) Prof. Titular do Departamento de Farmacologia da FMRPUSP.

nal. Estas grandes doses são consideradas doses farmacológicas.

É fato conhecido que os glicocorticóides agem favoravelmente em várias dessas situações clínicas e experimentais através de múltiplos mecanismos. Assim, no choque têm sido descritos efeitos dessas drogas sobre a ação inotrópica positiva (36, 51, 52, 54), sobre a ação protetora dos lisosomas (36, 47, 55, 58, 62), facilitando uma melhor perfusão na microcirculação (12, 38, 43, 47, 51, 62, 66, 67), reequilibrando as condições hemodinâmicas (15, 38, 47, 52, 62), minimizando o comprometimento de equilíbrio dos parâmetros bioquímicos (1, 43, 62), melhorando as condições do metabolismo celular (62). Na broncoconstrição, os glicocorticóides agem como broncodilatadores (7, 20, 34, 44, 58). No edema cerebral traumático estes hormônios reduzem a fuga do plasma (17, 22, 59) e diminuem a produção do líquido cérebro-espinal (2). Durante a cirurgia extra-corpórea, os glicocorticóides corrigem possível diminuição da função córtico-adrenal (1).

Na anestesiologia, em determinadas situações agudas, verifica-se o emprego de elevadas doses de glicocorticóides, sem a preocupação, em geral, das condições funcionais do eixo hipotálamo, adenohipófise, cortex adrenal (HHA).

Consultando a literatura (9, 14, 19, 57), verificamos poucos trabalhos, e algumas vezes conflitantes, analisando as possíveis consequências sobre a fisiologia do eixo HHA, no intra e pós-operatório, quando são usados glicocorticóides em doses farmacológicas.

Assim, o presente trabalho pretende estudar, no cão, a resposta do eixo HHA, através da dosagem dos 11-hidroxicorticosteróides plasmáticos (11-OHCS), nas seguintes condições:

a) Durante o estresse cirúrgico e na vigência de elevadas doses de dexametasona (0,5 e 1,0 mg/kg).

b) Durante o estresse provocado pela hipoglicemia insulínica, realizado no 1.º e 4.º dias de pós-operatório e na vigência de grandes doses de dexametasona (0,5 e 1,0 mg/kg).

Fizemos uma revisão das principais publicações sobre a interrelação hipotálamo-adenohipófise-cortex adrenal (3, 4, 6, 8, 10, 13, 14, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 33, 37, 41, 42, 46, 50, 61, 64, 65, 72).

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos 166 cães (106 fêmeas e 60 machos), cujos pesos variaram de 8 a 14 kg. As colheitas de sangue foram realizadas por punção venosa, usando heparina como anticoagulante e o plasma imediatamente separado e estocado em congelador.

Padronização da Anestesia — As 13,30 h, pré-anestésico intramuscular: 0,25 mg de atropina mais 25 mg de prometazina. As 13,50 h, tiopental 25 mg/kg venoso seguido de succinilcolina (50 mg em 100 ml de solução de glicose 5% gota a gota por via venosa, mantida durante toda a anestesia, em dose suficiente para permitir uma boa respiração controlada. Entubação traqueal com sonda provida de manguito. Respiração controlada com respirador Takaoka 600 com os seguintes parâmetros: pressão de admissão = 140 mmHg; volume minuto = 5 litros; frequência respiratória = 15 por minuto; concentração de oxigênio = 100%; tempo médio de anestesia = 70 minutos (mínimo de 60 e máximo de 80 minutos).

Padronização da Cirurgia — As 14,00 h, cateterizamos uma artéria colateral da femoral direita, onde ligamos um manômetro de mercúrio para os parâmetros de pulso e pressão arterial média. Abrimos em seguida a parede abdominal, infra-umbilical, numa extensão de 8 a 10 cm com bisturi elétrico. Três minutos após a abertura do peritônio fechamos a parede em dois planos. Ligamos a artéria utilizada e fechamos a incisão do membro posterior direito. Tempo médio de cirurgia = 60 minutos (mínimo de 50 e máximo de 70 minutos). Realizamos três experiências que serão denominadas de A, B e C.

EXPERIÊNCIA A

GRUPO 1 — Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados.

Nesta experiência utilizamos 16 cães. A colheita de material obedeceu à seguinte esquematização:

- 1.º amostra: 13.30 h. Correspondendo ao momento imediatamente antes da aplicação do pré-anestésico.
- 2.º amostra: amostra: 14.00 h. Correspondendo ao animal anestesiado, após 5 minutos de respiração controlada e imediatamente antes do início da cirurgia.
- 3.º amostra: 14.30 h. 30 minutos após o início da cirurgia.
- 4.º amostra: 15.00 h. 60 minutos após o início da cirurgia.
- 5.º amostra: 15.30 h. 90 minutos após o início da cirurgia, correspondendo ao animal recuperado da anestesia.

Este experimento será o controle dos grupos 2 e 3.

GRUPO 2 — Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona * por kg de peso corpóreo.

Utilizamos 17 cães. A colheita de material obedeceu o esquema do grupo de controle. A dexametasona foi injetada por via venosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2.º amostra.

GRUPO 3 — Estudo dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Utilizamos 16 cães. A colheita de material obedeceu o esquema do grupo de controle. A dexametasona foi injetada por via venosa em dose única, imediatamente antes da colheita da 2.º amostra.

EXPERIÊNCIA B

GRUPO 1 — Estudo dos 11-OHCS de cães em condições basais.

Nesta experiência estudamos 100 cães. As amostras de sangue para a dosagem dos 11-OHCS foram colhidas sempre às 13.30 h. Este experimento servirá de controle para os grupos 2, 3, 4.

GRUPO 2 — Estudo dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Utilizamos os 16 cães da Experiência A — Grupo 1. A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo de controle.

GRUPO 3 — Estudo dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Utilizamos os 17 cães da Experiência A — Grupo 2. A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo de controle.

GRUPO 4 — Estudo dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Utilizamos os 16 cães da Experiência A — Grupo 3. A colheita de material obedeceu ao mesmo horário do grupo de controle.

* DECADRON INJETÁVEL 4 mg/ml (Merck Sharp & Dohme).

EXPERIÊNCIA C

GRUPO 1 — Estudo, em cães, dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica.

Nesta experiência utilizamos 17 cães. Injetamos por via venosa duas unidades de insulina simples * por kg de peso corpóreo (70). Para que o estímulo hipoglicêmico, aqui empregado, fosse da mesma ordem de grandeza em todos os cães estudados, adotamos os critérios de glicemia mínima atingida durante o teste (30 minutos) menor que 50% do valor basal de cada cão. A colheita de material, após um período de jejum de 14 a 18 h, obedeceu à seguinte esquematização:

1.º amostra — 13.30 h. Imediatamente antes de injetarmos a insulina.

2.º, 3.º, 4.º e 5.º amostras — correspondem, respectivamente, a 30, 60, 90 e 120 minutos após a injeção da insulina.

Este experimento será o controle dos grupos 2, 3 e 4.

A colheita de material dos grupos 2, 3 e 4 foi igual ao grupo 1.

GRUPO 2 — Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Utilizamos 6 cães da Experiência B — Grupo 2.

GRUPO 3 — Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Utilizamos 6 cães da Experiência B — Grupo 3.

GRUPO 4 — Estudo dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Utilizamos 6 cães da Experiência B — Grupo 4.

Tratamento Estatístico dos Resultados — Nos diferentes estudos realizados para a avaliação do comportamento funcional do eixo HHA, através dos 11-OHCS, foi utilizado o método dos limites de tolerância paramétricos (40). Visa este método a estimar, com uma probabilidade pré-fixada (no nosso estudo 75%), o percentual de população (no nosso estudo 90%) englobado pelos referidos limites.

Valores dos 11-OHCS: foram determinados de acordo com o método fluorométrico proposto por Mattingly (45).

Glicemia: foi determinada pelos métodos da O-Toluidina (28).

* INSULINA SIMPLES U-40 (Eli Lilly do Brasil Ltda.)

RESULTADOS

EXPERIÊNCIA A

GRUPO 1 — Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados.

Na figura 1 apresentamos os resultados dos 11-OHCS de cada um dos 16 cães nas cinco amostras e os respectivos limites de tolerância. Limites de tolerância da 1.º amostra igual a 2,9 e 12,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 2.º amostra igual a 4,3 e 14,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$,

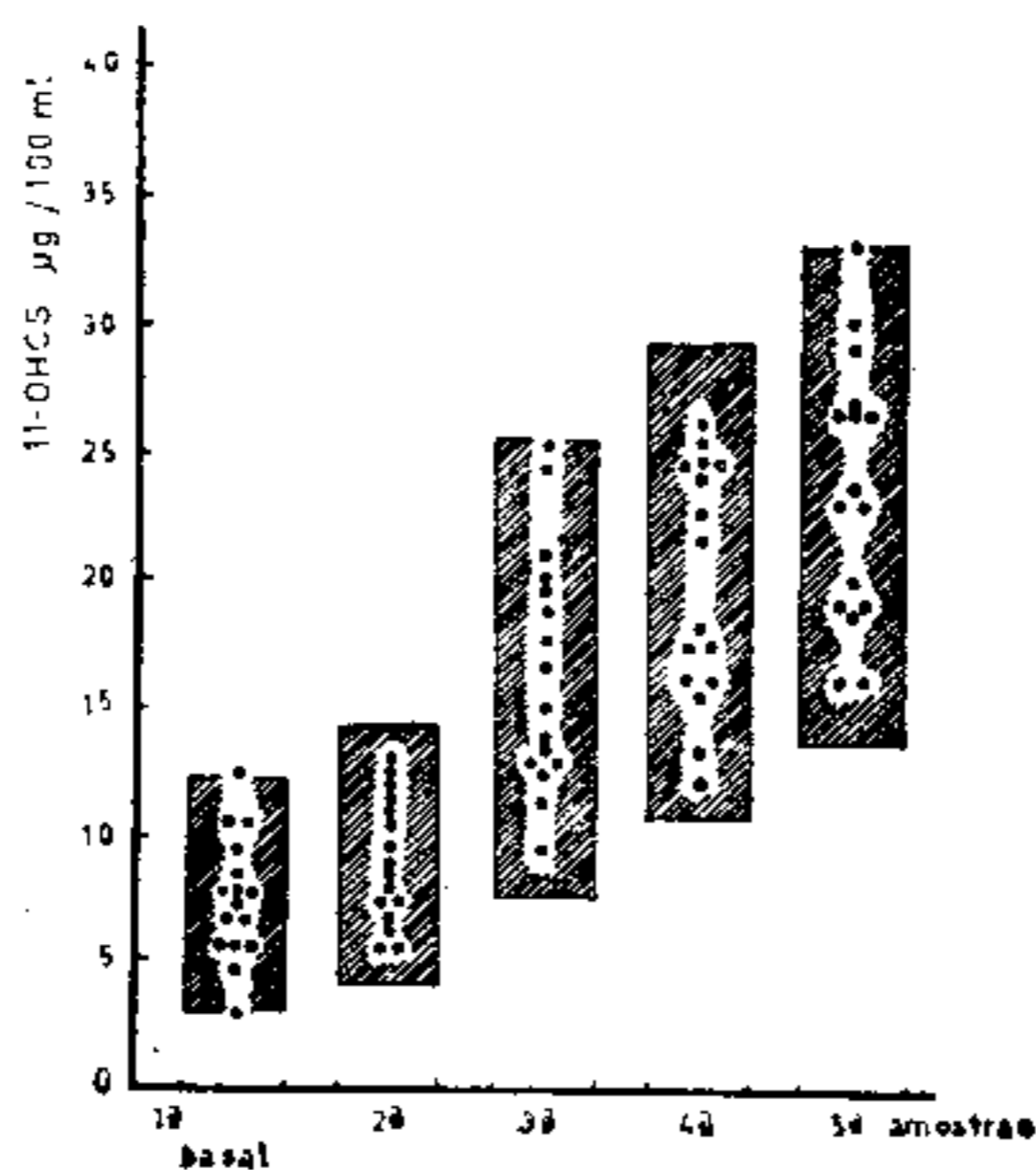


FIGURA 1

EXPERIÊNCIA A — GRUPO 1

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

3.º amostra igual a 7,5 e 25,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 4.º amostra igual a 10,8 e 29,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 5.º amostra igual a 13,7 e 33,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

Em todos os cães, durante os três experimentos da Experiência A, a pressão arterial média foi mantida nos limites de 70 e 100 mmHg e a frequência cardíaca de 100 a 130 batimentos por minuto.

GRUPO 2 — Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg/kg de dexametasona.

Na figura 2 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância obtidos do grupo de controle (Grupo 1).

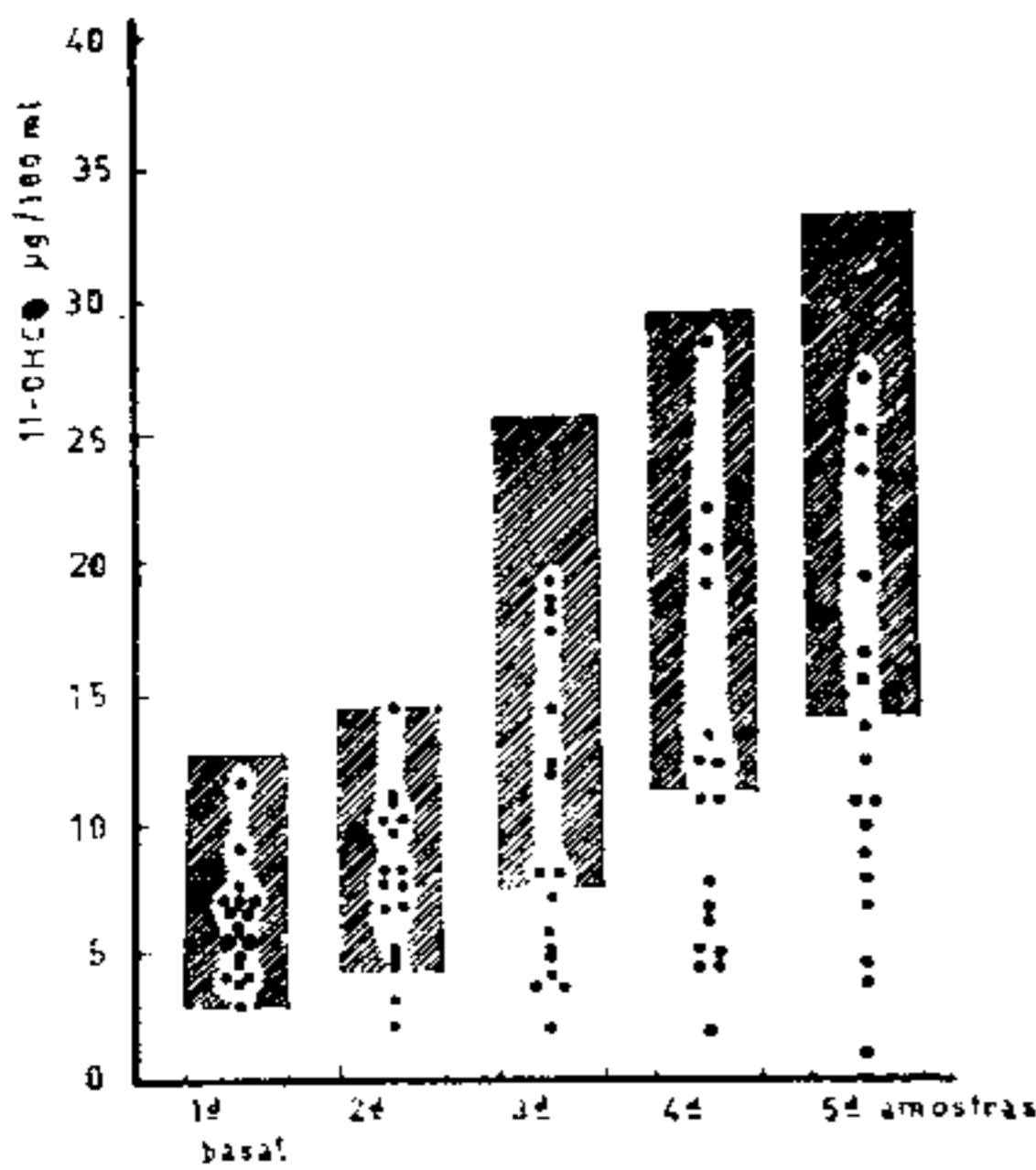


FIGURA 2

EXPERIÊNCIA A - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

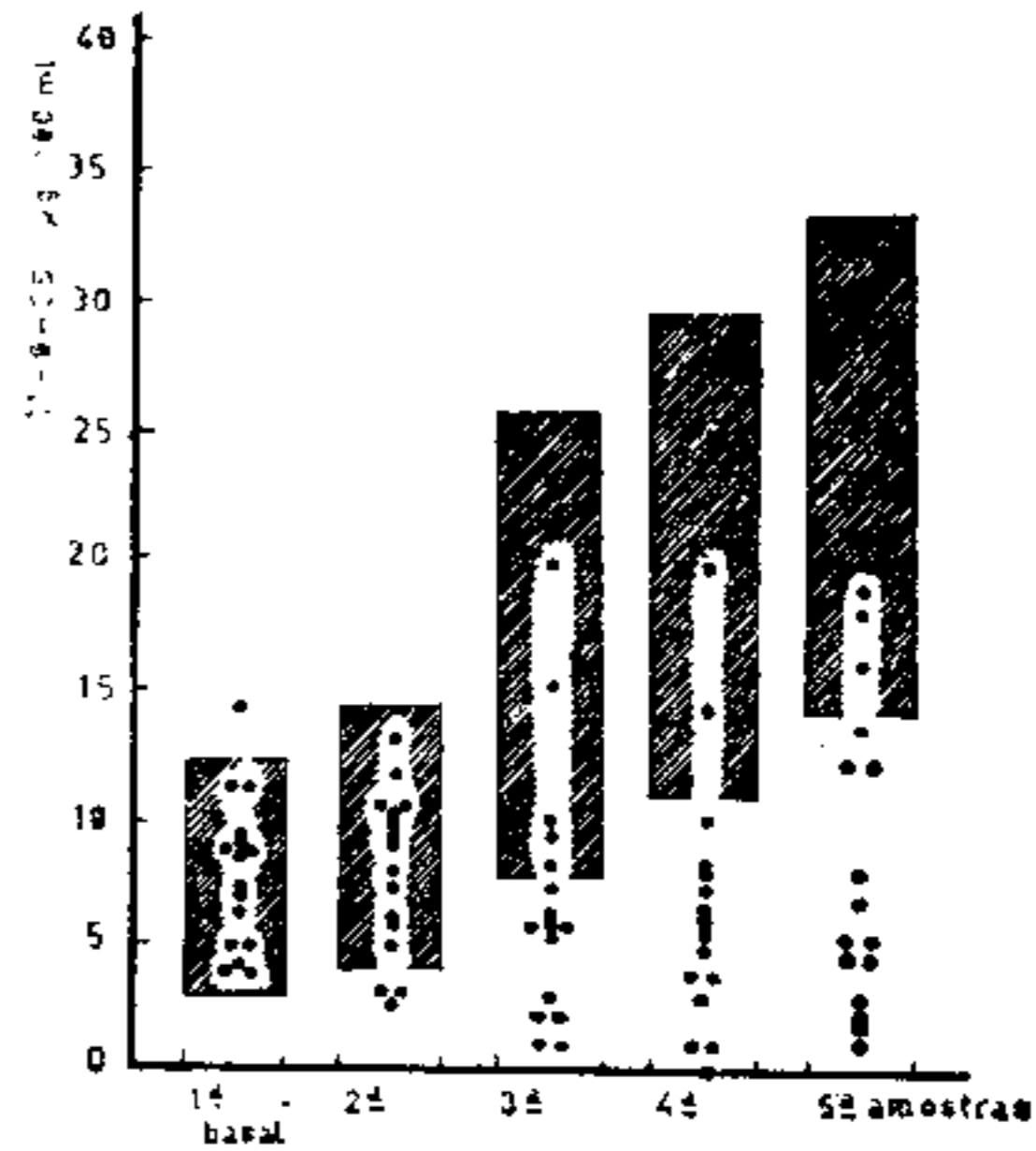


FIGURA 3

EXPERIÊNCIA A - GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

GRUPO 3 — Resultados dos 11-OHCS no intra-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg/kg de dexametasona.

Na figura 3 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

EXPERIÊNCIA B

GRUPO 1 — Valor basal dos 11-OHCS às 13.30 h.

Os resultados e seus respectivos limites de tolerância encontram-se na figura 4. Limites de tolerância igual a 3,0 e 11,6 μ g dos 11-OHCS por 100 ml de plasma. Média igual a 7,27 μ g dos 11-OHCS por 100 ml de plasma.

GRUPO 2 — Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados.

Na figura 5 são mostrados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

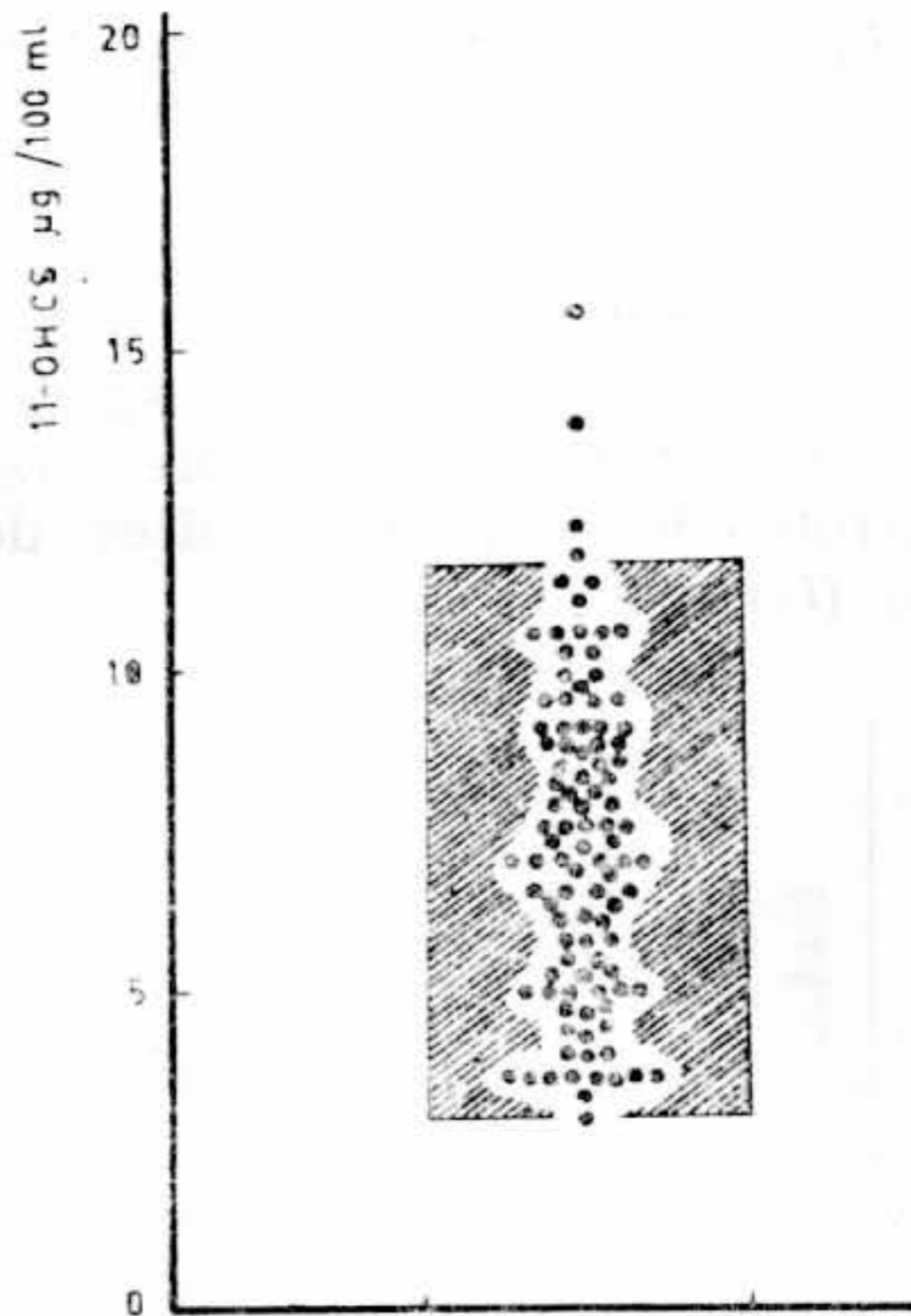


FIGURA 4

EXPERIÊNCIA B - GRUPO 1

Valor basal dos 11-OHCS às 13,30h. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

GRUPO 3 — Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

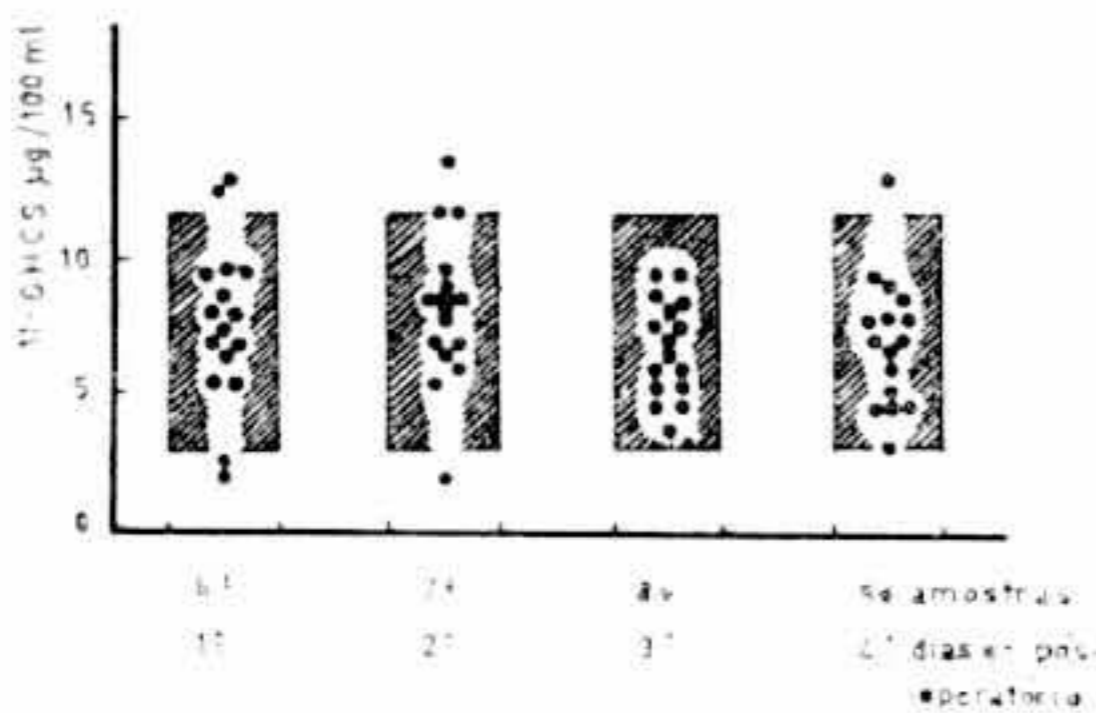


FIGURA 5

EXPERIÊNCIA B - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

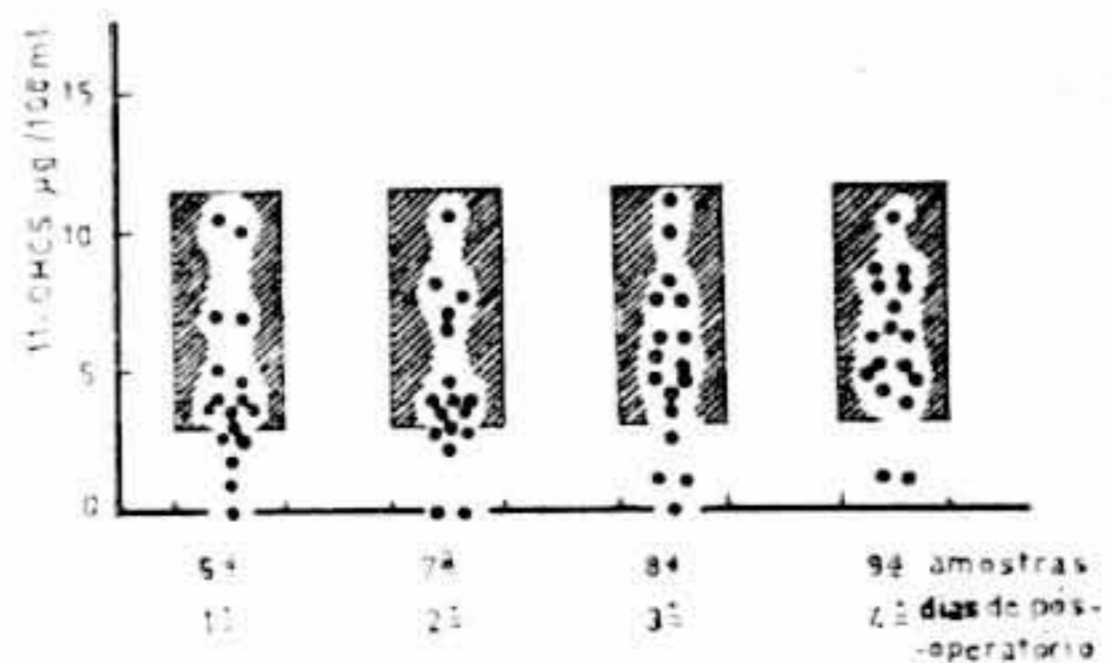


FIGURA 6

EXPERIÊNCIA B - GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

Na figura 6 são mostrados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

GRUPO 4 — Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Na figura 7 são apresentados os valores dos 11-OHCS deste experimento, confrontados com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

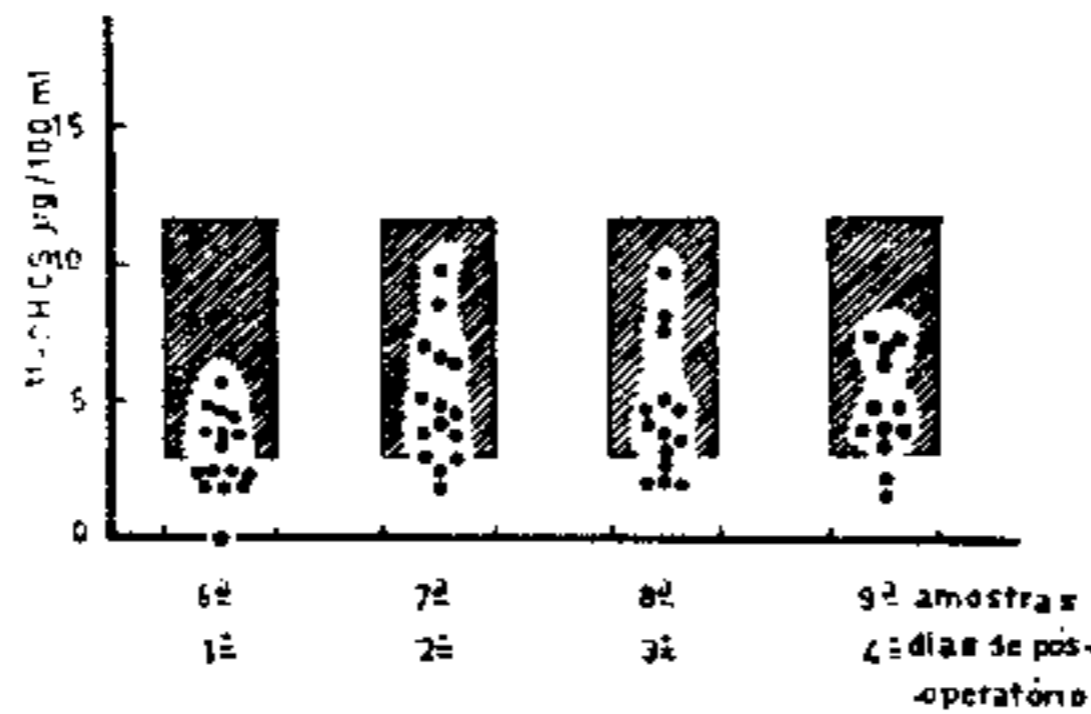


FIGURA 7

EXPERIÊNCIA B - GRUPO 4

Resultados dos 11-OHCS no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

EXPERIÊNCIA C

GRUPO 1 — Resposta, em cães, dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica.

Na figura 8 estão representados os resultados dos 11-OHCS de cada um dos 17 cães nas cinco amostras e os respectivos limites de tolerância. Limites de tolerância da 1.º amostra igual a 2,3 e 10,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 2.º amostra igual a 15,3 e 23,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 3.º amostra igual a 20,7 e 33,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 4.º amostra igual a 12,8 e 33,5 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$, 5.º amostra igual a 7,9 e 22,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$.

GRUPO 2 — Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados.

Na figura 9 apresentamos os resultados dos 11-OHCS do 1.º e 4.º dias de pós-operatório dos 6 cães estudados, após

hipoglicemia insulínica, comparando-os com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

GRUPO 3 — Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

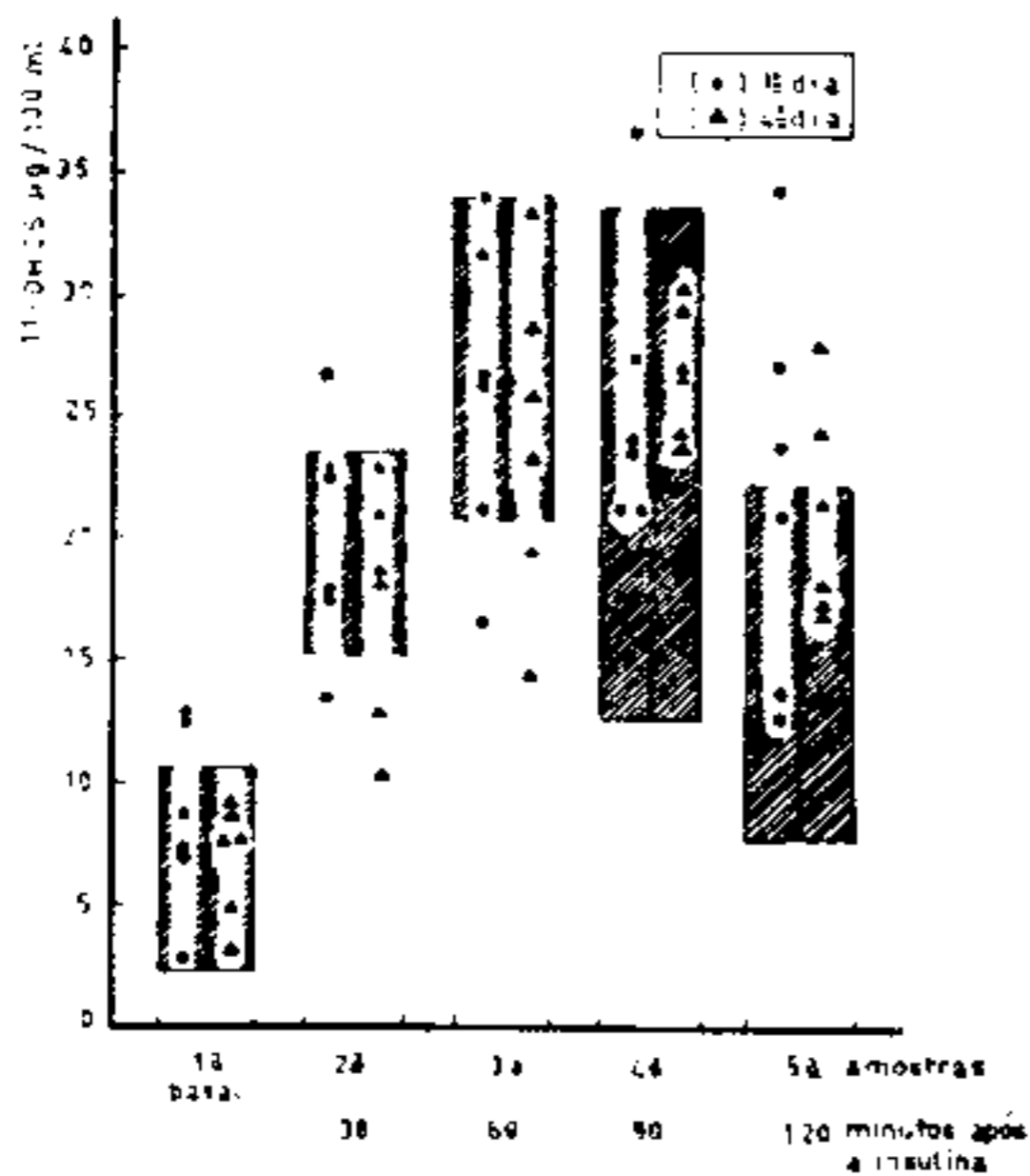


FIGURA 9

EXPERIENCIA C - GRUPO 2

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

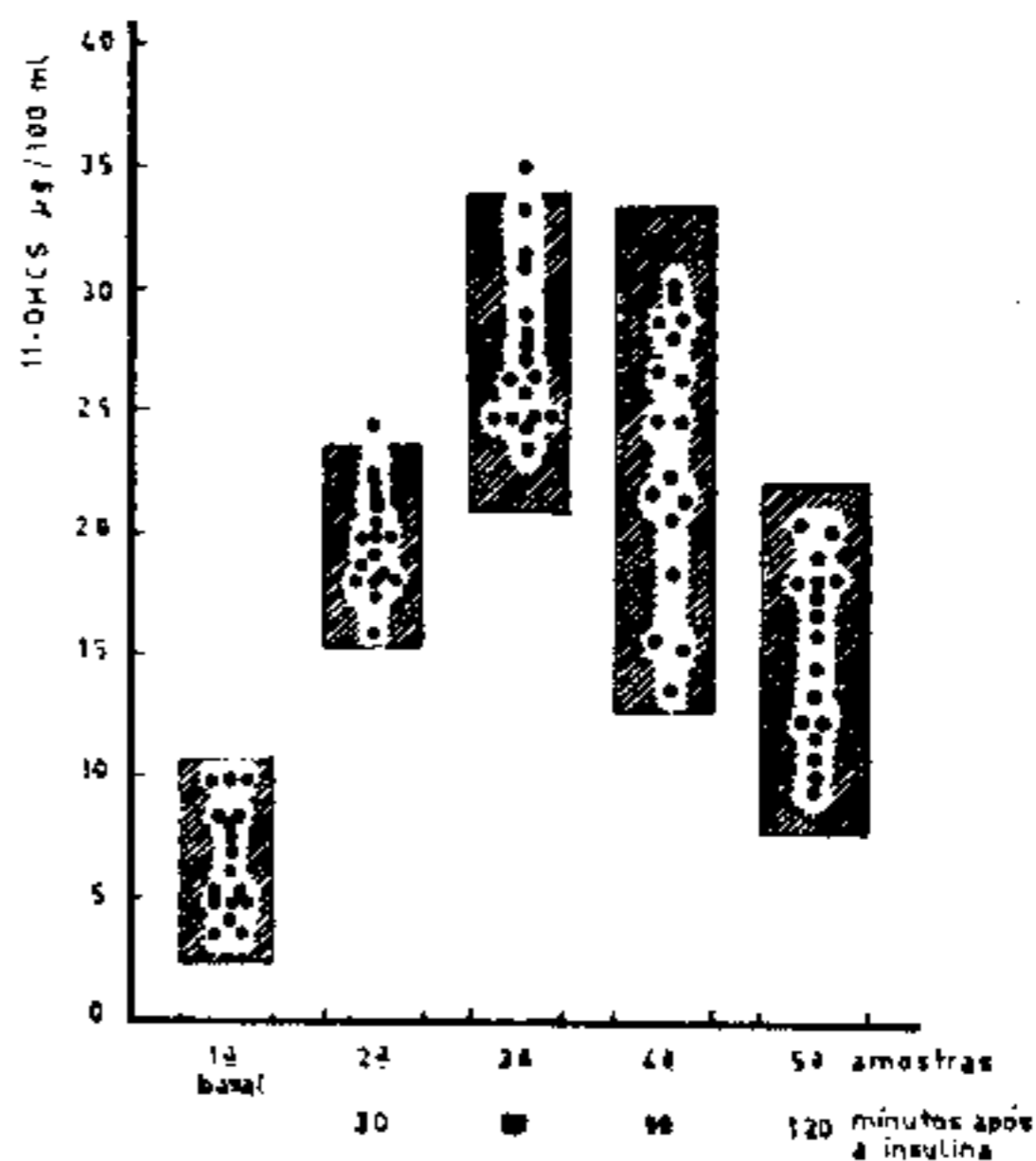


FIGURA 8

EXPERIENCIA C - GRUPO 1

Resposta, em cães, dos 11-OHCS à hipoglicemia insulínica. A zona hachurada corresponde ao limite de tolerância. Cada ponto representa o resultado de um cão.

Na figura 10 apresentamos os resultados deste experimento, confrontando-os com os limites de tolerância do grupo testemunho (Grupo 1).

GRUPO 4 — Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo.

Na figura 11 apresentamos os resultados deste experimento, confrontando-os com os limites de tolerância do grupo de controle (Grupo 1).

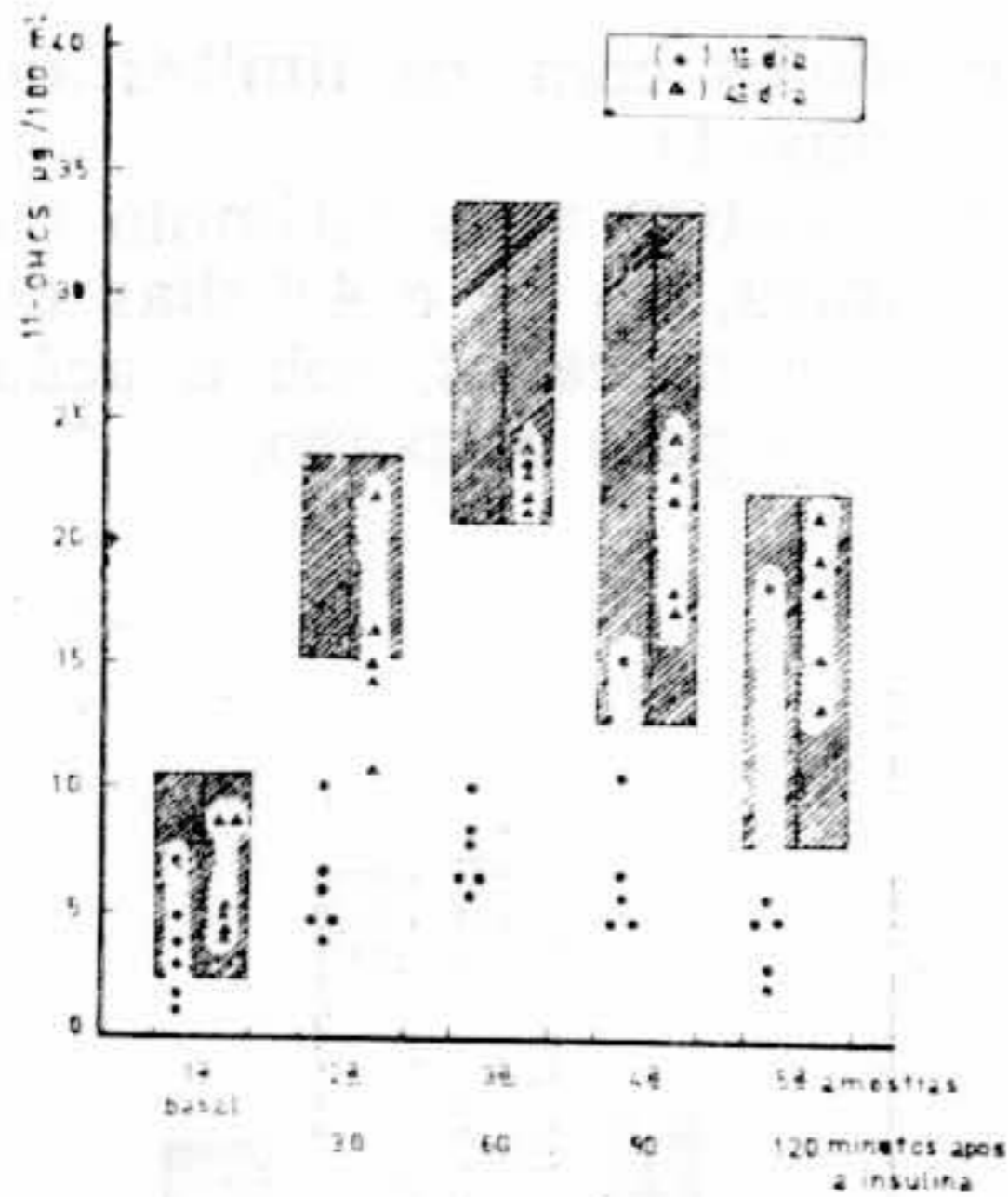


FIGURA 10

EXPERIÊNCIA C - GRUPO 3

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 0,5 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

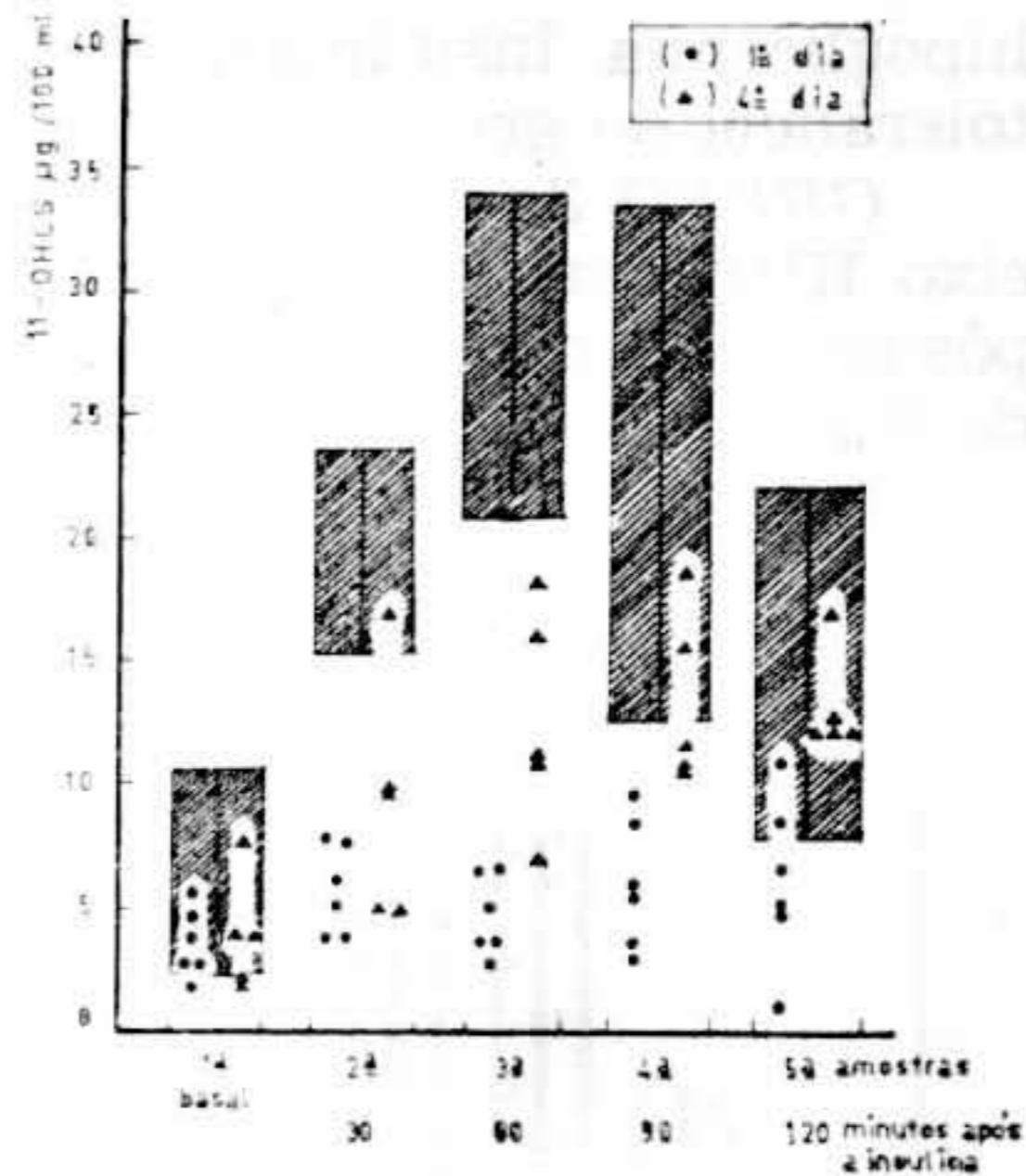


FIGURA 11

EXPERIÊNCIA C GRUPO 4

Resultados dos 11-OHCS após estímulo do eixo HHA com hipoglicemia insulínica, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório de cães anestesiados e operados, sob a ação de 1 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo. Cada ponto ou triângulo representa o resultado de um cão. A zona hachurada corresponde aos limites de tolerância.

DISCUSSÃO

Os estudos realizados na verificação dos valores absolutos dos 11-OHCS, no intra-operatório de cães submetidos a 0,5 e 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, em dose única por via venosa, imediatamente antes da cirurgia, revelam que a maioria dos resultados estão abaixo dos limites de tolerância, a partir de 30 minutos da injeção do glicocorticóide. Há uma nítida diferença para valores mais baixos nos cães de 1,0 mg, comparando com os de 0,5 mg (Figura 3 e Figura 2). Estes dados representam, provavelmente, uma supressão do eixo HHA (mais evidente para os cães de 1,0 mg) no intra-operatório, a partir de 30 minutos após a injeção da dexametasona.

Os resultados dos 11-OHCS abaixo dos níveis normais, no intra-operatório do presente trabalho, diferem dos dados obtidos por Estep e col. (19), que encontraram, em pacientes, valores dos 17-hidroxycorticosteróides plasmáticos crescentes no decorrer do estresse cirúrgico-anestésico.

Por outro lado, nossos resultados confirmam os trabalhos de Egdahl (14) e Richards e col. (57), ambos operando cães (isolamento de uma veia adrenal) sob a ação de corticóides. O primeiro usou dexametasona (5 e 10 mg/h) e o segundo hidrocortisona (1 e 1,25 mg/kg/h), ambas por via venosa, gota a gota, iniciadas 1 hora antes da cirurgia e continuada a infusão no intra-operatório (tempo de cirurgia de 60 a 75 minutos), onde ocorria supressão parcial do aumento da secreção córtico-adrenal produzida pelo estresse cirúrgico.

Sirett e col. (63), em ratos sob a ação de 4 mg/kg de dexametasona, submetidos à laparotomia e tração intestinal, demonstram inibição parcial da secreção córtico-adrenal. Takebe e col. (68), ainda em ratos sob a ação da dexametasona (0,25 e 2,5 mg/kg), submetidos às mesmas condições de estresse cirúrgico, descrevem também o efeito bloqueador desta droga sobre o eixo HHA.

Comparando agora os nossos resultados dos 11-OHCS, dos mesmos cães operados e na vigência da dexametasona (0,5 e 1,0 mg por kg de peso corpóreo), no 1.º, 2.º, 3.º e 4.º dias de pós-operatório, com os níveis dos 11-OHCS de cães em condições basais (Figura 6 e Figura 7), verificamos uma tendência de as taxas dos hormônios em estudo localizarem-se nos limites inferiores e mesmo, algumas vezes, abaixo dos limites de tolerância. No 1.º dia de pós-operatório, encontramos valores menores dos 11-OHCS nos cães sob a ação de 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, quando comparados com os resultados dos cães em que foi usada 0,5 mg, enquanto que no 2.º, 3.º e 4.º dias esta diferença não foi evidenciada. Estes resultados representam uma possível supressão do eixo HHH nos quatro primeiros dias de pós-operatório.

Czerwinski e col (9), em homens voluntários não submetidos a estresse, sob a ação de 2 mg/kg de dexametasona (dose única venosa) estudam os valores do cortisol plasmático periférico até 8 dias após a injeção do corticóide. Estes autores apresentam resultados do corticóide endógeno no plasma, semelhantes ao grupo de controle, nas primeiras oito horas, mostrando por outro lado níveis mais baixos (mais evidente nos três primeiros dias) do hormônio em estudo, até o 4.º dia após a injeção do corticóide. A partir do 5.º dia da injeção da dexametasona os níveis plasmáticos do cortisol foram semelhantes aos controles. Os autores consideram, neste experimento, uma provável supressão do eixo HHA até 72 horas após o uso da dexametasona.

James e col (29) afirmam que uma disfunção importante do eixo HHA é acompanhada de taxas sub-normais do cortisol plasmático. A primeira vista, a determinação dos valores basais deveria ser suficiente, por si, para diagnosticar uma

insuficiência supra-renal. É fato conhecido que muitos doentes com disfunção hipofisária ou da supra-renal apresentam valores basais nos limites inferiores de normalidade. Alguns destes pacientes, não obstante terem capacidade para produzir uma quantidade de esteróides capaz de cobrir as necessidades fundamentais, denunciam a insuficiência quando se defrontam com estados de agressão, porque, nestas condições, as solicitações dos hormônios corticais são maiores.

Diante dessas considerações e frente aos nossos resultados (de base) de pós-operatório, assim como os resultados do cortisol (de base) apresentados no trabalho de Czerwinski e col. (9), consideramos necessário, para a verificação da existência ou não da supressão do eixo HHA no pós-operatório dos cães submetidos a 0,5 e 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, recorreremos ao método da hipoglicemia insulínica para exploração dinâmica do eixo HHA, no 1.º e 4.º dias de pós-operatório.

Verificamos, deste modo, uma supressão completa do eixo HHA no 1.º dia de pós-operatório nos dois grupos de cães (mais evidente nos cães de 1,0 mg), e uma supressão parcial no 4.º dia de pós-operatório dos cães de 1,0 mg, enquanto que, para os cães de 0,5 mg, os resultados dos 11-OHCS após hipoglicemia insulínica no 4.º dia de pós-operatório foram semelhantes aos do grupo testemunho (Figura 10 e Figura 11).

Assim, nossos resultados mostram que o grupo de cães submetidos a 1,0 mg de dexametasona por kg de peso corpóreo, teve uma supressão do eixo HHA mais prolongada do que a do grupo de 0,5 mg. Resultados semelhantes, isto é, quanto maior a dose do corticóide injetado, maior o tempo da supressão do eixo HHA, são apresentados por Takebe e col. (68), trabalhando com ratos submetidos à estresse cirúrgico-anestésico e sob a ação de 0,25 e 2,5 mg/kg de dexametasona. Estes autores relatam que a supressão provável do eixo HHA para a dose de 2,5 mg/kg de dexametasona durou até 20 horas após o uso do corticóide, enquanto que para a dose de 0,25 mg/kg durou até 12 horas.

Na revisão que fizemos das principais publicações sobre a interrelação hipotálamo-adrenohipófise-cortex adrenal, citada na introdução, salientamos que os glicocorticóides agem através do mecanismo de "retro-ação" negativo em condições não estressantes. Por outro lado, foi verificado que situações de estresse liberam a inibição mantida pelos centros inibidores extra-hipotalâmicos, com conseqüente aumento do CRF (fator liberador de corticotrofina), ACTH (hormônio adreno-corticotrófico) e glicocorticóides.

Vários estudos sugerem a influência moduladora de centros superiores, localizados principalmente no mesencéfalo e sistema límbico, sobre o mecanismo "retro-ação" (10,16,18,21,25, 41,56,61,64,65,72).

Atualmente existem evidências de que o hipotálamo contém receptores "retro-ação" sensíveis ao corticóide (49,11) e que a dexametasona previne a produção contínua do CRF (27).

Por outro lado, em certas condições de experimentação animal — implante direto da dexametasona intra-pituitária (60) — houve a demonstração de ser a hipófise um possível local de "retro-ação" inibitório de corticosteróide.

Outrossim, admite-se também que o uso de corticosteróide exógeno pode determinar uma "atrofia" funcional do córtex adrenal, desde que o período de duração do efeito do hormônio seja maior que algumas horas (32).

Através do conhecimento das teorias aqui apresentadas sobre o mecanismo de "retro-ação", achamos que a explicação mais plausível para os nossos resultados de supressão do eixo HHA dos vários experimentos realizados, seria por intermédio de alteração dos centros moduladores superiores sobre o "retro-ação", ou pelo próprio mecanismo "retro-ação" atuando em níveis de hipotálamo e/ou hipófise, ou ainda pela "atrofia" funcional do córtex adrenal.

CONCLUSÕES

Cães sob a ação de grandes doses de dexametasona (dose única por via venosa), submetidos a condições de estresse cirúrgico-anestésico, revelaram:

1 - Supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal em condições basais e no intra e pós-operatório imediato e tardio.

2 - A intensidade e duração da supressão do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal é tanto maior quanto mais elevada for a dose do corticóide administrada.

A explicação mais plausível para os resultados do presente trabalho terá que se basear na multiplicidade das teorias sobre a regulação do eixo hipotálamo-adenohipófise-córtex adrenal: ação moduladora de centros superiores; mecanismo de "retro-ação" sobre hipotálamo e/ou hipófise e "atrofia" funcional da cortical adrenal.

SUMMARY

HIPOTHALAMUS-ADENOHIPOPHYSIS-ADRENAL AXIS RESPONSE TO PHARMACOLOGICAL DOSIS OF DEXAMETHASONE. A INTRA-OPERATIVE FUNCTIONAL STUDY IN DOGS

Dogs under pharmacological doses of dexamethasone (single intravenous doses), exposed to surgical-anesthetic stress, showed:

1 — Suppression of the hypothalamus-adenohypophysis-adrenal cortical axis on basal conditions and in the intraoperative and in the immediate and late postoperative period.

2 — The intensity and duration of hypothalamus-adenohypophysis-adrenal cortical axis suppression are as higher as larger the given glucocorticoid dose.

The most adequate explanation for the findings of this study seems to be based on the variety of theories about the regulation of the hypothalamus-adenohypophysis-adrenal cortical axis: modulator action of the higher centers; feed-back mechanism on hypothalamus and/ or hypophysis and functional atrophy of the adrenal cortical.

REFERÊNCIAS

1. Alexander R W, Kuzela L, Kerth W J, Harrison J & Gerbode F — Adrenal catecholamine and cortisol secretion during extracorporeal circulation in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58:250, 1969.
2. Amano Y — The cerebrospinal fluid production rate in the experimentally induced edematous brain and influences of dexamethasone upon it. *Nagoya J Med Sci* 31:427, 1969.
3. Arduino F — Indicações da insulina na prática clínica. *Clinica Geral*, 7:36, 1973.
4. Arner B, Hedner P & Kariefors T — Adrenocortical activity during induced hypoglycaemia. An experimental study in man. *Acta Endocr* 40:421, 1962.
5. Bingham Jr W G, Paul S E & Sastry K S S — Effect of steroid on enzyme response to cold injury in rat brain. *Neurology*, 21:111, 1971.
6. Bohus B & Strashimirov D — Localization and specificity of corticosteroid «feed-back receptors» at the hypothalamo-hypophyseal level; comparative effects of various steroids implanted in the median eminence or the anterior pituitary of the rat. *Neuroendocrinology*, 6:197, 1970.
7. Carrillo L R & Aviado D M — Mechanisms for the bronchodilator effects of corticosteroids in the sensitized rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 164:302, 1968.
8. Carroll B J, Pearson M J & Martin F I R — Evaluation of three acute tests of hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Metabolism*, 18:476, 1969.
9. Czerwinski A W, Czerwinski A B, Whitsett T L & Clark M L — Effects of a single, large, intravenous injection of dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 13:638, 1972.
10. David-Nelson M A & Brodish A — Evidence for a diurnal rhythm of corticotrophin-releasing factor (CRF) in the hypothalamus. *Endocrinology*, 85:861, 1969.
11. Davidson J M, Jones L E & Levine S — Feedback regulation of adrenocorticotropin secretion in «basal» and «stress» conditions: acute and chronic effects of intrahypothalamic corticoid implantation. *Endocrinology*, 82:655, 1968.
12. Dietzman R H, Bloch J H & Lillehei R C — Treatment of shock. *Gynec Prat* 36:135, 1967.
13. Egdahl R H — Adrenal cortical and medullary responses to trauma in dogs with isolated pituitaries. *Endocrinology*, 66:200, 1960.

14. Egdahl R H — The acute effects of steroid administration on pituitary adrenal secretion in the dog. *J Clin Invest* 43:2178, 1964.
15. Eguchi S, Aoki E, Hoshino K, Terashima M, Matsuzawa H, Matsukawa T & Asano K — Massive administration of corticosteroids during open heart surgery — experimental and clinical studies. *Jap J Thorac Surg* 22:262, 1969.
16. Eik-Nes K & Clark L D — Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in subjects suffering from severe brain damage. *J Clin Endocr* 18:764, 1958.
17. Eisenberg H M, Barlow C F & Lorenzo A V — Effect of dexamethasone on altered brain vascular permeability. *Arch Neurol* 23:18, 1970.
18. Eleftheriou B E, Zolovick A J & Pearse R — Effect of amygdaloid lesions on pituitary-adrenal axis in the deermouse. *Proc Soc Exp Biol (NY)*, 122:1259, 1966.
19. Estep H L, Island D P, Ney R L & Liddle G W — Pituitary-adrenal dynamics during surgical stress. *J Clin Endocr* 23:419, 1963.
20. Forsham P H — The adrenal cortex. In *Textbook of Endocrinology*, Williams R H (Ed), W B Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, 287, 1968.
21. Fraschini F, Mangili G, Motta M & Martini L — Midbrain and feedback control of adrenocorticotrophin secretion. *Endocrinology*, 75:675, 1964.
22. French L A — The use of steroids in the treatment of cerebral edema. *Bull N Y Acad Med* 42:301, 1966.
23. Greenwood F C, Landon J & Stamp T C B — The plasma Sugar, a free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. *J Clin Invest* 45:429, 1966.
24. Guillemin R — The adenohypophysis and its hypothalamic control. *Ann Rev Physiol* 29:313, 1967.
25. Halasz B, Vernikos-Danellis J & Gorski R A — Pituitary ACTH content in rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*, 81:921, 1967.
26. Harris G W, Reed M & Fawcett C P — Hypothalamic releasing factors and the control of anterior pituitary function. *Brit Med Bull* 22:266, 1966.
27. Hedge G A & Smelik P G — The action of dexamethasone and vasopressin on hypothalamic CRF production and release. *Neuroendocrinology*, 4:242, 1969.
28. Hyvärinen A & Nikkila E — Specific determination of blood glucose with o-toluidine. *Clin Chim Acta* 7:140. In Relander A, 1963 — Determination of blood galactose. *Scand J Clin Lab Invest* 15:218, 1962.
29. James V H T & Landon J — Estudo da insuficiência córtico-supra-renal. *Triângulo*, 7:320, 1967.
30. James V H T, Landon J & Fraser R — Some observations on the control of corticosteroid secretion in man. IN *Memoirs of the Soc. for Endocrinology* n.º 17. The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. James V H T & Landon J, (Eds) Cambridge University Press, 141, 1968.
31. Kendall J W & Allen C — Studies on the glucocorticoid feedback control of ACTH secretion. *Endocrinology*, 82:397, 1968.
32. Kendall J W, Egans M L, Stott A K, Kramer R M & Jacobs J J — The importance of stimulus intensity and duration of steroid administration in suppression of stress-induced ACTH secretion. *Endocrinology*, 90:525, 1972.
33. Kimachi T — Exploração funcional do eixo hipotálamo-adenohipófise-cortex adrenal na forma crônica da moléstia de Chagas. Tese Fac Med Rib Preto, U S P 1971.
34. Kovacs I B & Gorog P — Bronchoconstrictor effect of endotoxin in guinea-pig; The protective effect of antihistamine and anti-inflammatory compounds. *Europ J Pharmacol* 4:91, 1968.
35. Lefer A M, Verrier R L & Carson W W — Cardiac performance in experimental adrenal insufficiency in cats. *Circ Res* 22:817, 1968.
36. Lefer A M & Martin J — Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic shock. *Amer J Physiol* 216:314, 1969.

37. Leite A C B S — Regulação e avaliação funcional do eixo hipotálamo-hipófiso-adrenal. *Arq Brasil Endocr* 18:75, 1969.
38. Lillehei R C, Longerbeam J K, Bloch J H & Manax W G — The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. *Ann Surg* 160: 682, 1964.
39. Lillehei R C, Dietzman R H, Movsas S & Bloch J H — Treatment of septic shock. *Mod Treatm* 4:321, 1967.
40. Lima Filho E C — Limites de tolerância. Aplicações em biologia. Tese Fac Med Rib Preto, U S P 1967.
41. Mandell A J, Chapman L F, Rand R W & Walter R D — Plasma corticosteroids: changes in concentration after stimulation of hippocampus and amygdala. *Science*, 139:1212, 1963.
42. Martini L, Fraschini F & Motta M — Neural control of anterior pituitary functions. *Re Progr in Horm Research*, 24:439. Astwood E B (Ed). Academic Press, New York and London, 1968.
43. Matsumoto T, Wolferth Jr C C & Volpetti G — Effect of beta blocking agent in shock lung. *Circulation*, 44: (Suppl II) 118 (Abstr 431) 1971.
44. Mattar E — Corticóides em terapêutica. *Rev Paul Med* 77:29, 1971.
45. Mattingly D — A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma. *J Clin Path* 15:374, 1962.
46. McCann S M, Dhariwal A P S & Porter J C — Regulation of the adenohypophysis. *Ann Rev Physiol* 30:589, 1968.
47. Meier M A, Maia J C, Jazbik W, Feldman J, Jazbik A P & Morais D J — Choque: conceitos atuais de fisiopatologia e terapêutica. *Rev Bras Anest* 1:4, 1967.
48. Mills L C — Corticosteroids in endotoxic shock. *Proc Soc Exp Biol Med* 138:507, 1971.
49. Motta M, Fraschini F, Piva F & Martini L — Hypothalamic and extrahypothalamic mechanisms controlling adrenocorticotrophin secretion. IN *Memoirs of the Society for Endocrinology*, n.º 17. The investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal function. JAMES, V H T & Landon, J (Eds). Cambridge University Press, 3, 1968.
50. Ney R L — The anterior pituitary gland. IN *Duncan's Diseases of Metabolism*. 6th ed Endocrinology and Nutrition. Bondy P H (Ed) W B Saunders Co, Philadelphia, London and Toronto, 718, 1969.
51. Novelli G P — Cortisonici ed adrenolitici nella profilassi e nella terapia dello shock. *Minerva Anest* 32:121, 1966.
52. Oaks W W & Cohen H E — Endotoxin shock in the geriatric patient. *Geriatrics*, 22:120, 1967.
53. Pappius H M & McCann W P — Effects of steroids on cerebral edema in cats. *Arch Neurol* 20:207, 1969.
54. Penefsky Z J & Kahn M — Inotropic effects of dexamethasone in mammalian heart muscle. *Europ J Pharmacol* 15:259, 1971.
55. Pollock S H & Brown J H — Studies on the acute inflammatory response. III. Glucocorticoids and Vitamin E (in vivo) attenuate thermal labilization of isolated hepatic lysosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 178:609, 1971.
56. Aaisman G — Neural connexions of the hypothalamus. *Brot Med Bull* 22:197, 1966.
57. Richards J B & Pruitt R L — Hydrocortisone suppression of stress-induced adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Endocrinology*, 60:99, 1957.
58. Rossano C, Legeza G, Pavoni P A, Collinvitti G, Testasecca D & Giugliano F — Il desametazone-21-fosfato in anestesia, analgesia e rianimazione. *Contributo clinico*. *Minerva Anest* 36:20, 1970.
59. Rovit R L & Hagan R — Steroids and cerebral edema: the effects of glucocorticoids on abnormal capillary permeability following cerebral injury in cats. *J Neuropath Exp Neurol* 27:277, 1968.

60. Russell S M, Dhariwal A P S, McCann S M, & Yates F E — Inhibition by dexamethasone of the in vivo pituitary response to corticotropin-releasing factor (CRF). *Endocrinology* 85:512, 1969.
61. Rubin R T, Mandell A J & Crandall P H — Corticosteroid responses to limbic stimulation in man: localization of stimulus sites. *Science* 153:767, 1969.
62. Schumer W & Nyhus L M — The role of corticoids in the management of shock. *Surg Clin N Amer* 49:147, 1969).
63. Sirett N E & Gibbs F P — Dexamethasone suppression of ACTH release: effect of the interval between steroid administration and the application of stimuli known to release ACTH. *Endocrinology* 85:355, 1969.
64. Slusher M A — Effects of chronic hypothalamic lesions on diurnal and stress corticosteroid levels. *Amer J Physiol* 206:1161, 1964.
65. Slusher M A & H E — Effect of diencephalic and midbrain stimulation on ACTH levels in unrestrained cats. *Amer J Physiol* 210:103, 1966.
66. Speranza V — Aspetti medici della terapia dell'insufficienza vascolare intestinale. *Atti XVII Congr. Naz. Soc. It. Gastroenterol* 1084, 169.7
67. Stefanini P & Speranza V — Treatment of the cause of endotoxin shock in abdominal surgery. *Postgrad Med J* 43:79, 1967.
68. Takebe K, Kunita H, Sakakura M, Horiuchi Y & Mashimo K — Suppressive effect of dexamethasone on the rise of CRF activity in the median eminence induced by stress. *Endocrinology* 89:1014, 1971.
69. Vellasco R O, Pereira J M A & Camargo M — Emprego de hidrocortisona (Flebocortid) em doses maciças, no tratamento de choque. *Tribuna Médica* 340:76, 1968.
70. Vieira C B, Soubiê N V & Ferrioli Filho F — Peculiaridades da hipoglicemia insulínica na forma crônica da moléstia de Chagas. II — Estudo experimental em cães e ratos infetados pelo *Trypanosoma Cruzi*. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 12:179, 1970.
71. Weil M H & Allen K S — The effect of steroids on shock due to endotoxin. In *Inflammation and diseases of Connective Tissue*. Mills L C & Moyer J H (Eds). Philadelphia 768, 1961.
72. Weitzman E D, Schaumburg H & Fishbein W — Plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during sleep in man. *J Clin Endocr* 26:121, 1966.