

EFEITO DO NITROPRUSSIATO DE SÓDIO E DO DIAZÓXIDO SOBRE A HEMODINÂMICA RENAL: ESTUDO COM MICROESFERAS RADIOATIVAS

JOSÉ LUIZ MONTEIRO*, ANTONIO CARLOS SEGURO**,
SÍLVIA BERNADETE CAMPOS***, ANTÔNINO S. ROCHA****

O nitroprussiato de sódio e o diazóxido, dois potentes hipotensores, foram estudados em cães normais e cães tornados hipertensos pela infusão de noradrenalina, através das técnicas de clearance e microesferas radioativas. Em animais normotensos, doses hipotensoras de nitroprussiato produziram vasodilatação renal com aumento do fluxo sanguíneo renal, acompanhado de queda do clearance de creatinina. A administração em dose única endovenosa de Diazóxido causou hipotensão arterial, com redução da resistência vascular renal e aumento significativo do fluxo sanguíneo renal, acompanhado de queda do clearance de creatinina. Em cães hipertensos pela infusão endovenosa de noradrenalina, a administração de nitroprussiato de sódio, em dose suficiente para normalizar a pressão arterial, diminuiu a resistência vascular renal, sem alterar o fluxo sanguíneo renal e, principalmente, sem modificar o clearance de crea-

tinina (de $1,45 \pm 0,20$ para $1,57 \pm 0,24$ ml/min/kg peso). A injeção de diazóxido em cães igualmente hipertensos, diminuiu a resistência vascular renal, com aumento significativo do fluxo sanguíneo renal e manutenção do clearance de creatinina (de $1,68 \pm 0,22$ para $1,67 \pm 0,29$ ml/min/kg peso). Os dois vasodilatadores produziram, tanto nos animais normotensos como nos hipertensos, redistribuição do fluxo sanguíneo cortical para os néfrons profundos, sem relação com a excreção urinária de sódio, que se manteve inalterada nos cães normais e com queda nos hipertensos. Estes resultados indicam que as duas drogas produzem vasodilatação renal, com queda da filtração glomerular nos animais normotensos, porém com manutenção da filtração glomerular em animais previamente hipertensos por infusão de noradrenalina.

Arq. Bras. Cardiol. 50/5:315-321—Maio 1988

A crise hipertensiva pode constituir um sério risco à vida, pois a elevação brusca e acentuada da pressão arterial e vasoconstricção arteriolar, podem acarretar em vários órgãos como sistema nervoso, cardiovascular e renal. A gravidade desta situação exige muitas vezes tratamento imediato com a administração parenteral de drogas para a redução imediata da pressão arterial. Dentre os vários tipos de hipotensores potentes de utilização parenteral, o nitroprussiato de sódio constitui a droga mais usada atualmente e o diazóxido, muito utilizada até há pouco tempo¹⁻³.

O nitroprussiato de sódio é um derivado ferricianeto, com potente ação relaxante da musculature lisa

dos vasos, com propriedade vasodilatadora sobre o leito vascular venoso e arterial⁴. Em virtude desta ação venodilatadora, é particularmente eficaz na hipertensão arterial com insuficiência cardíaca, pois não acarreta aumento do retorno venoso, com os inconvenientes de incremento da frequência cardíaca e débito cardíaco ocasionados por outros vasodilatadores². Sugere-se que esta sua propriedade de vasodilatação acentuada seja em consequência de suas moléculas interferirem com a liberação intracelular de GMP cíclico⁵ e de cálcio⁶. Sua ação sobre a hemodinâmica renal ainda não está completamente esclarecida. Há estudos que demonstram que a administração de doses hipotensoras de nitroprussiato podem tanto reduzir

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa Básica do Departamento de Clínica Médica. Pertencente aos Laboratórios de Investigação Médica do HC/FMUSP

* Professor Doutor da FMUSP

** Médico dos Laboratórios de Investigação Médica do HC/FMUSP

*** Bióloga dos Laboratórios de Investigação Médica do HC/FMUSP

**** Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Arq. Bras. Cardiol. 50/5:315-321—Maio 1988

como aumentar o clearance de PAH, a taxa de filtração glomerular e a excreção urinária de sódio⁷⁻¹⁰.

A outra droga hipotensora acima citada, o diazóxido, é um derivado tiazídico, com potente ação dilatadora sobre a musculatura lisa arteriolar, com propriedade anti-natriurética e sua ação sobre o sistema venoso é mínima³. O diazóxido causa aumento na frequência cardíaca e no débito cardíaco. Igualmente ao nitroprussiato, seus efeitos sobre a circulação renal ainda não estão bem definidas¹¹⁻¹⁷.

O objetivo deste trabalho foi de avaliar a ação destes dois hipotensores, nitroprussiato de sódio e diazóxido, sobre a hemodinâmica renal em cães normotensos e com hipertensão adrenérgica causada pela infusão contínua de noradrenalina. O estudo foi realizado com o método de clearance, sendo empregada a técnica de microesferas radioativas para a medida do fluxo sanguíneo renal total e sua distribuição cortical¹⁸,

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado em cães normais, mantidos em dieta geral e sem restrição à água. Foram anestesiados com pentobarbital sódico (30mg/Kg), submetidos à intubação traqueal e oxigenados à custa de respiração espontânea. A artéria femoral era dissecada e, através de um cateter, conectadas a um manômetro de mercúrio para a monitorização da pressão arterial sistêmica. Por esta mesma via eram colhidas as amostras de sangue. Através de cateter em veia femoral direita, era infundida creatinina diluída em solução salina isotônica para a medida da taxa de filtração glomerular e concomitante reposição das perdas hidrossalinas. A urina foi obtida por cateterismo do ureter esquerdo. A veia femoral esquerda foi também cateterizada para infusão das drogas vasoativas no momento apropriado.

Foram estudados 2 grupos de animais:

Grupo I—cães normotensos, estudados em duas séries de experiências. Na primeira série foram estudados 6 cães em 2 períodos: 1º período controle; 2º período: após a administração endovenosa contínua de nitroprussiato de sódio em solução de glicose 5% (85 a 170 mg/min).

Na segunda série foram estudados 12 cães em 2 períodos: 1º período controle; 2º período: após a administração endovenosa de dose única de diazóxido (5m/Kg de peso).

Cada período consistiu de 3 coletas de urina de aproximadamente 20 minutos, sendo as amostras de sangue colhidas no meio deste tempo. Em cada período foi feita uma medida de fluxo sanguíneo renal com microesferas radioativas.

Grupo II—cães hipertensos; foram estudados animais que se tornaram hipertensos através da infusão contínua endovenosa de Noradrenalina em soro glicosado 5%.

Foram realizadas 2 séries de experiências.

Na primeira série foram estudados 7 cães em 3

períodos consecutivos: 1º período controle; 2º período: durante infusão de Noradrenalina; 3º período: quando além da infusão de Noradrenalina, os animais receberam Nitroprussiato de sódio em soro glicosado 5%, em dose suficiente para trazer a pressão arterial a níveis controles. Em cada período foram feitas 3 coletas de urina e sangue. A medida de fluxo sanguíneo renal com microesferas radioativas foi feita apenas no 2º e 3º períodos.

Em uma segunda série de experiências foram estudados 10 cães em 3 períodos: período controle; 2º período: durante infusão de Noradrenalina; 3º período: após dose única endovenosa de Diazóxido (5mg/Kg de peso). Cada período consistiu de 3 coletas de urina e sangue, sendo feita uma medida de fluxo sanguíneo renal com microesferas radioativas apenas no 2º e 3º períodos.

O fluxo sanguíneo renal e sua distribuição cortical foi medido através da técnica de microesferas radioativas. Um cateter era introduzido em ventrículo esquerdo por intermédio de um dos ramos da artéria tireoidea inferior esquerda, dirigindo-o pela carótida numa extensão correspondente à localização de sua extremidade dentro do coração. Este cateter foi utilizado no momento oportuno para a injeção das microesferas. Como complemento para esta técnica, um cateter era também colocado em artéria femoral esquerda, sendo, no instante da injeção das microesferas, aspirado continuamente num tempo determinado.

Foram empregadas microesferas plásticas (Nuclear Products 3M Company) de $15 \pm 5\text{m}$ de diâmetro, marcadas com isótopos radioativos. No presente trabalho foram injetadas microesferas marcadas com Estrôncio (Sr 85) e com Césio (Ce 141), uma em cada período. Todas as medidas obedeceram ao mesmo procedimento: 10 a 20mCi de uma solução de microesferas suspensas em 7ml de Dextran a 10%, após agitação por dez minutos em Super-Mixer (Lab Line Instruments, Inc.) eram injetadas no ventrículo esquerdo, ao mesmo tempo iniciava-se uma coleta de sangue da artéria femoral esquerda através de uma bomba de aspiração contínua (Harvard, Modelo 940), em uma velocidade constante de 3,88ml/min, durante 1 minuto. As duas amostras de sangue femoral, que eram aspiradas durante as duas injeções de microesferas, eram transferidas para tubos de ensaio com azida de sódio a 10%, para contagem de radioatividade.

Ao término das experiências, os animais eram sacrificados com injeção endovenosa de cloreto de potássio a 19,1%, sendo retirado o rim esquerdo, descapsulado e pesado em balança analítica (Sartorius Werke, tipo 3444, Gottingen). O rim era cortado transversalmente com faca histológica em duas metades aproximadamente iguais. Uma das metades era imediatamente pesada e a outra, dividida sagitalmente em duas partes (quartos de rim), sendo imediatamente pesadas. Uma metade e um quarto do rim eram separa-

damente subdivididas em pequenas partes e colocadas em tubos de ensaio com azida de sódio a 10%, para contagem de radioatividade, a fim de se determinar o fluxo sangüíneo renal total.

Para as medidas de distribuição do fluxo sangüíneo renal cortical, utilizamos o quarto remanescente do rim. Deste foi retirado um bloco de córtex renal que era colocado em um micrótopo de Stadie-Riggs modificado¹⁸, e com uma faca histológica, partindo-se da córtex mais superficial, eram feitos 3 cortes paralelos, até a junção córtico-medular, obtendo-se 4 fatias correspondentes à córtex mais superficial (zona 1), córtex média (zona 2 e 3) e córtex profunda (zona 4). Cada uma das fatias era pesada e contada sua radioatividade.

Todas as amostras foram levadas para contagem em espectômetro Gama de 2 canais (Nuclear Chicago, séries 30661 e 28516) e as contagens de Sr 85 contadas no canal de Ce 141, foram apropriadamente subtraídas. As contagens das amostras foram sempre dez vezes maiores que as contagens de fundo.

Baseado no fato de que as microesferas se distribuem homogeneamente por toda a circulação, o cálculo do fluxo sangüíneo renal foi feito pela equação:

$$\frac{FSR}{Qt} = \frac{Ff}{qf}, \text{ onde FSR é o fluxo sangüíneo renal}$$

em ml/min; Qt é a contagem de radioatividade do rim, em contagens por minuto, obtida pela soma das contagens da metade do rim e do quarto de rim, fatorando-se pelas respectivas massas; Ff é o fluxo sangüíneo aspirado da artéria femoral e igual a 3,88ml/min, em nossas experiências; qf é a contagem da radioatividade em contagens por minuto na amostra de sangue femoral.

O cálculo da distribuição perceptual do fluxo sangüíneo renal cortical foi feito através da relação: qz/qt, onde qz é a contagem da radioatividade em contagens por minuto por grama de cada zona da córtex renal e qt é a contagem por minuto por grama das quatro zonas.

A resistência vascular renal (RVR) foi calculada pela equação: $\frac{PA}{FSR}$, onde é a pressão arterial média ao

nível das artérias renais em mmHg e FSR o fluxo sangüíneo renal total em ml/min.

O fluxo plasmático renal foi calculado pela relação: $FPR = FSR (1 - Ht)$, onde FSR é o fluxo sangüíneo renal em ml/min e Ht o hematócrito.

Em todas as amostras de sangue e urina foi dosada a creatinina pelo método do picrato alcalino, e o sódio por fotômetro de chama (Instrumental Lab. Inc. Modelo 143); o hematócrito foi medido com capilares de vidro.

A taxa de filtração glomerular foi calculada pelo clearance de creatinina usando a equação:

$$CCr = \frac{UCr \times V}{PCr}, \text{ onde UCr é a concentração}$$

urinária de creatinina; PCr a concentração plasmática de creatinina e V o volume urinário em ml/min.

A fração de excreção de sódio foi obtida pela equação:

$$FENa = \frac{Cna}{CCr} \times 100, \text{ onde Cna é o clearance de}$$

sódio calculado pela equação: $\frac{Cna = Una \times V}{PNa}$, onde

Una é a concentração urinária de sódio em mEq/l; V é o volume urinário em ml/min e PNa é a concentração plasmática de sódio em mEq/l.

Os dados obtidos foram sempre referentes ao rim esquerdo e analisados pelo teste de "t" pareado e não pareado, com nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

Na tabela I são apresentados os resultados obtidos do efeito de Nitroprussiato de sódio e de Diazóxido em animais normotensos (1º grupo). Verificamos que a infusão de nitroprussiato de sódio determinou uma queda da pressão arterial de 134 ± 5 para 89 ± 4 mmHg ($p \leq 0,001$), com aumento do fluxo sangüíneo renal de $8,90 \pm 1,84$ para $12,71 \pm 5,89$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,01$), associado a uma redução da resistência vascular renal de $0,13 \pm 0,06$ para $0,06 \pm 0,02$ mmHg/ml/min/kg de peso ($p \leq 0,05$). Estes dados indicam claramente que o nitroprussiato de sódio produz vasodilatação renal. Apesar do aumento do fluxo plasmático renal, observamos uma diminuição do clearance de creatinina de $2,17 \pm 0,35$ para $1,65 \pm 0,35$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,01$). A excreção urinária de sódio diminuiu tanto em valores absolutos (de $3,81 \pm 1,81$ para $1,92 \pm 0,96$ uEq/min/kg de peso) como em valores relativos (de $1,4 \pm 0,58$ para $0,98 \pm 0,62\%$), porém de forma não significativa estatisticamente. Estas alterações foram acompanhadas de uma redistribuição do fluxo sangüíneo renal cortical para os néfrons mais profundos. Como podemos ver na tabela II, a porcentagem da córtex (zona 1) caiu de 33 ± 3 para $28 \pm 3\%$ ($p \leq 0,05$) com aumento na zona mais profunda (zona 4) de 12 ± 2 para $15 \pm 3\%$ embora não significativa estatisticamente.

Também estão apresentados na tabela I, os dados da ação do diazóxido. Vemos que a administração desta droga em dose única endovenosa provocou uma queda da pressão arterial de 125 ± 5 para 95 ± 5 mmHg ($p \leq 0,001$), acompanhada de um aumento não significativo do fluxo renal de $8,10 \pm 1,15$ para $9,77 \pm 1,52$ ml/min/kg de peso, porém associado a uma queda da resistência vascular renal de $0,09 \pm 0,02$ para $0,06 \pm 0,01$ mmHg/ml/min/kg de peso ($p \leq 0,05$). Nestes animais o diazóxido também causou uma diminuição do clearance de creatinina de $2,15 \pm 0,25$ para $1,37 \pm 0,15$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,005$), ocorrendo também uma queda da excreção absoluta e relativa de sódio, porém não significativa estatisticamente. À semelhança do observado com o nitroprussiato de sódio, o diazóxido também redistribuiu o fluxo sangüíneo renal cortical para os néfrons mais profundos. Como mostra a tabela II, a porcentagem do fluxo sangüíneo renal diminuiu na zona 1 (mais superficial) de 29 ± 4

para $26 \pm 4\%$ ($p \leq 0,005$), aumentando na zona 4 (mais profunda) de 17 ± 2 para $20 \pm 3\%$ ($p \leq 0,01$). A tabela III resume os efeitos do nitroprussiato de sódio em animais tornados hipertensos através da infusão endovenosa de noradrenalina. Inicialmente podemos verificar que a noradrenalina em doses hipertensoras provocou uma queda do clearance de creatinina de $2,23 \pm 0,26$ para $1,45 \pm 0,26$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,05$), associada a uma redução da excreção absoluta de sódio (de $2,47 \pm 0,56$ para $0,35 \pm 0,10$ uEq/min/kg de peso, $p \leq 0,01$) e da excreção relativa deste íon (de $0,73 \pm 0,09$ para $0,16 \pm 0,04\%$, $p \leq 0,01$). O aumento do hematócrito de $41 \pm 3\%$ no período controle para $49 \pm 3\%$ após a

infusão da noradrenalina se deveu provavelmente a uma redução do volume plasmático produzido pela droga. Embora neste grupo de experiências não tenha sido medido o fluxo sanguíneo renal e sua distribuição cortical durante o período controle, podemos observar na tabela IV, que o fluxo sanguíneo renal durante a infusão de noradrenalina ($8,87 \pm 1,44$ ml/min/kg peso) não é significativamente diferente, através da análise com teste de “t” não pareado, do fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo anterior, no período controle ($8,90 \pm 1,84$ ml/min/kg de peso) mostrado na tabela II, assim como a distribuição perceptual do fluxo sanguíneo renal cortical.

TABELA I—Efeito do nitroprussiato de sódio sobre a hemodinâmica renal, filtração glomerular e excreção urinária de sódio em cães normais.

	PA mmHg	Ht %	FSR ml/min kg	RVR mmHg/ml min kg	FPR ml/min kg	C. Creat. ml/min kg	UVNa uEq/min kg	FENa %
Controle	134 ± 5	42 ± 3	8,90 $\pm 1,84$	0,13 $\pm 0,04$	5,31 $\pm 1,28$	2,17 $\pm 0,35$	3,81 $\pm 1,81$	1,41 $\pm 0,58$
Nitroprussiato de sódio	89 ± 4	43 ± 2	12,71 $\pm 5,69$	0,06 $\pm 0,02$	7,56 $\pm 1,64$	1,65 $\pm 0,35$	1,92 $\pm 0,96$	0,98 $\pm 0,62$
$p \leq$	0,001	NS	0,01	0,05	0,01	0,01	NS	NS
Controle	125 ± 5	42 ± 2	8,10 $\pm 1,15$	0,09 $\pm 0,02$	4,69 $\pm 0,63$	2,15 $\pm 0,25$	2,59 $\pm 0,79$	0,74 $\pm 0,16$
Diazóxido	95 ± 5	43 ± 2	9,77 $\pm 1,52$	0,06 $\pm 0,01$	5,46 $\pm 0,80$	1,37 $\pm 0,15$	1,37 $\pm 0,15$	0,53 $\pm 0,11$
$p \leq$	0,001	NS	NS	0,05	NS	0,01	NS	NS

PA—pressão arterial; Ht = hematócrito; FSR = fluxo sanguíneo renal; RVR = resistência vascular renal; FPR = fluxo plasmático renal; C Creat. = clearance de creatinina UVNa = excreção urinária absoluta de sódio; FENa = fração de excreção urinária de sódio; NS = não significante.

TABELA II—Efeito do nitroprussiato de sódio e do diazóxido sobre o fluxo sanguíneo renal e sua distribuição cortical de cães normais.

	FSR ml/min kg	Zona 1 %	Zona 2 %	Zona 3 %	Zona 4 %
Controle	8,90 $\pm 1,84$	33 ± 3	32 ± 1	22 ± 2	12 ± 2
Nitroprussiato de sódio	12,71 $\pm 5,69$	28 ± 3	30 ± 2	26 ± 2	15 ± 3
$p \leq$	0,01	0,05	NS	0,01	NS
Controle	8,10 $\pm 1,15$	29 ± 4	29 ± 1	24 ± 2	17 ± 2
Diazóxido	9,77 $\pm 1,52$	26 ± 4	29 ± 1	26 ± 2	20 ± 3
$p \leq$	NS	0,005	NS	NS	0,01

FSR = Fluxo sanguíneo renal; NS = não significante.

Observamos na tabela III, que quando a estes animais é associado o nitroprussiato de sódio, a pressão arterial cai de 170 ± 7 para 106 ± 7 mmHg ($p \leq 0,001$), sem alterar o fluxo sanguíneo renal de $8,87 \pm 1,44$ para $7,88 \pm 0,56$ ml/min/kg de peso, apesar de reduzir a resistência vascular renal de $0,11 \pm 0,01$ para $0,07 \pm$

$0,01$ mmHg/ml/min/kg de peso ($p \leq 0,05$). Importante observar que nestes animais, a redução da pressão arterial a níveis normais produzida pelo nitroprussiato de sódio não alterou o clearance de creatinina (de $1,45 \pm 0,26$ para $1,52 \pm 0,24$ ml/min/kg de peso); notase também que ocorreu uma maior redução da excreção absoluta de sódio (de $0,34 \pm 0,10$ para $0,10 \pm 0,03$ uEq/min/kg de peso, $p \leq 0,05$), e de sua fração de excreção (de $0,16 \pm 0,04$ para $0,05 \pm 0,02\%$, $p \leq 0,01$).

Na tabela III também observamos os resultados dos animais que ficaram hipertensos com a infusão de noradrenalina e cuja pressão arterial foi normalizada com a administração de diazóxido. Verificamos inicialmente que doses hipertensoras de noradrenalina, provocam, em relação a período controle, uma redução do clearance de creatinina de $2,37 \pm 0,24$ para $1,68 \pm 0,22$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,05$), associada a uma menor excreção absoluta de sódio (de $1,75 \pm 0,43$ para $0,68 \pm 0,15$ uEq/min/kg de peso, $p \leq 0,05$). Embora nestes experimentos também não tenha sido medido o fluxo sanguíneo renal e sua distribuição cortical durante o período controle, observamos que o fluxo sanguíneo renal durante a infusão de noradrenalina ($8,43 \pm 1,26$ ml/min/kg de peso), como mostra a tabela IV, não é significativamente diferente pelo teste de “t”

não pareado do fluxo sanguíneo renal medido nos animais controle da tabela II ($8,10 \pm 1,15$ ml/min/kg de peso), assim como a distribuição cortical deste fluxo.

Observamos na tabela III, que a injeção de Diazóxido diminuiu a pressão arterial de 167 ± 5 para 112 ± 6 mmHg ($p \leq 0,001$), com aumento do fluxo sanguíneo renal de $8,43 \pm 1,26$ para $10,40 \pm 0,05$ ml/min/kg de peso ($p \leq 0,01$), que decorreu de uma acentuada queda da resistência vascular renal de $0,13 \pm 0,02$ para $0,07 \pm 0,01$ mmHg/ml/min/kg de peso ($p \leq 0,01$). Apesar destas alterações hemodinâmicas, não foram detectadas variações do clearance de creatinina (de $1,68 \pm 0,22$ para

$1,67 \pm 0,29$ ml/min/kg de peso), nem da excreção urinária de sódio.

A tabela IV mostra que nestes animais hipertensos com a infusão de noradrenalina, os dois vasodilatadores produzem uma redistribuição do fluxo sanguíneo renal cortical para os néfrons mais profundos. O nitroprussiato de sódio diminuiu o fluxo perceptual da zona 1, de 34 ± 3 para $29 \pm 3\%$ ($p \leq 0,05$), aumentando na zona 4, de 14 ± 1 para $18 \pm 2\%$ ($p \leq 0,05$), sendo o mesmo observado com o diazóxido que diminuiu o fluxo sanguíneo perceptual da zona 1 de 27 ± 4 para $21 \pm 3\%$ ($p \leq 0,005$), aumentando na zona 4 de 18 ± 2 para $20 \pm 1\%$, ($p \leq 0,05$).

TABELA III—Efeito do nitroprussiato de sódio e diazóxido sobre a hemodinâmica renal, filtração glomerular e excreção urinária de sódio em cães hipertensos.

	PA mmHg	Ht %	FSR ml/min kg	RVR mmHg/ml min kg	FPR ml/min kg	C. Creat. ml min kg	UVNa uEq/min kg	FENa %
n = 7	131	41	—	—	—	2,33	2,47	0,73
Controle	± 8	± 3	—	—	—	$\pm 0,26$	$\pm 0,56$	$\pm 0,09$
Nora	170	49	89	0,11	4,4	1,45	0,34	0,16
	± 7	± 3	$\pm 1,4$	$\pm 0,01$	$\pm 0,7$	$\pm 0,26$	$\pm 0,10$	$\pm 0,04$
Nora + Nitro	106	46	7,9	0,07	4,2	1,52	0,10	0,05
	± 7	± 3	$\pm 0,6$	$\pm 0,01$	$\pm 0,4$	$\pm 0,24$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$
Controle x Nora	0,001	0,01	—	—	—	0,05	0,01	0,01
p ≤ Nora x Nora + Nitro	0,001	0,005	NS	0,05	NS	NS	0,05	0,01
n = 10	125	41	—	—	—	2,37	1,75	0,56
Controle	± 3	± 3	—	—	—	$\pm 0,24$	$\pm 0,43$	$\pm 0,14$
Nora	67	51	8,4	0,13	3,9	1,68	0,68	0,33
	± 5	± 3	$\pm 1,3$	$\pm 0,02$	$\pm 0,6$	$\pm 0,22$	$\pm 0,15$	$\pm 0,07$
Nora + Diazóxido	112	54	10,4	0,07	4,9	1,67	1,23	0,58
	± 6	± 3	$\pm 1,7$	$\pm 0,01$	$\pm 0,8$	$\pm 0,29$	$\pm 0,65$	$\pm 0,37$
Controle x Nora	0,001	0,001	—	—	—	0,05	0,05	NS
p ≤ Nora x Nora + Diazóxido	0,001	0,01	0,05	0,01	NS	NS	NS	NS

Nora = Noradrenalina; Nitro = Nitroprussiato de sódio; PA = pressão arterial; Ht = hematócrito; FSR = fluxo sanguíneo renal; RVR = resistência vascular renal; FPR = fluxo plasmático renal;

C. Creat. = clearance de creatinina; UVNa = excreção urinária de sódio; FENa = fração de excreção urinária de sódio; NS = não significante.

TABELA IV—Efeito do nitroprussiato de sódio e diazóxido sobre o fluxo sanguíneo renal e sua distribuição cortical de cães hipertensos.

	FSR ml/min kg	Zona 1 %	Zona 2 %	Zona 3 %	Zona 4 %
Nora	8,87	34	31	21	14
	$\pm 1,44$	± 3	± 1	± 1	± 1
Nora + Nitro	7,88	29	29	24	18
	$\pm 0,56$	± 3	± 1	± 1	± 2
p ≤	NS	0,05	NS	0,01	0,05
Nora	8,43	27	32	24	18
	$\pm 1,26$	± 4	± 2	± 1	± 2
Nora + Diazóxido	10,0	21	33	26	20
	$\pm 1,67$	± 3	± 2	± 1	± 1
p ≤	0,05	0,005	NS	0,05	0,05

Nora = Noradrenalina; Nitro = Nitroprussiato de sódio; FSR = Fluxo sanguíneo renal; NS = Não significante.

DISCUSSÃO

O diazóxido e o nitroprussiato de sódio são dois agentes hipotensores utilizados nas emergências hipertensivas, por seu intenso efeito vasodilatador periférico²⁻³. Um hipotensor ideal seria aquele que reduzisse a resistência vascular periférica, sem alterar o débito cardíaco e que aumentasse o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O Diazóxido tem a propriedade de aumentar a frequência cardíaca e o débito cardíaco, enquanto que o nitroprussiato apenas aumenta a frequência cardíaca sem alterar o débito³.

O nitroprussiato de sódio tem sido usado não somente em crises hipertensivas, como também em infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e hipotensão controlada durante ato operatório¹⁻², pouco sabendo dos efeitos sobre a hemodinâmica glomerular nes-

tas situações em que a função renal aparentemente é normal.

Pelos dados observados no presente trabalho, nota-se que o nitroprussiato de sódio, quando administrado em cães normotensos, provocou queda da pressão arterial sistêmica, com redução da taxa de filtração glomerular, estimada pelo clearance de creatinina, com aumento do fluxo sanguíneo renal, medido pela técnica de microesferas radioativas e diminuição intensa da resistência vascular renal. Esta queda da taxa de filtração glomerular com aumento do fluxo sanguíneo renal, pode ser interpretada como uma diminuição da resistência vascular tanto ao nível de arteríolas aferente como da eferente. Esta ação sobre a hemodinâmica glomerular é semelhante a observada com outras drogas vasodilatadoras, como bradicinina, papaverina, prostaglandina E2, acetilcolina e histamina¹⁹⁻²⁶.

Observa-se também, neste nosso estudo hemodinâmico, que ocorreu redistribuição do fluxo cortical para as zonas mais profundas do córtex, não relacionando-se com a excreção urinária de sódio, que não se alterou significante estatisticamente.

O diazóxido tem sido investigado quanto a sua ação hemodinâmica sistêmica e renal¹¹⁻¹⁷. Entretanto, os métodos de estudo podem ser criticados, pois em muitos deles a administração é feita em forma diluída, que rapidamente é inativada, devido ao poder de se ligar a proteínas plasmáticas²⁶. Em muitos trabalhos, a avaliação do fluxo sanguíneo renal é feita através do clearance e extração do ácido paramino-hipúrico (PAH), metodologia criticada, pois o Diazóxido sabidamente interfere competitivamente com a secreção proximal desta substância¹². Tanto é verdade, que quando é administrada diretamente em artéria renal provoca aumento do fluxo sanguíneo e da excreção urinária de sódio^{12,14,15}, ao contrário quando por via endovenosa¹³⁻¹⁶.

Nossos dados mostram que o diazóxido, quando administrado em cães normotensos, provocou queda da pressão arterial sistêmica, com redução da taxa de filtração glomerular e aumento do fluxo sanguíneo renal por diminuição significativa da resistência vascular renal. Usando-se raciocínio semelhante ao grupo de animais que recebeu Nitroprussiato de sódio, pode-se sugerir que a ação vasodilatadora do Diazóxido foi tanto em arteríola pré-glomerular como pós-glomerular, explicando, portanto, um aumento do FSR com queda da filtração glomerular. Em relação a esta diminuição da taxa de filtração glomerular, sugeriu-se, em trabalho experimental realizado em cães anestesiados, que fosse devido a capacidade do diazóxido de estimular a liberação (aguda) pelo sistema nervoso central do Hormônio anti-diurético¹⁶, provocando, por ação deste, uma redução na filtração glomerular por néfron por diminuir o coeficiente de permeabilidade de ultrafiltração (Kf)²⁷.

Os nossos resultados mostram que o diazóxido também promoveu uma redistribuição do fluxo cortical

renal para as zonas mais internas da córtex, sem alterar significante estatisticamente a excreção urinária de sódio.

Nos animais em que foi induzida hipertensão arterial por infusão endovenosa de noradrenalina, a administração de Nitroprussiato de sódio e Diazóxido promoveu queda da pressão arterial sistêmica, com manutenção da taxa de filtração glomerular. Este dado é de suma importância, visto que a noradrenalina, à semelhança da angiotensina²⁸⁻³², provoca, quando administrada em doses pressóricas, um aumento da resistência pós-glomerular, maior que arteríola pré-glomerular, com aumento da pressão hidrostática do capilar glomerular, entretanto produz queda da filtração glomerular pois, diminui o coeficiente de ultrafiltração (Kf). Se os dois vasodilatadores não alteraram a filtração glomerular nestes animais hipertensos, pelo menos preveniram a queda deste, como o observado no grupo de cães normotensos. Ambas as drogas diminuíram a resistência vascular renal, apesar de que somente com o diazóxido houve aumento do fluxo sanguíneo renal. Houve igualmente redistribuição do fluxo cortical para as zonas mais profundas da córtex após a administração dos dois hipotensores. Esta redistribuição não teve relação com a excreção urinária de sódio, pois enquanto que o nitroprussiato diminuiu a excreção absoluta e fracional deste íon, o diazóxido não a alterou de modo significante estatisticamente.

Apesar de alguns autores procurarem mostrar uma relação entre distribuição do fluxo sanguíneo e excreção urinária de sódio, e que o aumento do fluxo pelos néfrons e vasos justamedulares determinam um aumento da natriurese, os nossos dados apresentados neste trabalho mostram uma tendência a aumento da reabsorção tubular de sódio com administração de nitroprussiato e diazóxido, apesar do aumento do fluxo sanguíneo pelos néfrons justamedulares. Este achado está de acordo com pesquisas recentes que sugerem ser ocasional e dependente de outros fatores, a relação entre distribuição de fluxo renal cortical e excreção de sódio.

Em resumo, este trabalho mostra que o nitroprussiato e o diazóxido tem efeitos semelhantes sobre a hemodinâmica renal e filtração glomerular. Ambos reduzem a pressão arterial e a resistência periférica, sem diminuir o fluxo sanguíneo renal, podendo até aumentá-lo, não ocorrendo uma diminuição do fluxo sanguíneo renal em decorrência de uma maior vasodilatação sistêmica.

Apesar desta vasodilatação renal, a filtração glomerular cai quando a pressão arterial é reduzida em animais normais, este efeito deve ser lembrado, por exemplo, quando o Nitroprussiato de sódio é usado para hipotensão controlada durante um ato operatório. Entretanto, em situações de estresse, com liberação adrenérgica, como ocorre no infarto do miocárdio, pode-se empregar estes vasodilatadores sem que ocorra prejuízo da filtração glomerular.

SUMMARY

The renal effects of sodium nitroprusside and diazoxide were evaluated by clearance and radioactive microspheres studies in two groups of dogs. One group was studied at spontaneous arterial pressures (normotensive dogs) and in the other group the arterial pressure was raised by intravenous noradrenaline infusion (hypertensive dogs). Hypotensive doses of nitroprusside produced renal vasodilation in normal dogs, followed by an increase in renal blood flow and a decrease in creatinine clearance. A single IV dose of diazoxide (5 mg/kg BW), administered to normotensive animals, reduced arterial pressure and renal vascular resistance, increased renal blood flow and decreased creatinine clearance. During nitroprusside infusion to hypertensive dogs, arterial pressure and renal vascular resistance fell while the creatinine clearance was not altered (from 1.45 ± 0.20 to 1.57 ± 0.24 ml/min/kg BW). The administration of diazoxide to hypertensive dogs also reduced renal vascular resistance and did not change creatinine clearance (from 1.62 ± 0.02 to 1.67 ± 0.29 ml/min/kg Bw). Both drugs produced in normal and hypertensive animals redistribution of cortical renal blood flow to juxtamedullary nephrons unrelated to urinary sodium excretion. These results suggest that nitroprusside and diazoxide are renal vasodilators that reduce glomerular filtration rate in normal dogs, but did not change filtration when administered to animals previously treated with noradrenaline.

REFERÊNCIAS

- Hammond, J. J.—Sodium nitroprusside today: a review of its clinical application and a discussion of problems associated with its use. *Texas Med.*, 74: 65, 1978.
- Cohn, N. J.; Burke, L. P.—Nitroprusside. *Ann Int*, 91: 752, 1979.
- Koch-Weser, J.—Diazoxide. *N. Engl. J. Med.*, 294, 1271, 1976.
- Page, J. H.—Corcoran, A. C.; Dustan, H. P.; Koppányi, T.—Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. *Circulation*, 11: 188, 1955.
- Morad, F.—Cyclic Guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J. Clin. Invest.*, 78: 1, 1986.
- Kreye, V. A. W.; Baron, G. D.; Suth, J. B.—Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology*, 288: 381, 1975.
- Bennia, R.; Siqueira, E.; Brunner, E. A.—Sodium nitroprusside — induced hypotension: effect on renal function. *Anesth Analg.*, 57: 521, 1978.
- Bastron, R. D.; Kaboyanides, G. L.—Effect of sodium nitroprusside on function in the isolated and intact kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181: 244, 1972.
- Bazshaw, R. L.; Cox, R. H.; Campbell, K. B.—Sodium nitroprusside and regional arterial hemodynamics in the dog. *Br J Anaesth.* 49: 735, 1977.
- Pagani, M.; Vatner, S. F.; Braunwald, E.—Hemodynamic effects of intravenous sodium nitroprusside in the conscious dog. *Circulation*, 54: 144, 1978.
- Wilson, W. R.; Okum, R.—The acute hemodynamic effects of diazoxide in man. *Circulation*, 28: 89, 1963.
- Greene Jr., J. A.—Effects of diazoxide on renal function in the dog. *Soc. Exp. Biol. Med.*, 125: 375, 1967.
- Johnson, B. F.—Diazoxide and renal function in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12: 815, 1971.
- Chysant, S. G.; Lavender, A. R.—Direct renal hemodynamic effects of two vasodilators: diazoxide and acetylcholine. *Arch. Int. Pharmacodynamics*, 217: 44, 1975.
- Fine, L. G.; Weber, H.—Effect of diazoxide on renal handling of sodium in the rat. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 49: 277, 1975.
- Duchin, K. L.; Peterson, L. N.; Burke, T. J.—The effect of diazoxide on renal hemodynamics and renal water excretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207: 243, 1978.
- Nielsen, P. E.; Krosggaard, A.; Hilden, T.—Emergency treatment severe hypertension evaluated in a randomized study. *Acta Med. Scand.*, 208: 473, 1980.
- Katz, M. A.; Blantz, R. C.; Rector Jr., F. C.; Seldin, D. W.—Measurement of intrarenal blood flow. I—Analysis of microsphere method. *Am. J. Physiol.*, 220: 1903, 1971.
- Deen, W. M.; Robertson, C. R.; Brenner, B. M.—Glomerular ultrafiltration. *Fed. Proc.*, 33: 14, 1974.
- Baylis, C.; Deen, W. M.; Myers, B. D.; Brenner, B. M.—Effects of some vasodilators on transcapillary fluid exchange in the renal cortex. *Am. J. Physiol.*, 230: 1148, 1976.
- Ichikawa, I.; Brenner, B. M.—Mechanism of action of histamine and histamine antagonists of the glomerular microcirculation in the rat. *Circ. Res.*, 45: 737, 1979.
- Miller Jr., E. D.; Delawey, T. J.—Blood flow alteration induced by saralasin or sodium nitroprusside in rats. *Anesthesiology*, 54: 199, 1981.
- Fan, F. C.; Kim, S.; Chen, R. Y. Z.; Schuesse, G. B.; Chien, S.—Effects of sodium nitroprusside on systemic and regional hemodynamics and oxygen utilization in the dog. *Anesthesiology*, 53: 113, 1980.
- Schor, N.; Ichikawa, I.; Brenner, B. M.—Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int.*, 20: 442, 1981.
- Thomas, C. L.; Bell, P. D.; Navar, L. G.—Influences of bradykinin and papaverine on renal and glomerular hemodynamics in dogs. *Renal Physiol.*, 5: 197, 1982.
- Sellers, E. M.; Koch Weser, J.—Influence of intravenous injection rate on protein binding and vascular activity of diazoxide. *Am. NY Acad. Sci.*, 226: 319, 1973.
- Ichikawa, I.; Brenner, B. M.—Effects on ADH and cAMP on the ultrafiltration coefficient (Kf). *Proc. Ann. Soc. Nephrol.*, 9: 100, 1976.
- Myers, B. D.; Deen, W. M.; Brenner, B. M.—Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ. Res.*, 37: 101, 1975.
- Ichikawa, I.; Brenner, B. M.—Glomerular actions of angiotensin II. *Am. J. Med.*, 76: 43, 1984.
- Imbs, J. L.; Schimidt, M.; Giesen, E. M.; Schwartz, J.—Effect of captopril on intrarenal blood flow. *Am. J. Med.*, 76: 53, 1984.
- Edwards, R. M.—Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.*, 244: 526, 1983.
- Ichikawa, I.; Miele, J. F.; Brenner, B. M.—Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int.*, 16: 137, 1979.