

1556

**EFEITOS DO FENTANIL, DROPERIDOL E INOVAL SOBRE
FUNÇÃO RENAL E ELETRÓLITOS (SÓDIO E
POTÁSSIO) (*)**

Estudo Experimental no Cão

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

DR. PEDRO THADEU GALVÃO VIANNA, E.A. (*)**

DR. WILLIAM SAAD HOSSNE (**)**

AP 1880

Foram estudados os efeitos do Fentanil (0,005 mg/kg), do Droperidol (0,25 mg/kg) e do Inoval (Droperidol — 0,25 mg/kg + Fentanil — 0,005 mg/kg) sobre função renal e eletrólitos (sódio e potássio) em 18 cães. O estudo foi complementado com determinações da pressão arterial média, da frequência de pulso e exame histopatológico dos rins.

Com base nos resultados, os AA. concluem que o Fentanil determina quedas do fluxo plasmático renal, do volume urinário, do clearance de água livre, do potássio plasmático e da frequência do pulso e aumento da osmolaridade urinária. O Droperidol não altera as principais funções renais, baixa o teor de potássio plasmático e diminui a pressão arterial média. O Inoval não altera as principais funções renais, baixa o teor de sódio e potássio plasmático e diminui a pressão arterial média e a frequência de pulso.

As 3 drogas utilizadas não determinaram alterações histológicas no rim, evidenciadas à microscopia óptica.

Os resultados obtidos mostram a importância do emprego associado do Fentanil com o Droperidol (Inoval), pois o Fentanil, isoladamente, altera algumas funções importantes do rim. O Droperidol, provavelmente devida a sua ação bloqueadora alfa-adrenérgica, parece determinar compensação das alterações renais ocasionadas pelo Fentanil. Do ponto de vista clínico, as drogas neuroleptoanalgésicas, determinando queda do teor de potássio do sangue, tem indicação em anestésias de pacientes com hiperpotassemia.

(*) Trabalho outorgado com o prêmio da Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo (SAESP) de 1974.

(**) Prof. Assistente Dr. da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (FCMBB).

(***) Prof. Assistente Dr. e Responsável pela Disciplina de Anestesiologia da FCMBB.

(****) Prof. Titular do Departamento de Cirurgia da FCMBB.

Desde o início de nossas atividades em anestesiologia, chamou-nos a atenção o fato de que, durante a neuroleptanalgesia, os doentes mesmo aqueles submetidos a cirurgia de urgência com quadros clínicos de hemorragia, apresentavam boa diurese. Esta observação despertou nosso interesse, uma vez que o Inoval, droga atualmente utilizada em neuroleptanalgesia, é constituído da associação de Droperidol (butirofenona) e de Fentanil (morfinomimético) e sabe-se que as drogas morfinomiméticas possuem atividade antidiurética (15,16,17,31,35,39,46).

Revedo a literatura, encontramos poucas referências a respeito de estudos experimentais e clínicos sobre os efeitos de Inoval (12,14,24,33) e de Droperidol (27,53) sobre a função renal. Quanto aos efeitos do Fentanil sobre a função renal, nada encontramos na revisão da literatura ao nosso alcance.

A análise das publicações referidas mostra que os estudos foram efetuados empregando a neuroleptanalgesia (Fentanil e Droperidol) em associação com outras drogas e anestésicos, principalmente o óxido nítrico. Não encontramos nenhuma investigação objetivando o estudo de função renal sob a ação apenas de Fentanil e Droperidol. Convém ressaltar que estas drogas são de eliminação renal (19,37).

Os dados da literatura mostram que, durante a neuroleptanalgesia com Inoval, ocorre hipopotassemia sem alterações da natremia e da calcemia (22,44,61). Não encontramos referência quanto aos efeitos do Droperidol e do Fentanil, empregados isoladamente, sobre os níveis plasmáticos dos eletrólitos.

Em vista dos fatos expostos, pareceu-nos oportuno o estudo dos efeitos de Inoval, Droperidol e Fentanil sem o emprego de nenhuma outra droga, sobre função renal e eletrólitos (sódio e potássio).

MATERIAL E MÉTODO

Animais utilizados — Foram utilizados 18 cães adultos, machos, sem raça definida, pesando de 5,9 a 12,4 kg. Os animais foram submetidos a treinos especiais com o objetivo de reduzir ao mínimo possível a intensidade do "stress" durante a fase de experimentação realizada com o cão acordado. Observou-se que os animais se mostraram dóceis em ambiente de música suave (60). A temperatura na sala de experimentação foi mantida por meio de condicionador de ar, em torno de 22°C.

Grupos experimentais — Os animais foram subdivididos em três grupos. Cada grupo era constituído de seis cães: No

grupo I utilizou-se como droga anestésica o Fentanil (1:N-2-fenetil-4-N-propionil anilino-piperidina), no grupo II o Droperidol (1(3-(4-Flúor benzoil)-propil)-4-(2-oxo-1-benzimidazolil)1,2,3,6,-tetraidroperidina) e no grupo III o Inoval.

Técnicas utilizadas — Após jejum de 12 horas, os animais recebiam, por meio de sonda gástrica, um volume de água equivalente a 5% do peso corporal (50 mg/kg/peso). Após uma hora de observação, excluindo-se os cães que vomitaram, os animais eram colocados em decúbito lateral esquerdo sobre goteira de Claude Bernard e realizados os tempos experimentais.

1. Cão acordado:

1.1. Cateterismo da veia cefálica esquerda, para injeção do "prime" dos clearances de creatinina e para-aminohipurato de sódio (PAH), constituído de solução de creatinina (3g%) e PAH (0,4g%) em soro glicosado a 5%; utilizou-se 1 ml de solução para cada quilograma de peso. Infusão, por gotejamento, da solução de creatinina (0,6g%) e PAH (0,24g%) em soro glicosado a 5%. A velocidade do gotejamento variou em função do peso do animal, ministrando-se por minuto, 0,6 mg de creatinina e 0,24 mg de PAH por quilograma de peso.

1.2. Após cateterismos da veia cefálica direita e da uretra e esvaziamento vesical, realizava-se o primeiro período do clearance 60 minutos após a injeção do "prime". Durante este período (15 minutos de duração), eram realizadas a medida do volume urinário e coleta de sangue venoso.

1.3. Dissecção e cateterismo da artéria femoral esquerda para determinação da pressão arterial e frequência de pulso.

Os cateterismos venosos, arterial e vesical foram realizados sob a ação de cloridrato de lidocaína à 1%, sem vasoconstrictor.

2. Cão anestesiado:

2.1. Após completo esvaziamento vesical, foi injetada a droga em estudo, que variou de acordo com o grupo ao qual pertencia o animal: Fentanil (0,005 mg/kg), droperidol (0,25 mg/kg) e Inoval (Fentanil — 0,005 mg/kg + Droperidol — 0,25 mg/kg).

2.2. A seguir foram feitos dois períodos de coletas de sangue e de urina, sendo o 2.º período imediatamente após o primeiro período. Cada período de coleta de urina durou 15 minutos.

2.3. Determinação da pressão arterial e da frequência de pulso, 3, 15 e 30 minutos após a administração da droga.

2.4. Sacrifício do animal, seis horas após a administração da droga. Em seguida, os rins foram retirados para estudo histopatológico.

A partir das amostras de sangue e de urina foram feitas as seguintes determinações: clearance de PAH (^{48,55}), clearance de creatinina (^{47,48,54}), fração de filtração, volume urinário, osmolaridade urinária (³), clearance osmolar (³), clearance de água livre, clearance de sódio, clearance de potássio, relação potássio/sódio urinário, excreção urinária de sódio e potássio, sódio e potássio plasmáticos (^{6,7}).

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

1. Estudaram-se os dados referentes aos clearances e às dosagens bioquímicas em 3 momentos:

Momento "antes" — antes do uso da droga.

Momento 15 min. — 15 minutos após a administração da droga.

Momento 30 min. — 30 minutos após a administração da droga.

Estudaram-se os dados referentes à pressão arterial média e à frequência de pulso em 4 momentos:

Momento "antes" — antes do uso da droga.

Momento 3 min. — 3 minutos após a administração da droga.

Momento 15 min. — 15 minutos após a administração da droga.

Momento 30 min. — 30 minutos após a administração da droga.

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

2. Em cada grupo, tratando-se dos mesmos cães estudados em diferentes momentos, fez-se a análise de variância. Os níveis de significância obedeceram à convenção clássica de + para $P < 0,05$; ++ para $P < 0,01$ e +++ para $P < 0,001$. Fez-se o estudo de contrastes pelo teste de Duncan.

3. Realizou-se o estudo comparativo entre grupos sempre que um mesmo atributo se alterou em mais de um grupo, no mesmo momento. Como método estatístico utilizou-se o teste t , quando foram comparados 2 grupos, ou a análise de variância, quando a comparação abrangeu os 3 grupos.

RESULTADOS

1. *Função Renal e Eletrólitos*

1.1. Clearance do PAH (Tabela I)

No grupo I, pela análise de variância, constatou-se diferença significativa entre cães e entre momentos. Pelo teste

de Duncan, verificou-se que ocorre diminuição do clearance de PAH, 15 minutos após a injeção da droga e que 30 minutos após, o clearance de PAH não difere do inicial.

Nos grupos II e III pela análise estatística não se encontrou diferença significativa entre momentos, havendo diferença significativa entre cães.

1.2. Clearance de creatinina (Tabela I)

Nos grupos I, II e III, não houve, pela análise de variância, diferença entre momentos mas, observou-se variabilidade de cão para cão.

1.3. Fração de filtração (Tabela I)

Pela análise de variância verificou-se não haver diferença entre momentos e entre cães nos grupos I, II e III.

1.4. Volume urinário (Tabela I)

No grupo I, a análise estatística demonstrou que existe diferença significativa entre cães e entre momentos; pelo teste de Duncan, verificou-se que ocorre diminuição significativa do volume urinário aos 15 e 30 minutos após a injeção da droga.

Nos grupos II e III, a análise estatística demonstrou não ocorrer diferença entre momentos e entre cães.

1.5. Osmolaridade urinária (Tabela I)

No grupo I, a análise de variância mostrou diferença significativa entre momentos, não existindo variabilidade entre cães. Pelo teste de Duncan, verificou-se que a injeção de Fentanil determina aumento estatisticamente significativa da osmolaridade urinária aos 15 e 30 minutos após a injeção da droga. Nos grupos II e III não se observou alteração significativa devida a tratamento mas evidenciou-se diferença entre cães.

1.6. Clearance osmolar (Tabela I)

Nos grupos I, II e III não se observou alteração significativa entre momentos; ocorreu variabilidade entre cães somente no grupo I.

1.7. Clearance de água livre (Tabela I)

No grupo I, pela análise estatística, encontrou-se diferença significativa entre momentos, não existindo variabilidade entre cães. Pelo teste de Duncan, verificou-se que ocorre diminuição do clearance de água livre aos 15 e 30 minutos após a injeção do Fentanil. Nos grupos II e III não houve diferença significativa entre momentos mas, evidenciou-se diferença entre cães.

1.8. Clearance de sódio e potássio (Tabela II)

TABELA I

CLEARANCE DE PAH, CLEARANCE DE CREATININA, FRAÇÃO DE FILTRAÇÃO, VOLUME URINARIO, OSMOLARIDADE URINARIA, CLEARANCE OSMOLAR E CLEARANCE DE AGUA LIVRE, MEDIA E DESVIO PADRAO DOS VALORES OBTIDOS EM CADA MOMENTO. GRUPOS I, II E III

Grupo	Momento	Clearance de PAH (ml/min)	Clearance osmolar (ml/min)	Clearance de água livre (ml/min)	Volume urinário (ml/min)	Osmolaridade urinária (Mosm/kg H ₂ O)	Clearance de creatinina (ml/min)	Fração de filtração
I	Antes	87,98 ± 34,72	0,72 ± 0,27	0,93 ± 1,03	1,65 ± 1,23	205,78 ± 169,21	40,76 ± 13,04	0,49 ± 0,14
	15 min	63,96 ± 26,26*	0,75 ± 0,57	- 0,14 ± 0,49*	0,60 ± 0,62*	455,40 ± 176,06*	30,52 ± 14,55	0,47 ± 0,15
	30 min	73,70 ± 27,92	1,11 ± 0,95	- 0,27 ± 0,46*	0,84 ± 0,76*	448,12 ± 193,50*	40,23 ± 16,71	0,54 ± 0,05
II	Antes	86,43 ± 32,09	0,94 ± 0,73	0,24 ± 1,89	1,18 ± 1,77	459,25 ± 259,07	42,78 ± 14,97	0,50 ± 0,06
	15 min	91,26 ± 33,89	0,95 ± 0,78	- 0,10 ± 0,80	0,85 ± 0,60	360,00 ± 160,00	38,01 ± 9,63	0,45 ± 0,13
	30 min	72,08 ± 18,88	0,76 ± 0,48	- 0,28 ± 0,44	0,42 ± 0,14	436,50 ± 160,05	35,90 ± 9,55	0,52 ± 0,16
III	Antes	114,89 ± 40,84	1,64 ± 1,00	0,33 ± 1,25	1,97 ± 1,60	366,43 ± 291,32	49,31 ± 31,16	0,41 ± 0,15
	15 min	97,23 ± 48,15	1,48 ± 0,97	- 0,43 ± 0,98	1,06 ± 0,85	550,32 ± 284,16	48,18 ± 41,99	0,44 ± 0,14
	30 min	101,41 ± 36,14	1,35 ± 0,80	- 0,42 ± 1,00	0,93 ± 0,71	585,48 ± 321,81	39,48 ± 18,48	0,39 ± 0,11

* significante para $P < 0,05$

Pela análise estatística, não houve diferença significativa entre momentos nos 3 grupos. Houve diferença significativa de comportamento entre cães somente no grupo III.

1.9. Relação potássio/sódio urinário (Tabela II)

Pela análise de variância, não se observou diferença significativa entre momentos nos 3 grupos estudados; somente no grupo III evidenciou-se diferença de comportamento entre os cães.

1.10. Excreção urinária de sódio e potássio (Tabela II)

A análise de variância mostrou não haver diferença significativa entre momentos nos 3 grupos estudados; houve diferença significativa de comportamento entre cães somente no grupo III.

1.11. Sódio plasmático (Tabela II)

Nos grupos I e II não houve diferença significativa entre momentos; verificou-se, porém, variabilidade entre cães no grupo II. No grupo III houve diferença entre momentos e entre cães; pelo teste de Duncan verificou-se que ocorre diminuição significativa do sódio plasmático aos 15 e 30 minutos após a anestesia.

1.12. Potássio plasmático (Tabela II)

Nos grupos I, II e III a análise estatística mostrou diferença entre momentos. Pelo teste de Duncan, verificou-se que ocorre queda significativa do potássio plasmático aos 15 e 30 minutos após a injeção de Fentanil e Droperidol e aos 30 minutos após a injeção de Inoval. Somente nos grupos I e III evidenciou-se diferença significativa de comportamento entre os cães.

2. *Pressão arterial média e frequência de pulso*

2.1. Pressão arterial média (Tabela III)

No grupo I, a análise de variância demonstrou não haver diferença significativa entre cães e entre momentos. Nos grupos II e III, encontrou-se diferença significativa entre momentos e entre cães; pelo teste de Duncan, no grupo II, verificou-se que ocorre diminuição da pressão arterial média aos 3, 15 e 30 minutos após a injeção do Droperidol, enquanto que no grupo III, verificou-se queda da pressão arterial média aos 15 e 30 minutos após a injeção do Inoval.

TABELA II

CLEARANCE DE SÓDIO, CLEARANCE DE POTASSIO, RELAÇÃO POTASSIO/SÓDIO URINARIO, EXCREÇÃO URINARIA DE SÓDIO, EXCREÇÃO URINARIA DE POTASSIO, SÓDIO PLASMÁTICO. MÉDIA E DESVIO PADRAO DOS VALORES OBTIDOS EM CADA MOMENTO. GRUPOS I, II E III

Grupo	Momento	Clearance de sódio (ml/min)	Clearance de potássio (ml/min)	K/Na urinário	Excreção urinária na (uEq/min)	Excreção urinária de (uEq/min)	Sódio plasmático (mEq/l)	Potássio plasmático (mEq/l)
I	Antes	0,12 ± 0,08	3,09 ± 0,78	1,70 ± 1,95	22,04 ± 17,79	12,14 ± 2,51	143,17 ± 11,04	4,00 ± 0,59
	15 min	0,27 ± 0,40	4,82 ± 2,23	13,16 ± 28,22	36,33 ± 52,59	17,85 ± 8,66	141,33 ± 10,70	3,68 ± 0,42*
	30 min	0,51 ± 0,83	5,54 ± 2,51	3,20 ± 3,74	65,84 ± 113,80	20,48 ± 10,51	143,17 ± 9,31	3,59 ± 0,36*
II	Antes	0,35 ± 0,39	5,37 ± 3,13	4,85 ± 9,13	49,58 ± 56,22	21,46 ± 12,69	138,92 ± 6,12	4,01 ± 0,12
	15 min	0,34 ± 0,60	6,73 ± 3,86	4,70 ± 9,22	47,90 ± 83,14	23,46 ± 13,51	137,08 ± 6,84	3,52 ± 0,24**
	30 min	0,21 ± 0,43	6,46 ± 2,04	6,87 ± 7,35	29,62 ± 60,37	23,03 ± 8,40	136,83 ± 5,64	3,52 ± 0,30**
III	Antes	0,55 ± 0,44	6,99 ± 4,26	1,15 ± 1,73	77,15 ± 64,70	28,38 ± 17,89	139,17 ± 5,88	4,07 ± 0,57
	15 min	0,64 ± 0,77	6,94 ± 4,43	0,57 ± 0,44	91,33 ± 113,28	29,13 ± 20,85	137,25 ± 5,16**	3,92 ± 0,42
	30 min	0,52 ± 0,64	6,26 ± 2,82	0,74 ± 0,63	73,88 ± 94,48	21,79 ± 10,59	137,33 ± 5,11**	3,43 ± 0,36***

* significante para $P < 0,05$

** significante para $P < 0,01$

*** significante para $P < 0,001$

2.2. Frequência de pulso (Tabela III)

No grupo I, pela análise estatística, encontrou-se diferença entre momentos, porém, não entre cães; pelo teste de Duncan, verificou-se que a frequência de pulso cai significativamente aos 3, 15 e 30 minutos após a injeção do Fentanil. No grupo II, não houve diferença significativa entre momentos mas, houve entre cães. No grupo III, demonstrou-se haver diferença entre cães e entre momentos; pelo teste de Duncan verificou-se que ocorre diminuição da frequência de pulso aos 3 e 15 minutos após a injeção do Inoval.

TABELA III

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA E FREQUÊNCIA DE PULSO. MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS VALORES OBTIDOS EM CADA MOMENTO. GRUPO I, II E III

Grupo	Momento	Pressão arterial média (mmHg)	Frequência de pulso/min
I	Antes	109,72 ± 12,84	134,67 ± 16,86
	3 min	110,90 ± 12,99	94,50 ± 10,19***
	15 min	109,13 ± 9,76	95,50 ± 9,07***
	30 min	112,97 ± 7,20	104,00 ± 6,45***
II	Antes	106,48 ± 10,94	119,67 ± 17,36
	3 min	95,65 ± 9,79*	125,00 ± 24,09
	15 min	92,93 ± 13,90*	109,67 ± 16,66
	30 min	96,87 ± 10,60*	114,33 ± 24,48
III	Antes	95,57 ± 12,82	138,00 ± 27,65
	3 min	92,90 ± 11,33	91,33 ± 23,99**
	15 min	86,77 ± 9,49*	103,67 ± 29,49**
	30 min	88,68 ± 10,25*	118,33 ± 38,25

- * significante para $P < 0.05$
- ** significante para $P < 0.01$
- *** significante para $P < 0.001$

3. Estudo Histopatológico

Não se encontraram diferenças histopatológicas nos rins dos cães sacrificados após a administração de Fentanil, Droperidol ou Inoval. A única alteração histológica encontrada foi a de graus variáveis de comprometimento por pielonefrite crônica, com características de lesões antigas, já existentes antes do início do experimento. A intensidade da pielonefrite crôni-

ca não interferiu nos resultados obtidos quanto à função renal e aos eletrólitos.

Comparação entre grupos

Potássio plasmático: Nos grupos I e II, o potássio plasmático diminuiu significativamente aos 15 minutos de anestesia. Pela análise estatística, verificou-se que as quedas, em relação aos valores iniciais, não diferiram significativamente nos dois grupos. Nos grupos I, II e III, o potássio plasmático caiu significativamente aos 30 minutos de anestesia. Pela análise estatística, verificou-se que as quedas, em relação aos valores iniciais, não diferiram significativamente nos três grupos.

Pressão arterial média: Nos grupos II e III, a pressão arterial média caiu significativamente aos 15 e 30 minutos de anestesia. Pela análise estatística, verificou-se que as quedas, em relação aos valores iniciais, não diferiram significativamente nos dois grupos.

Frequência de pulso: Nos grupos I e III, a frequência de pulso caiu significativamente aos 3 e 15 minutos de anestesia; pela análise estatística, verificou-se que as quedas, em relação aos valores iniciais, não diferiram significativamente nos dois grupos.

DISCUSSÃO

— Clearance de PAH, clearance de creatinina e fração de filtração:

Apesar de ter havido queda significante da pressão arterial e da frequência de pulso com o Inoval, e queda significante da pressão arterial com o Droperidol, não ocorreram variações importantes dos clearances de PAH e de creatinina. Este fato se deve, provavelmente, ao mecanismo de auto-regulação do fluxo sanguíneo renal (ARFSR) ⁽⁵⁸⁾, que mantém constante o fluxo sanguíneo dos rins, ao longo de uma faixa ampla de pressão arterial de 90 a 200 mm de Hg. A ARFSR permite que os dois compartimentos existentes nos rins, ou seja, o compartimento intra-tubular, formado pelo plasma filtrado, e o compartimento intra-vascular peritubular, constituído pelo plasma não filtrado, sejam conservados com as mesmas características, impedindo que ocorra desproporções entre eles. Mantém-se assim, em nível estável, a relação entre filtração glomerular e fluxo plasmático renal, denominada fração de filtração. Esta fração, em nossas experiências, não mostrou alteração significante com as drogas utilizadas.

A diminuição do fluxo plasmático renal e a redução da filtração glomerular, observada com o emprego de algumas

drogas anestésicas, são atribuídas à diminuição do débito cardíaco e ou à vasoconstrição renal.

Quanto ao débito cardíaco, vários trabalhos (26,29,53,63) demonstraram que o Inoval e o Droperidol, em doses clínicas, aumentam ligeiramente a força contrátil do coração, elevando o débito cardíaco.

Em relação à vasoconstrição renal como o Droperidol e o Inoval possuem ação bloqueadora adrenérgica alfa (10,63), esperaríamos encontrar vasodilatação e não vasoconstrição renal. Gemperle (27) demonstrou, em cães normovolêmicos e hipovolêmicos, haver aumento de fluxo sanguíneo na artéria renal, com o uso do Droperidol. Vários autores (9,10,12,13,25,28,38, 43,49,59) chamaram a atenção para a estabilidade cardio-circulatória e ótima perfusão tecidual oferecida pela NLAI, mesmo em pacientes com grave risco anestésico-cirúrgico ou com má função renal.

Parece-nos que a explicação mais provável para o fato do Fentanil produzir diminuição significativa do clearance de PAH seja a de que o Fentanil, por ser morfinomimético, poderia provocar, como a morfina e a meperidina, vasoconstrição renal (15,35).

Corroborando, em parte, os resultados por nós observados, encontramos os trabalhos de Schaper e col. (53) e de Gorman & Craythorne (33).

— Volume urinário:

O estado emocional constitui importante fator no desencadeamento do aumento da produção de hormônio anti-diurético, acarretando redução do volume urinário (52). Acreditamos que esta hipótese pode ser afastada em nosso estudo, pois os cães foram submetidos a treinos especiais antes dos experimentos.

Outra causa da redução do volume urinário poderia ser o fato dos cães estarem em desidratação durante as experiências. Afastamos, também, esta hipótese, pois os cães receberam água, por sonda gástrica, uma hora antes de serem iniciadas as experiências, e continuaram a serem hidratados, por via parenteral, com soro glicosado.

Sendo o Fentanil morfinomimético pode-se atribuir a redução do volume urinário a sua provável atividade anti-diurética, através do aumento da produção do hormônio anti-diurético, de maneira semelhante a outros morfinomiméticos (16,17,30,31,39,46).

Outros autores (5,11,36,36,50) chamam a atenção para a ação da morfina nos rins, propondo um mecanismo renal hemodinâmico (vasoconstrição), como consequência de alterações hemodinâmicas.

Para explicar o fato do Inoval não produzir diminuição significativa do volume urinário, apesar de ser constituído da combinação Fentanil-Droperidol, pode-se admitir que o Droperidol teria atividade de inibição da produção do hormônio anti-diurético, da mesma maneira que os fenotiazídicos, como a promazina e a cloropromazina, que também são neurolépticos e com muitas propriedades semelhantes às das butirofenonas (grupo ao qual pertence o Droperidol) que parecem possuir atividades de inibição da produção do HAD, como demonstraram Parrisch e Levine ⁽⁵¹⁾ e Smith e col. ⁽⁵⁶⁾. Frente a estes dados, é lícito supor a existência de uma compensação entre o efeito anti-diurético do Fentanil e o efeito diurético do Droperidol.

Deve ser destacada, ainda, a ação bloqueadora adrenérgica alfa do Droperidol, determinando vasodilatação, que poderia acarretar aumento do fluxo sanguíneo renal ⁽²⁷⁾.

— Osmolaridade urinária, clearance osmolar e clearance de água livre:

A hipótese mais aceita para explicar o aumento da osmolaridade urinária com o uso de morfinomiméticos é a do aumento da liberação do hormônio antidiurético, que, atuando nas porções inferiores do néfron, mais acentuadamente no duto coletor, acarreta produção de urina hipertônica, aumentando a osmolaridade urinária. Além disso, o HAD age aumentando a permeabilidade das membranas das porções inferiores do néfron para água livre de solutos, fazendo com que o clearance de água livre torna-se negativo.

Com relação ao Droperidol, a hipótese que se poderia levantar é a mesma a que já nos referimos anteriormente: da mesma maneira que os fenotiazídicos, o Droperidol poderia, talvez, inibir a produção de HAD, o que explicaria a não diminuição do volume urinário, o não aumento da osmolaridade urinária e o não aumento do clearance de água livre.

Em relação ao Inoval, pode-se admitir, como hipótese, a ocorrência de uma compensação do efeito antidiurético do Fentanil pelo efeito inibidor do HAD do Droperidol.

As três drogas utilizadas, não produziram alteração significativa do clearance osmolar. Como se sabe, o sódio é uma das principais substâncias responsáveis pelo aumento do clearance osmolar; em nossas experiências o clearance de sódio não se alterou significativamente com as 3 drogas utilizadas.

— Relação potássio/sódio urinário:

A não elevação da relação potássio/sódio urinário é indicativa de que não ocorreu efeito significativo da aldosterona nos momentos em que se realizaram as dosagens de sódio e potássio urinários ⁽⁴⁾ com as 3 drogas utilizadas.

— Clearance e excreção de potássio:

As 3 drogas, nas doses utilizadas, não determinaram alterações significantes dos valores do clearance e da excreção de potássio. Sabe-se que a secreção de potássio varia em relação direta com o volume urinário, com o estado do animal em relação a esse íon, teor de sódio, estado do equilíbrio ácido-básico e ritmo de secreção tubular de hidrogênio. Em nossas experiências, o volume urinário não se alterou com o emprego do Droperidol e do Inoval e diminuiu com a administração do Fentanil. Em relação ao equilíbrio ácido-básico não acreditamos que devem ter ocorrido grandes alterações pois Leitão (44) estudando 20 cães anestesiados com Fentanil e Droperidol, nas mesmas doses por nós utilizadas, não encontrou depressão respiratória que justificasse manobras de ventilação artificial, além de não constatar variações de pH e PCO_2 que pudessem justificar as alterações do potássio plasmático (hipopotassemia).

— Clearance e excreção de sódio:

Sabe-se que o controle da excreção de sódio é determinado principalmente, pelas modificações da filtração glomerular, que não se alterou com nenhuma das drogas estudadas, pelo ritmo de reabsorção de sódio e pela secreção de aldosterona, que parece não se alterou também em nossas experiências, pois a relação potássio/sódio urinário não se alterou com as drogas anestésicas estudadas. Outros fatores também são citados: resistência vascular, pressão de perfusão do rim, pressão oncótica do plasma e a ação do fator III (fator natriurético), que deprime a reabsorção tubular de sódio em resposta à expansão do volume celular.

— Sódio e potássio plasmáticos:

Os neurolépticos, segundo Laborit e col. (41), mantendo a membrana celular polarizada, diminuem as trocas iônicas a esse nível e fazem com que o potássio permaneça dentro da célula, determinando hipopotassemia. O Droperidol é um derivado da butirofenona grupo que pertence aos neurolépticos, e por isso se explica a queda do potássio plasmático. Segundo Langrehr (42), o Droperidol atua na substância reticular do tronco cerebral de modo a inibir respostas reflexógenas, contribuindo para diminuir o tono muscular; isto faz com que o potássio permaneça dentro da célula.

Na prática, quando se administra o Droperidol, aparece no homem ou no cão, um estado de repouso com diminuição do tono muscular (44); quando se administram altas doses da droga, ocorre o aparecimento de síndrome extrapiramidal, caracterizado por hipertonia e movimentação incoordenada (12), o que não ocorreu em nosso trabalho.

Os morfinomiméticos, segundo Goodman & Gilman (32), são capazes de diminuir o tono muscular pela ação depressora sobre o sistema nervoso central. O Fentanil, segundo De Castro & Mundeleer (19) e Kubick & Stolzel (40), atua no sistema reticular, responsável pelos estados de vigília; Leitão (43) e Leitão e col. (45) aventaram a possibilidade de atuação do Fentanil e do Droperidol no sistema reticular.

Alguns autores (22, 24, 25, 44) também encontraram diminuição do potássio, tanto no homem como no cão.

— Pressão arterial média e frequência de pulso:

Nossos resultados estão de acordo com os referidos na literatura tanto no estudos experimentais (8, 21, 29, 53, 57, 63) como nos estudos clínicos (1, 12, 22, 25, 34, 38, 43, 49).

A queda da pressão arterial média, observada com o Droperidol e o Inoval, tem como causa o efeito bloqueador adrenérgico alfa do Droperidol (2, 8, 10, 62, 63). A queda da frequência de pulso, observada com o Fentanil e o Inoval, tem como causa o aumento do tono parassimpático determinado pelo Fentanil (57).

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos no cão e com as doses empregadas, podemos concluir que:

— O Fentanil:

1. Diminui significativamente o fluxo plasmático renal, o volume urinário, o clearance de água livre e o potássio plasmático.

2. Aumenta significativamente a osmolaridade urinária.

3. Não altera a filtração glomerular, o clearance osmolar, os clearances de sódio e potássio, a excreção urinária de sódio e potássio, e o sódio plasmático.

4. Diminui a frequência de pulso e não altera a pressão arterial média.

5. Não determina lesões histopatológicas no rim, evidenciadas à microscopia óptica.

— O Droperidol:

1. Não altera significativamente o fluxo plasmático renal, a filtração glomerular, o volume urinário, a osmolaridade urinária, o clearance de água livre, o clearance osmolar, os clearances de sódio e potássio, a excreção urinária de sódio e potássio, e o sódio plasmático.

2. Diminui significativamente o potássio plasmático.
3. Diminui a pressão arterial média e não altera a frequência de pulso.
4. Não determina lesões histopatológicas no rim, evidenciadas à microscopia ótica.

— O Inoval:

1. Não altera significativamente o fluxo plasmático renal, a filtração glomerular, o volume urinário, a osmolaridade urinária, o clearance de água livre, o clearance osmolar, os clearances de sódio e potássio, a excreção urinária de sódio e potássio.
2. Diminui o sódio e o potássio plasmáticos.
3. Diminui significativamente a pressão arterial média e a frequência de pulso.
4. Não determina lesões histopatológicas no rim, evidenciadas à microscopia ótica.

SUMMARY

FENTANYL, DROPERIDOL AND INNOVAR EFFECTS ON RENAL FUNCTION AND ELECTROLYTES (SODIUM AND POTASSIUM). EXPERIMENTAL STUDY ON THE DOG

The authors have studied Fentanyl, Droperidol and Innovar on renal function and electrolytes (sodium and potassium) on eighteen dogs.

Based on the results, they have concluded that Fentanyl disturbs some important functions of kidney and decreases plasmatic potassium.

Droperidol and Innovar do not disturb the main renal function but decrease plasmatic potassium too.

The results obtained point out the importance of associate employment of Fentanyl and Droperidol, since the latter seems to establish the renal disorders occasioned by Fentanyl, probably owing to its adrenergic alfa-blockading action.

The three drugs studied are indicated for anesthesia of patients with hyperpotassemia.

REFERÊNCIAS

1. Araujo N C — Neuroleptoanalgesia na cirurgia da catarata. Rev Bras Anest 21:549-51, 1971.
2. Bauer H, Kreuzer H, Menzel H — Anti-arrhythmic effect of dehydrobenzperidol in dogs. Acta Anaesth Scand, 15:277-89, 1971.
3. Bowman R L, Trantham H V, Caufield P A — An instrument and method for rapid, dependable determination of freezing point depression. J Lab Clin Med 43:310-5, 1954.
4. Breuvik 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 Scand 13:113-32, 1969.

5. Brown W E, Hodges R, Bradbury J T — Effects of morphine on renal clearances of para-amino hippurate and sodium thiosulphate in the human kidney. *Amer J Med* 6:663-4, 1949.
6. 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.
7. Burini R C, Outa A Y, Campana A O — Determinação de sódio e de potássio em materiais biológicos pela fotometria de Chama. (Apresentado a 13.ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência. Curitiba, 1971).
8. Canellas J, Dumartin A, Roquebert J, Sabathie M — Experimental study of side effects in neuroleptanalgesia. I Study of fentanyl-droperidol association. *Therapie*, 21:1159-65, 1965.
9. Corssen G — Neuroleptoanalgesia and anesthesia: its usefulness in poor-risk surgical cases. *Sth Med J* 59:801-9, 1966.
10. Corssen G & Chodoff P — Clinical management of the patient in shock. Neuroleptanalgesia. *Clin Anesth* 2:137-49, 1965.
11. Crawford J D & Pinkham B — The physiology of morphine antidiuresis. *J Pharmacol Exp Ther* 113:431-8, 1955.
12. Cremonesi E — Contribuição para o estudo da neuroleptanalgesia tipo II. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1964. (Tese de doutoramento) .
13. Cremonesi E, Lorenzo A V, Bairão G S — Neuroleptanalgesia em doentes de grande risco. *Rev Bras Anest* 17:161-5 1967.
14. Császár J, Wölfer E, Mihalecz K — Unsere Erfahrungen mit der Neurolept-II. Analgesie unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktionsveränderungen. *Anaesthesist*, 16:107-9, 1967.
15. De Bodo R C — The antidiuretic action of morphine, and its mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 82:74-85, 1944.
16. De Bodo R C & Prescott K F — The antidiuretic action of barbiturates: phenobarbital, amytal, pentobarbital, and the mechanism involved in this action. *J Pharmacol Exper Ther* 85:222-33, 1945. . .
17. De Bodo R C & Sweet J E — The antidiuretic action of morphine in diabetes insipidus. *J Pharmacol Exper Ther* 69:276-7, 1940.
18. De Castro J & Mundeleer P — Anesthésie sans barbituriques: la neuroleptanalgesie. *Anesth Analg*, Paris, 16:1022-56, 1959.
19. ——— & ——— — Dehidrobensperidol et phentanyl. Deux anesthésiques nouveau qui appotent de nouvelles possibilités à la neuroleptanalgesie. (Apresentado ao 1.º Congresso Europeu de Anestesiologia. Viena, 1962).
20. De Cosse J J, Randall H T, Habif D V, Roberts K E — The mechanism of hyponatremia and hyponicity after surgical trauma. *Surgery*, 40:27-36, 1956.
21. Dobkin A B, Byles P H, Cho M H — Neuroleptanalgesics: 3. Effect on innovar-nitrous oxide anesthesia on blood levels of histamine, serotonin, epinephrine, and norepinephrine and on urine excretion. *Canad Anaesth Soc J* 12:349-60, 1965.
22. Dobkin A B, Israel J S, Byles P H — Innovar — N₂O anaesthesia in normal men: effect on respiration, circulatory dynamics, liver function, metabolic functions, acid-base balance, and psychic responses. *Canad Anaesth Soc J* 11:41-71, 1964.
23. Dobkin A B & Lee P K Y — Neuroleptanalgesics: 1. Effect of droperidol, fentanyl, innovar, benzquinamide, and pentazocine on the duration of thio-pental, induced sleep in dogs. *Canad Anesth Soc J* 12:34-8, 1965.
24. Dobkin A B, Lee P K Y, Byles P H — Neuroleptanalgesics laboratory evaluation of combination of analgesics and neuroleptics with nitrous oxide. *Canad Med Ass J* 12:39-66, 1965.
25. Dobkin A B, Pieloch P A, Israel J S, Neville Jr J F — Circulatory and metabolic effects of innovar, nitrous oxide anesthesia for major abdominal surgery in man. *Anesth Analg*, Cleveland, 49:261-7, 1970.

26. Ferrari H A — Respiración, circulación y neuroleptanalgesia. *Rev Mex Anest* 18:48-55, 1969.
27. Gemperle M — Effect of drogeridol on cerebral and renal blood flow. In: *Anaesthesiologie und Wiederbleebung*. Berlin, Springer-Verlag, 1966, p 126.
28. Gemperle M & Bühler J C — La neuroleptanalgesie a-t-elle une place dans les unités de soins intensifs? *Schweiz Med Wschr*, 96:158-62, 1966.
29. Gemperle M, Moret P, Megevand R — Neuroleptanalgesie et système cardiovasculaire. *Ann Anesth Franç* 7:87-95, 1966.
30. Giarman N J & Condouris G A — The antidiuretic action of morphine and some of its analogs. *Arch Int Pharmacodyn*, 97:28-33, 1954.
31. Giarman N J, Mattie L R, Stephenson W F — Studies on the antidiuretic action of morphine. *Science*, 117:225-6, 1953.
32. Goodman L S & Gilman A — *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 3.ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1967. 1596 p.
33. Gorman H M & Craythorne N W B — The effects of a new neuroleptanalgesic agent, innovar, on renal function in man. *Acta Anaesth Scand* 24:111-7, 1966. Supplement.
34. Grell F L, Koons R A, Denson J S — Fentanyl in anesthesia: a report of 500 cases. *Anesth Analg*, Cleveland, 49:523-32: 1970.
35. Habif D V, Papper E M, Fitzpatrick H F, Lawrence P, Smyth C M C, Bradley S E — The renal and hepatic blood flow, glomerular filtration rate, and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether, and thiopental anesthesia, operation, and the immediate postoperative period. *Surgery*, 30: 241-55, 1951.
36. Handley C A & Moyer J H — The mechanism of the renal effects of morphine. *Arch Int Pharmacodyn*, 90:185-92, 1952.
37. Hess R, Stiebler G, Herz A — Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Eur J Clin Pharmacol* 413:137-41, 1972.
38. Holderness M C, Chase P E, Dripps R D — A narcotic analgesic and a outyrophenone with nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology*, 24: 336-40, 1963.
39. Inturrisi C E & Fujimoto J M — Studies on the antidiuretic action of morphine in the rat. *Eur J Pharmacol* 2:301-7, 1968.
40. Kubicki S & Stölzel R — Neurophysiologisches Untersuchungen über den Einfluss von Fentanyl in neuroleptanalgesie. In: Henschell W F — *Klinik und Fortschritte*. Stuttgart, s.c.p., 1967, p 31-9.
41. Laborit H, Leterrier F, Brue F — Essai d'interprétation du mécanisme d'action de quelques phénotiazines, à partir de leur activité spécifique sur certaines structures organiques et due concept d'orientation des voies métaboliques. *Agressiologie*, 4:99-111, 1963.
42. Langrehr D — Étude eletrophysiologique des effects du droperidol sur le système moteur périphérique. *Anesth Analg*, Paris, 233:633-8, 1966.
43. Leitão F B P — Contribuição para o estudo da neuroleptanalgesia tipo II na cirurgia da surdez. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1965. (Tese de doutoramento)
44. ——— — Estudo da potassemia no homem e no cão, durante a indução da neuroleptanalgesia tipo II: influência da succinil-colina. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1969. (Tese de docência livre)
45. Leitão F B P, Carvalho C A, Minotti A, Mion D, Paiva L J — Eletromiografia da musculatura extrínseca do globo ocular. *Anesth Analg*, Paris, 26:409-11, 1969.
46. Lipschitz W L & Stokey E — Mechanism of antidiuresis in the dog and the rat. *J Physiol*, London, 148:259-68, 1947.
47. Malnic G — Contribuição ao estudo do mecanismo da excreção renal da tiamina no cão. São Paulo, Faculdade de Medicina do Universidade de São Paulo, 1959. (Tese de doutoramento)
48. Malnic G & Marcondes M — Fisiologia renal: transporte através de membrana, fisiopatologia do néfron. São Paulo, Edart, 1969. 236 p.

49. Nicoletti R L, Sato M, Soares P M, Lourenço C F S, Elias L — Uso da associação fentanil-dehidrobenzoperidol, inoval e procaína para a produção de anestesia geral, neuroleptoanalgesia. *Rev Bras Anest* 14:239-45, 1964.
50. Papper S & Papper E M — The effects on preanesthetic, anesthetic, and postoperative drugs on renal function. *Clin Pharmacol Ther* 5:205-15, 1964.
51. Parrish A E & Levine E H — Chlorpromazine-induced diuresis. *J Lab Clin Med* 48:264-9, 1956.
52. Rydin H & Verney E B — The inhibition of water-diuresis by emotional stress and by muscular exercise. *Quart J Exp Physiol* 27:343-75, 1938.
53. Schaper W K A, Jagenau A H H, Bogaard J M — Hemodynamic and respiratory responses to dehydrobenzoperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs. *Arzneim Forsch*, 13:316-7, 1963.
54. Shoch H K & Câmara A A — Endogenous creatinene clearance. *Methods in Med Res*, Chicago, »:214-9, 1957.
55. Smith H W, Finkestein N, Aliminosa L, Crawford B, Graber M — The renal clearances of substituted hippuric acid derivates and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 124:388-404, 1945.
56. Smith W P, Papper S, Rosenbaun S D — Inhibition of antidiuretic hormone activity as the mechanism of promazine-induced diuresis. *Clin Res* 6:289, 1958.
57. Soma L R & Shields D R — Neuroleptanalgesia produced by fentanyl and droperidol. *JAMA*, 145:897-902, 1964.
58. Thurau K — Renal hemodânamics. *Amer J Med* 36:698-719, 1964.
59. Trudnowski R J, Mostert J W, Hobika G H, Rico R — Neuroleptanalgesia for patients with kidney malfunction. *Anesth Analg*, Cleveland 50:679-84, 1971.
60. Vianna P T G — Efeitos da ketamina sobre função renal e eletrólitos, sódio e potássio: estudo experimental no cão. Botucatu, Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, 1971. 83 f. (Tese de doutoramento)
61. Violani M, Bonazzi L, Sireci V, Franchi G — Comportamento de alcuni elettroliti del plasma durante N L A. II associata a sinaptolisi tiaminica. *Acta Anaesth Padova*, 19:221-8, 1968.
62. Yelnosky J & Gardocki J F — A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate and droperidol. *Toxic Appl Pharmacol* 6:63-70, 1964.
63. Yelnosky J, Katz R, Dietrich E V — A study of some of the pharmacologic actions of droperidol. *Toxic Appl Pharmacol* 6:37-47, 1964.