

## EFEITOS DA DOPAMINA E DA DOBUTAMINA SOBRE A FUNÇÃO RENAL DE RATOS NORMAIS

ANTONINO S. ROCHA\*, ZULNA F. DA SILVA\*, SILVIA B. CAMPOS\*\*, LUIZ FERNANDO ONUCHIC\*\*\*

*Os efeitos da dopamina e da dobutamina sobre a função renal foram estudados em ratos normais. Tais drogas, primariamente desenvolvidas com finalidade inotrópica positiva, foram infundidas por via endovenosa nas doses respectivas de 50 mg/kg/min e 10 m/lg/min. A dopamina não alterou a pressão arterial média dos animais, enquanto a dobutamina se relacionou a uma discreta queda da mesma (de  $111 \pm 3$  para  $93 \pm 4$  mmHg). Ambas as drogas não alteraram significativamente a taxa de filtração glomerular, avaliada pelo clearance de inulina. As duas drogas determinaram um aumento do fluxo urinário (de  $0,070 \pm 0,002$  para  $0,101 \pm 0,05$  ml/min para a dopamina e de  $0,085 \pm 0,005$  para  $0,099 \pm 0,006$  ml/min para a dobutamina), acompanhado de uma redução da relação (Inulina)<sub>urinária</sub> (Inulina)<sub>plasmática</sub> bem mais intensa para a dopamina (de  $19,0 \pm 3,6$  para  $12,6 \pm 2,4$ ) que para a*

*dobutamina (de  $12,5 \pm 2,4$  para  $10,4 \pm 0,7$ ). A dopamina foi capaz de elevar significativamente a natriurese (de  $0,736 \pm 0,324$  para  $1,130 \pm 0,330$  mEq/min) e a caliurese (de  $1,69 \pm 0,21$  para  $2,63 \pm 0,47$  mEq/min), enquanto a dobutamina não as alterou de forma importante. Os resultados nos levam às seguintes conclusões: a) a dopamina constitui-se numa potente droga natriurética e caliurética em ratos, mesmo em doses insuficientes para alterar a taxa de filtração glomerular, o que não se observa para a dobutamina; 2) a dopamina mostrou-se uma droga capaz de elevar o fluxo urinário em ratos, mesmo na presença de taxa de filtração glomerular e pressão arterial média inalterada; 3) a dobutamina também mostrou-se capaz de elevar o fluxo urinário sem aumentar a taxa de filtração glomerular.*

Arq. Bras. Cardiol. 51/3: 211-216—Setembro 1988

A dopamina, uma droga desenvolvida com finalidade inotrópica, tem sido usada nas últimas décadas com o objetivo de aumentar os débitos cardíaco e/ou urinário de pacientes com comprometimento hemodinâmico<sup>1-4</sup>. Vários modelos experimentais e humanos foram desenvolvidos com a finalidade de estudar os efeitos renais da dopamina e de individualizar suas contribuições para o aumento da diurese observada. Tais modelos procuram caracterizar os efeitos da dopamina a nível cardíaco<sup>1,3-5</sup>, vascular periférico<sup>5,6-8</sup>, vascular intra-renal<sup>9-13</sup>, glomerular e tubular<sup>14,15</sup>, embora em grande parte deles a individualização dos defeitos seja difícil de se estabelecer. Embora se admita a ação da dopamina em todos estes níveis, elas variam quantitativa e qualitativamente com a dose administrada. Tal fato induz à noção da existência de vários sistemas de receptores mediados pela dopamina, entre eles os sítios pós-sinápticos (receptores DA<sub>1</sub>), os sítios pré-sinápticos (receptores DA<sub>2</sub>) e os receptores a

e b adrenérgicos<sup>16</sup>. O uso da dopamina, com a ativação de múltiplos receptores, torna o estudo do mecanismo responsável pela diurese e natriurese laborioso e complexo. O estudo da circulação renal e da função renal de agonistas e antagonistas específicos destes sistemas de receptores permitiu maior compreensão das ações da dopamina<sup>17,18</sup>. O uso de diferentes modelos animais, que destacam certos efeitos da dopamina em relação a outros dependendo da espécie estudada e das doses utilizadas, também vieram auxiliar na compreensão dos efeitos da dopamina administrada por via oxógena<sup>11,13</sup>.

A dobutamina, por sua vez, também constitui-se numa droga surgida da pesquisa por drogas com efeito inotrópico, embora seja uma droga mais recente. Apesar do efeito inotrópico predominante<sup>19</sup>, a dopamina possui uma ação vasoconstritora a-adrenérgica e vasodilatadora, b-adrenérgica a nível periférico. Esses efeitos são dose-dependentes. Ela tem sido usada nes-

Trabalho realizado no Laboratório de Pesquisa Básica do Departamento de Clínica Médica, pertencente aos Laboratórios de Investigação Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

\* Professor responsável pela Disciplina Geral/propedêutica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP.

\*\* Biomédica dos Laboratórios de Investigação Médica do HC/FMUSP.

\*\*\* Médico do Serviço de Clínica Geral/propedêutica do HC/FMUSP.

Arq. Bras. Cardiol. 51/3: 211-216—Setembro 1988

tes últimos anos em situações de instabilidade hemo-dinâmica, períodos onde se observa aumentos da diurese e da taxa de filtração glomerular (TFG)<sup>5,20</sup>. Experimentos realizados em cães demonstraram um aumento significativo do fluxo sanguíneo renal (FSR) quando a dose de infusão atinge 10 mg/kg/min<sup>21</sup>. Embora se admita que tais alterações se devam à melhora hemodinâmica determinada pela droga, não se conhece integralmente a influência da dobutamina sobre a função renal dos diferentes animais e no homem.

Desta forma, a proposta deste trabalho foi estudada em ratos os efeitos da dopamina e da dobutamina sobre a função renal, caracterizando a filtração glomerular e a função tubular, bem como estabelecer comparações funcionais entre as duas drogas e entre seus efeitos observados em ratos e em seres humanos, avaliações estas capazes de contribuir na caracterização e na compreensão dos mecanismos de ação da dopamina e da dobutamina a nível renal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 14 ratos machos Wistar, pesando entre 150 e 250 g, anestesiados com tionembutal na dose de 50 mg/kg de peso por via intraperitoneal. Em seguida procedeu-se à cateterização da traquéia com cateter de polietileno PE240, para manutenção das condições ventilatórias. Na seqüência foram cateterizadas com cateter de polietileno PE60 a artéria carótida, para monitorização da pressão arterial média (PAM) e para coletas de sangue e as veias jugulares, sendo uma para infusão do “priming” de inulina (100 ml/kg) e, a seguir, solução de inulina e manitol a 10% em velocidade constante de 0,1 ml/min, através de bomba de infusão tipo Harvard modelo 975, para determinação da TFG. A outra veia foi usada para manutenção da volemia do rato e para a infusão contínua de dopamina ou dobutamina durante os períodos experimentais, através da bomba de infusão tipo Harvard—modelo 940, na velocidade de 0,04 ml/min. A bexiga foi também cateterizada com cateteres de polietileno para a coleta de urina. Os ratos foram aquecidos e mantidos numa temperatura constante de 37°C, monitorizada por controlador de temperatura YSI modelo 73A.

Sete ratos foram incluídos no estudo referente à dopamina. Os animais foram observados por um período controle, após o qual foram feitas coletas de sangue e urina e por períodos experimentais, quando se iniciou a infusão endovenosa de dopamina (RevivanLaboratório Zambon) na dose de 50 mg/kg/min. Após 10 minutos da infusão se iniciaram as coletas de urina referentes a 2 ou 3 períodos experimentais e se coletou uma amostra de sangue. Tais animais foram igualmente observados por um período controle, seguido da coleta de sangue e urina e por períodos experimentais, quando se iniciou a administração endovenosa de dobutamina (Dobutrex-Laboratório Lilly) na dose de 10 mg/kg/min. Também após 10 minutos de infusão se iniciou a coleta de urina e se coletou sangue.

Nas amostras de sangue e urina foi dosada a concentração de inulina pelo método colorimétrico do reagente de Antrona e nas amostras de urina também foram dosadas as concentrações de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> pelo fotômetro de chama IL-modelo 143 (Instrumentation Laboratory Incorporation). A partir dessas dosagens foram obtidos o clearance de inulina ( $(\text{Inulina})_{\text{urinária}} \cdot \text{fluxo urinário} / (\text{Inulina})_{\text{plasmática}}$ ), a carga excretada de Na<sup>+</sup> ( $(\text{Na}^+)_{\text{urinária}} \cdot \text{fluxo urinário}$ ) e a carga excretada de K<sup>+</sup> ( $(\text{K}^+)_{\text{urinária}} \cdot \text{fluxo urinário}$ ). As análises estatísticas foram feitas aplicando-se o teste t Student pareado e não pareado. O mínimo de significância considerado foi  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Os estudos realizados em animais em condições controle e durante a infusão de dopamina (DOPA) mostram que a administração da DOPA na dose de 50 mg/kg/min não altera significativamente a PAM dos ratos ( $\text{PAM}_{\text{controle}} = 118 \pm 5$  mmHg,  $\text{PAM}_{\text{DOPA}} = 114 \pm 7$  mmHg; não significante). Os estudos relativos às ações da dobutamina (DOBU), por sua vez, demonstram que a mesma, na dose de 10 mg/kg/min, se relaciona inclusive a uma pequena queda da PAM ( $\text{PAM}_{\text{controle}} = 111 \pm 3$  mmHg,  $\text{PAM}_{\text{DOBU}} = 93 \pm 4$  mmHg;  $p < 0,02$ ). Os resultados mencionados encontram-se na tabela I.

A análise conjunta de ambos os grupos de experimentos, mencionada na figura 1, nos mostra que a DOPA constitui-se numa droga capaz de aumentar de forma importante o fluxo urinário (FU) nos ratos estudados ( $\text{FU}_{\text{controle}} = 0,070 \pm 0,002$  ml/min,  $\text{FU}_{\text{DOPA}} = 0,0101 \pm 0,005$  ml/min;  $p < 0,001$ ); o mesmo se observa para a DOBU ( $\text{FU}_{\text{controle}} = 0,085 \pm 0,005$  ml/min,  $\text{FU}_{\text{DOBU}} = 0,099 \pm 0,006$  ml/min;  $p < 0,05$ ). Entretanto, os resultados da figura 2 nos evidenciam que apenas a DOPA é capaz de aumentar a carga excretada de Na<sup>+</sup> ( $U_{\text{Na}}V$ ) durante a infusão, caracterizando um efeito natriurético intenso ( $U_{\text{Na}}V_{\text{controle}} = 0,736 \pm 0,324$  mEq/min,  $U_{\text{Na}}V_{\text{DOPA}} = 1,130 \pm 0,330$  mEq/min,  $p < 0,05$ ), efeito não observado para a DOBU ( $U_{\text{Na}}V_{\text{DOPA}} = 0,729 \pm 0,267$  mEq/min,  $U_{\text{Na}}V_{\text{DOBU}} = 0,596 \pm 0,279$  mEq/min, não significante). Os resultados encontrados na tabela I também caracterizam um aumento significativo da carga excretada de K<sup>+</sup> ( $U_{\text{K}}V$ ) com a infusão da DOPA, definindo uma ação calurética ( $U_{\text{K}}V_{\text{controle}} = 1,69 \pm 0,21$  mEq/min,  $U_{\text{K}}V_{\text{DOPA}} = 2,63 \pm 0,47$  mEq/min;  $p < 0,05$ ) a qual não se observa para a DOBU ( $U_{\text{K}}V_{\text{controle}} = 2,37 \pm 0,31$  mEq/min,  $U_{\text{K}}V_{\text{DOBU}} = 2,05 \pm 0,49$  mEq/min; não significante).

A tabela I nos demonstra ainda que a DOPA é incapaz de aumentar significativamente a TFG nas doses utilizadas em ratos hemodinamicamente estáveis, tendo a avaliação sido feita através do clearance de inulina (CIn)  $\text{CIn}_{\text{controle}} = 0,62 \pm 0,10$  ml/min.100g,  $\text{CIn}_{\text{DOPA}} = 0,59 \pm 0,10$  ml/min.100g; não significante) ADOBU, por sua vez, também se mostrou uma droga ineficaz quanto à elevação da TFG ( $\text{CIn}_{\text{controle}} = 0,44 \pm 0,04$  ml/min.100g,  $\text{CIn}_{\text{DOBU}} = 0,46 \pm 0,05$  ml/min.

100g; não significante). Observamos, finalmente, que a DOPA determina uma redução da relação  $(\text{Inulina})_{\text{urinária}} / (\text{Inulina})_{\text{plasmática}} \cdot \text{U/P}_{\text{inulina}} = 0,19 \pm 3,6$ ,  $\text{U/P}_{\text{inulina-DOPA}} = 12,6 \pm 2,4$ ;  $p < 0,01$ ), enquanto a DOBU,

embora também tenha se acompanhado de uma tendência à diminuição da  $\text{U/P}_{\text{inulina}}$ , apresenta um efeito sensivelmente menor que a DOPA ( $\text{U/P}_{\text{inulina-DOBU}} = 10,4 \pm 0,7$ ;  $P < 0,10$ ).

**TABELA I**—Efeitos da dopamina e da dobutamina sobre a pressão arterial média, excreção de  $\text{K}^+$ , taxa de filtração glomerular e  $\text{U/Pi}_{\text{inulina}}$  em ratos normais.

	PAM mmHg	Carga excretada de $\text{K}^+$ $\mu\text{Eq}/\text{min}$	CIn ml/min. 100g	$\text{U/Pi}_{\text{inulina}}$
Controle n = 7	118 $\pm$ 5	1,69 $\pm$ 0,21	0,62 $\pm$ 0,10	19,0 $\pm$ 3,6
Dopamina	114 $\pm$ 7	2,63 $\pm$ 0,47	0,59 $\pm$ 0,10	12,6 $\pm$ 2,4
p <	NS	0,05	NS	0,01
Controle n = 7	111 $\pm$ 3	2,37 $\pm$ 0,31	0,44 $\pm$ 0,04	12,5 $\pm$ 1,4
Dobutamina	93 $\pm$ 4	2,05 $\pm$ 0,49	0,46 $\pm$ 0,05	10,4 $\pm$ 0,07
p <	0,02	NS	NS	0,10

NS: não significante

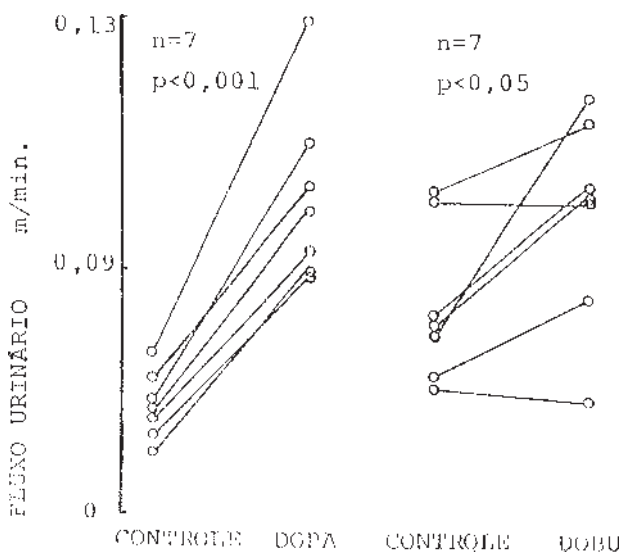


Fig. 1—Efeitos da dopamina (DOPA) e da dobutamina (DOBU) sobre o fluxo urinário em ratos normais.

### DISCUSSÃO

Os resultados relativos à TFG, obtidos nos ratos através do CIn, demonstraram que a DOPA, na dose de 50 mg/kg/min, e a DOBU, na dose de 10 mg/kg/min, foram incapazes de elevar significativamente a TFG, mantendo-a em níveis próximos à condição controle. Elghozi e col<sup>22</sup> e D'Orio e col<sup>23</sup> relatam que no ser humano a dopamina em doses baixas é capaz de elevar a TFG por uma vasodilatação direta a nível renal. Estudos dos efeitos de diferentes doses de DOPA sobre a circulação renal foram feitos por Steinhäuser e col<sup>24</sup> através da observação direta visual por microcâmaras introduzidas pela pelve renal em preparações de rins hidronefróticos desenvolvidas em ratos. Nestes estudos o autor demonstra que as dilatações das artérias arqueadas, interlobulares e da arteríola aferente são dependentes da concentração local de dopamina e que as arteríolas eferentes também se

dilatam em resposta à DOPA, mas que tal efeito é menor que o induzido nos vasos pré-glomerulares. Ainda dentro deste estudo, o autor observa que doses elevadas

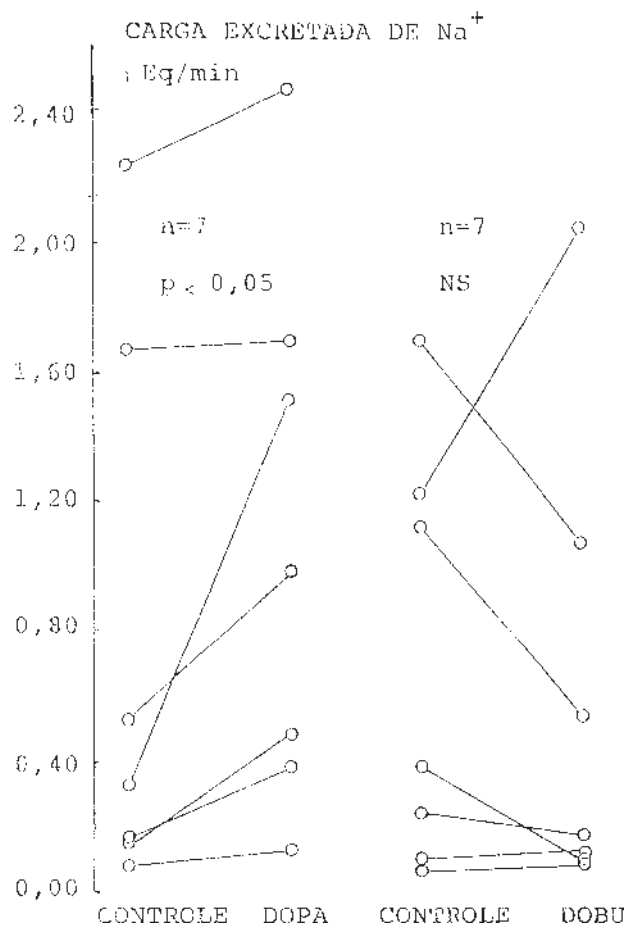


Fig. 2—Efeitos da dopamina (DOPA) e da dobutamina (DOBU) sobre a excreção de  $\text{Na}^+$  em ratos normais.

de DOPA provocam efeitos vasculares renais variáveis, porém com tendência à contração a nível das artérias

arqueadas e interlobulares e das arteríolas aferentes e eferentes. O efeito vasodilatador da DOPA parece ser mediado por interações com receptores dopaminérgicos, enquanto sua influência constritora observada com altas doses deva ser mediada por receptores adrenérgicos  $\alpha$  e  $\beta$ . O efeito vascular renal final da DOPA parece, portanto, depender do balanço de estímulos dilatador e constritor mediados por múltiplos receptores<sup>25,26</sup>.

A não alteração da TFG observada em nossos ratos com DOBU na dose de 10 mg/kg/min juntamente com os dados da literatura<sup>27,31</sup> nos leva a propor 3 mecanismos para explicar tal efeito: 1) a vasopressina e/ou angiotensina II não se elevaram significativamente ou as mesmas se elevaram em doses insuficientes para se determinar o efeito da contração mesangial; ou 2) a liberação de vasopressina e/ou angiotensina II aumentou e determinou a redução do coeficiente de ultrafiltração, porém esta situação se associou a um aumento de PFG, determinado por uma vasodilatação da arteríola aferente e/ou vasoconstricção da artéria eferente<sup>32</sup>, ou 3) ocorreu uma redução do coeficiente de ultrafiltração devido ao aumento dos níveis de vasopressina e/ou angiotensina II, porém a esta situação se associou um aumento do FSR secundário a um aumento do DC determinado pelo efeito inotrópico da DOBU, embora a PAM tenha se reduzido nos ratos submetidos à infusão da DOBU.

O efeito natriurético da DOPA verificado nos ratos estudados, comprovado pelo aumento da  $U_{Na}V$ , são resultados compatíveis com os observados em seres humanos<sup>1,2</sup> e em cães<sup>26</sup> e, parece ser determinado por estimulação de receptores específicos renais que alteram a hemodinâmica renal e a função tubular<sup>25,33-35</sup>.

O aumento do FU verificado nos ratos submetidos à infusão de DOPA são resultados também observados em cães<sup>26</sup>, onde a infusão de 7,5 mg/kg/min induz um aumento significativo na diurese, com redução da osmolaridade urinária. Este efeito não se estabelece por ação direta da DOPA na liberação de vasopressina ou por interferência da mesma com a ação periférica da vasopressina. Kudo e Rocha<sup>36</sup> mostraram através de microperfusão "in vitro" realizada no ducto coletor papilar de ratos que a DOPA aumenta a permeabilidade à água na ausência do hormônio anti-diurético. O fato de nossos ratos não terem apresentado elevação de TFG com a DOPA e de terem apresentado uma redução da  $U/P_{inulina}$  durante a infusão nos sugere que o aumento do FU induzido pela DOPA deve ser consequência fundamental da excreção de solutos, embora variações da distribuição do FSR, capazes de determinar um aumento do fluxo sanguíneo medular, possam levar a uma redução de reabsorção de solutos e água pela alça de Henle, passando a contribuir neste efeito<sup>9,37,38</sup>.

Observamos durante a infusão da DOBU nos ratos um aumento do FU, o qual se acompanhou de uma discreta redução da  $U/P_{inulina}$ . Tais resultados construíram com os dados obtidos por Westman<sup>27</sup> em humanos,

quando observou durante a administração da DOBU na dose de 10 mg/kg/min em indivíduos hemodinamicamente estáveis, uma redução considerável da diurese, acompanhada de uma queda de relação  $clearance_{H_2O}/C_{In}$ . Tais alterações parecem ter ocorrido devido à liberação aumentada de vasopressina determinada por estimulação  $\beta$ -adrenérgica da DOBU. O fato de não termos observado este efeito nos ratos estudados fortalece a hipótese de que nestes animais provavelmente não houve um aumento significativo nos níveis de vasopressina seguindo-se à infusão da DOBU. A verificação de um aumento do FU nos ratos seguindo-se à infusão da DOBU, na presença de uma TFG praticamente inalterada, de uma redução da  $U/P_{inulina}$  e de uma  $U_{Na}V$  também praticamente inalterada, nos sugere que nos ratos a DOBU não só aumenta a liberação de vasopressina, como pode estar agindo a nível tubular diminuindo a reabsorção de água, via uma ação direta em-receptor tubular, através de uma atenuação de ação tubular da vasopressina ou ainda alterando substancialmente a distribuição do FSR. Os resultados concernentes à  $U_{Na}V$ , que se mostraram inalterados na presença e na ausência da infusão de DOBU, são compatíveis com os dados mencionados por vários autores<sup>27</sup>, que confirmam a ausência de ação direta da DOBU a nível tubular, no tocante à reabsorção de  $Na^+$ .

O aumento da  $U_KV$  determinado pela DOPA em nossos ratos sugere uma ação direta da droga a nível tubular, capaz de determinar a caliurese, talvez através de receptores localizados na pars recta que mediam a secreção de  $K^+$  ou de receptores localizados adiante do túbulo proximal, conforme menciona Pelayo e col<sup>25</sup>. Observamos nos ratos estudados com DOBU que a  $U_KV$  não se alterou de forma importante com a infusão da droga, dados que contrastam com os resultados obtidos em humanos, nas doses de 5 a 10 mg/kg/min<sup>27</sup> onde se evidenciou uma nítida redução da  $U_KV$ . Poderíamos supor uma ação,  $\beta$ -agonista da DOBU a nível do túbulo distal como o mecanismo responsável pela anti-caliurese encontrada em seres humanos, ação não observada durante a infusão em ratos.

Durante a infusão de DOPA nos ratos, a PAM se manteve praticamente inalterada. A DOPA pode determinar tanto uma redução como uma elevação da PAM em indivíduos previamente estáveis hemodinamicamente, dependendo das doses em que é infundida. A queda da PAM parece resultar da estimulação de receptores dopaminérgicos pré e pós-sinápticos, enquanto a elevação da PAM se deve aos efeitos  $\alpha$  e  $\beta$  estimulantes da dopamina<sup>22</sup>. A manutenção da PAM em níveis estáveis sugere que a dose usada nos ratos de 50 mg/kg/min constitui-se numa dose capaz de estimular simultaneamente os receptores pré e pós-sinápticos, bem como os receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, determinando estímulos hipo e hipertensivos de intensidades próximas, não alterando significativamente



te a PAM. A discreta redução da PAM observada nos ratos durante a infusão de DOBU confirma os resultados obtidos em seres humanos<sup>27</sup>. O fenômeno evidenciado é, provavelmente, comum, seguindo-se de uma elevação da PA sistólica secundária ao aumento do DC e de uma redução da PA diastólica por redução reflexa do tônus vascular ou por efeito agonista b-adrenérgico que induz a uma vasodilatação periférica. O efeito final de tais alterações, observado em animais previamente estáveis hemodinamicamente como os estudados, se traduz por uma redução leve da PAM, embora acompanhada de um estado de maior débito cardíaco devido a uma importante redução da resistência vascular sistêmica.

Em resumo, os resultados obtidos neste trabalho levam às seguintes conclusões: 1) a dopamina mostrou-se uma potente droga natriurética e calurética em ratos, mesmo em doses insuficientes para alterar a taxa de filtração glomerular, caracterizando uma independência entre os efeitos renais vasculares e tubulares da dopamina. A dobutamina, por sua vez, mostrou-se em ratos uma droga sem ação natriurética ou calurética, conforme se observa em seres humanos; 2) a dopamina mostrou-se uma droga capaz de elevar o fluxo urinário em ratos, mesmo na presença de taxa de filtração glomerular e pressão arterial média inalteradas, demonstrando um efeito da dopamina a nível tubular. A dobutamina também mostrou-se uma droga capaz de elevar o fluxo urinário sem aumentar a taxa de filtração glomerular em ratos, efeito não presente em humanos; 3) os efeitos renais vasculares e tubulares da dopamina variam amplamente em função da espécie animal estudada, da dose de droga infundida, do estado prévio hemodinâmico e da função renal.

## SUMMARY

*The effects of dopamine and dobutamine upon renal function were studied in normal rats. These drugs, initially developed as positive inotropic agents, were infused intravenously in respective doses of 50 mg/kg/min and 10 mg/kg/min. Dopamine did not alter mean arterial pressure of these animals, while dobutamine was related with a minor reduction (from  $111 \pm$  to  $93 \pm 4$  mmHg). Both drugs did not significantly alter glomerular filtration rate, evaluated by inulin clearance. These two drugs determined an increase in urinary flux (from  $0.070 \pm 0.002$  to  $0.101 \pm 0.005$  ml/min for dopamine and from  $0.075 \pm 0.005$  to  $0.099 \pm 0.006$  ml/min for dobutamine, followed by a reduction of the relation  $(\text{inulin})_{\text{urinary}} / (\text{inulin})_{\text{plasmatic}}$ , much higher for dopamine (from  $19.0 \pm 3.6$  to  $12.6 \pm 2.4$ ) than for dobutamine (from  $12.5 \pm 2.4$  to  $10.4 \pm 0.7$ ). Dopamine was able to increase significantly natriuresis (from  $0.736 \pm 0.324$  to  $1.130 \pm 0.330$  mEq/min) and kaliuresis (from  $1.69 \pm 0.21$  to  $2.63 \pm 0.47$  mEq/min), while dobutamine did not alter them importantly. The results led to the following conclusions: 1) dopamine showed to be a potent natriuretic and*

*caliuretic drug in rats, even in insufficient doses to alter glomerular filtration rate, which was not observed with dobutamine; 2) dopamine showed to be a drug able to increase urinary flux in rats, even in the presence of unaltered glomerular filtration rate and mean arterial pressure; e) dobutamine showed also to be able to increase urinary flux without increasing glomerular filtration rate.*

## REFERÊNCIAS

- Goldberg LI—Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical application. *Pharmacol Rev.* 24: 1,1972.
- Goldberg LI, McDonald RH, Zimmerman AM—Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 269: 1060,1963.
- Loeb HS, Ostrenga JP, Gaul W, Witt J, Freeman G, Scanlon P, Gunnar RM—Beneficial effects of dopamine combined with intravenous nitroglycerin on hemodynamics in patients with severe left ventricular failure. *Circulation*, 68: 813, 1983.
- Maskin CS, Kugler J, Sonnenblick EH, LeJemtel TH—Acute inotropic stimulation with dopamine in severe congestive heart failure: beneficial hemodynamic effect at rest but not during maximal exercise. *Am J Cardiol*, 52: 1028,1983.
- Leier C, Haban P, Huss P, Busch C, Lewis R—Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation*, 58: 466,1978.
- Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lommitz E, Cagin N, Levitt B—Dose-related hemodynamic and renal effect of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J*, 87: 550,1974.
- Goldberg LI, Volkman PH, Kohli JD—A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 18: 57,1978.
- Lokhandwala MF, Barret RJ—Cardiovascular dopamine receptors: physiological, pharmacological, and therapeutic implications. *J Autonom Pharmacol*, 2: 189,1982.
- Adam WR, Danks JA, Golan G—Aldosterone and dopamine receptors in the kidney: sites for pharmacologic manipulation of renal function. *Kidney Int*, 18: 623, 1980.
- Breckenridge A, Orme M, Dollery CT—The effect of dopamine on renal blood flow in man. *Eur Pharmacol*, 3: 131, 1971.
- Chapman BJ, Horn NM, Robertson MG—Dopamine induced vasodilation in the rat kidney (abstract). *J Physiol*, 275: 24P, 1978.
- Hilberman M, Maseda J, Stinson EB, Derby CC, Spencer RJ, Miller DC, Oyer PE, Myers BD—The diuretic properties of dopamine in patients following open heart operation. *Anesthesiology*, 61: 489, 1984.
- McNay JL, McDonald RH, Goldberg LI—Direct renal vasodilation produced by dopamine in the dog. *Circ Res*, 16: 510, 1965.
- Baggio C, Ferrari F—DPI, a supposed selective agonist of inhibitory dopamine receptor, strongly increases rat diuresis through—adrenergic receptor activation. *Life Sci*, 28: 1449,1981.
- Kaneda Y—Further evidence for a dopamine receptor in straight portions of rabbit proximal tubule (abstract). *Kidney Int*, 21: 277, 1982.
- Kebabian JW, Calne DB—Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277: 93,1979.
- Frederickson ED, Bradley T, Goldeberg LI—Blockade or renal effects of dopamine in the dog by DA, antagonist SCH 23390. *Am J Physiol*, 249: F236, 1985.
- Yeh BH, McNay JL, Goldberg LI—Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilation by haloperidol: evidence for a specific dopamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 168: 303, 1969.
- Plachetka J—Clinical pharmacology of dobutamine. *J Cardiovasc Med*, 6: 75,1981.
- Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R, Rubler S—Hemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure. *Br Heart J*, 37: 629,1975.
- Furuya Y, Fukunchi A, Ohe Y, Tanaka S, Nagara M, Fujita M—Effects of vasoactive drugs on renal circulation. *Masui*, 6: 570, 1 1979.

22. Elghozi JL, Earnhardt JT, Meyer R—Dopamine: Vascular and Renal Effect and Alterations in Hypertension. Year Book Medical Publishers Inc. 1985. p. 135.
  23. D'Orio V, Allaf D, Juchmès J, Marcelle R—The use of low doses of dopamine in intensive care medicine. *Arch Int Physiol Biochim*, 92: S11, 1984.
  24. Steinhausen M, Weis S, Fleming J, Dussel R, Parekh N—Responses of in vivo renal microvessels to dopamine. *Kidney Int*, 30: 361, 1986.
  25. Pelayo JC, Fildes RD, Eisner GM, Jose PA—Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. *Am J Physiol*, 245: F247, 1983.
  26. Cadnapaphornchai P, Taher SM, McDonald FD—Mechanism of dopamine-induced diuresis in the dog. *Am J Physiol*, 232: F524, 1977.
  27. Westman L, Jarnberg P—Effects of dobutamine on renal function in normal man. *Acta Anaesthesiol Scand*, 30: 72, 1986.
  28. Ichikawa I, Brenner BM—Evidence for glomerular actions of ADH and dibutyril cyclic AMP in the rat. *Am J Physiol*, 233: F102, 1977.
  29. Lehr D, Mallow J, Krukowski M—Copious drinking and simultaneous inhibition of urine flow elicited by beta-adrenergic stimulation and contrary effect of alfa-adrenergic stimulation. *J Pharmol Exp Ther*, 158: 150, 1967.
  30. Schrier RW, Liebermann R, Ufferman R—Mechanism of antidiuretic effect of beta-adrenergic stimulation. *J Clin Invest*, 51: 97, 1972.
  31. Reid IA, Schrier RW, Earley LE—An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation of the release of renin. *J Clin Invest*, 51: 1861, 1972.
  32. Forster RP, Maes JP—Effects of experimental neurogenic hypertension on renal blood flow and glomerular filtration rate in intact denervated kidneys of unanesthetized rabbits with adrenal glands demedullated. *Am J Physiol*, 150: 534, 1947.
  33. Bello-Reuss E, Higashi Y, Kaneda Y—Dopamine decreases fluid reabsorption in straight portions of rabbit proximal tubule. *Am J Physiol*, 242: F634, 1982.
  34. Aperia A, Bertorello A, Seri I—Dopamine causes inhibition of Na<sup>+</sup>—K<sup>+</sup> ATPase activity in rat proximal convoluted tubule segments. *Am J Physiol*, 252: F39, 1987.
  35. Casson IF, Lee MR, Brownjohn AM, Parsons FM, Davison AM, Will EJ, Clayden AD—Failure of renal dopamine response to salt loading in chronic renal disease. *Br Med J*, 286: 503, 1983.
  36. Kudo LH, Rocha AS—Effect of catecholamines and blocking agents on H<sub>2</sub>O and urea transport of rat papillary collecting duct (abstract). Apresentado no IX Congresso Internacional de Nefrologia, Los Angeles, junho/1984. Publicado nos anais do Congresso na página 420-A.
  37. McKenna TJ, Island DP, Nicholson WE—Dopamine inhibits angiotensin-stimulated aldosterone biosynthesis in bovine adrenal cells *J Clin Invest*, 64: 287, 1979.
  38. Goldberg LI, Jsih YY, Resnekov L—Newer catecholamines for treatment of heart failure in the shock: an update on dopamine and a first look at dobutamine. *Prog Cardiovasc Dis*, 19: 327, 1977.
-