

Efeitos da Dopamina em Doses Dopaminérgicas Sobre a Circulação Pulmonar de Cães em Normóxia e Hipóxia

Fernando Gomes de Araújo, Hélio Romaldini, Miguel Bogossian, José Eduardo Afonso, César Uehara
São Paulo, SP

Objetivo - Estudar se a dopamina, em doses dopaminérgicas (1,5 e 4mg/kg/min), tem algum efeito no mecanismo de vasoconstrição hipóxica pulmonar e se, nestas doses, a droga tem alguma ação sobre variáveis hemodinâmicas sistêmicas e pulmonares bem como sobre a troca gasosa pulmonar.

Métodos - Dezessete cães mestiços saudáveis, anestesiados e curarizados, sob ventilação mecânica, foram submetidos a duas diferentes misturas gasosas: ar ambiente ($F_1O_2=0,2093$ - 10 cães) e mistura hipóxica ($F_1O_2=0,125$ - 7 cães). Dopamina foi infundida em ambos grupos durante 15min, em 2 doses: 1,5 e 4,0µg/kg/min, separadas por um período de 30min.

Resultados - Variações hemodinâmicas e de trocas gasosas pulmonares significativas encontradas nos grupos normóxia e hipóxia, à infusão de dopamina a 1,5 e 4,0µg/Km/min.

Variável	Normóxia			Hipóxia			
	Fase Basal	(1,5)	(4,0)	Basal	(1,5)	(4,0)	
PaO ₂	mmHg	80,9	78,3	79,1	44,8	43,4	42,7
P(A-a)O ₂	mmHg	12,9	16,7	15,4	3,6	5,3	6,2
PaP ²	mmHg	21,6	20,1	21,5	24,7	25,7	23,3
RVP	din.s.cm ⁻⁵	211	242	198	256	296	261
Pcap	mmHg	8,7	7,5	8,8	10,9	10	10,8
IC	l/min/m ²	6,5	6,2	7,2	6,3	6,1	6,2

*(p=0,005)

Conclusão - Dopamina nas doses usadas não teve ação sobre a circulação pulmonar e mecanismo de vasoconstrição hipóxica pulmonar; a troca gasosa pulmonar não foi afetada pela dopamina em ambas doses, durante normóxia e hipóxia; não se encontrou, neste estudo, evidência para presença de receptores dopaminérgicos.

Palavras-chave: dopamina, circulação pulmonar, vasoconstrição-hipóxica pulmonar

Effects of Dopamine in Dopaminergic Doses on the Pulmonary Circulation of Dogs During Normoxia and Hypoxia

Purpose - To study if dopamine in dopaminergic doses (1.5 and 4.0/mg/kg/min) had some effect on the pulmonary vasoconstriction mechanism, and if in those doses the drug had some action on systemic and pulmonary hemodynamic variables, as well as in the pulmonary gas exchange.

Methods - Seventeen normal mongrel dogs, anesthetized and paralyzed under mechanical ventilation were submitted to two different gas mixtures: room air ($F_1O_2=0.2093$ - 10 dogs) and hypoxic mixture ($F_1O_2=0.125$ - 7 dogs). Dopamine was infused in both groups during 15min in the two doses 1.5 and 4.0/µg/kg/min, separated by a period of 30min.

Results - Pulmonary hemodynamics and gas exchange variables after infusion of dopamine at 1.5 and 4.0/µg/kg/min in dogs in normoxia and hypoxia.

Variables	Normoxia			Hypoxia			
	Baseline	(1,5)	(4,0)	Baseline	(1,5)	(4,0)	
PaO ₂	mmHg	80,9	78,3	79,1	44,8	43,4	42,7
P(A-a)O ₂	mmHg	12,9	16,7	15,4	3,6	5,3	6,2
PaP ²	mmHg	21,6	20,1	21,5	24,7	25,7	23,3
RVP	din.s.cm ⁻⁵	211	242	198	256	296	261
Pcap	mmHg	8,7	7,5	8,8	10,9	10	10,8
IC	l/min/m ²	6,5	6,2	7,2	6,3	6,1	6,2

*(p=0,005)

Conclusion - Dopamine in the used doses had no action on the pulmonary circulation and on the hypoxic pulmonary vasoconstriction mechanism; pulmonary gas exchange was not affected by dopamine in both doses during normoxia and hypoxia; in the experimental model there was no evidence of dopaminergic receptors in the pulmonary vessels.

Key-words: dopamine, pulmonary circulation, pulmonary hypoxic vasoconstriction

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 3), 233-236,1995

Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

Correspondência: Fernando Gomes de Araújo - EPM

Disciplina Pneumologia - Rua Botucatu, 740 3º - CEP 04023-062- São Paulo, SP

Recebido para publicação em 15/8/94

Aceito em 10/4/95

Uma grande variedade de fatores (substâncias endógenas, gases sanguíneos e íons orgânicos) é capaz de alterar a condição de repouso da circulação pulmonar, seja diretamente, ou seja agindo como intermediária de mecanismos mais complexos, como o é a vasoconstrição hipóxica pulmonar, descoberta em 1946, por von Euler

e Lijestrang¹. Até o presente, não se sabe precisar com certeza, se a hipóxia alveolar aguda ou crônica aumenta o tônus vascular pulmonar por ação direta, via mediador químico humoral (catecolaminas, gases sanguíneos, histamina, serotonina, prostaglandina, SRS-A, cálcio, etc) ou de um conjunto destas substâncias que, ao se intermodularem, iriam determinar o tônus vascular pulmonar propriamente dito.

Doenças pulmonares agudas e crônicas, através da hipóxia alveolar que provocam, podem desencadear o mecanismo de vasoconstricção hipóxica pulmonar, podendo levar a hipertensão pulmonar, contribuindo para o agravamento dessas situações clínicas. Drogas vasoativas e com intensa frequência, a dopamina em doses ditas dopaminérgicas (por causarem efeitos sistêmicos pouco pronunciados), são empregadas nestes pacientes e em terapia intensiva geral^{2,3}.

Mc Donald e col⁴ e Mc Nay e col⁵ descreveram pela primeira vez injeção de dopamina, em doses de 0,75 a 6µg/kg/min dentro da artéria renal, causando reduções da resistência vascular renal, dose-relacionadas. Eble⁶ confirmou este achado, encontrando vasodilatação em leitos vasculares mesentéricos superior e celíaco. Goldberg^{7,8}, em extensa revisão sobre os efeitos cardiovasculares e renais da dopamina, não suspeita da existência de receptores dopaminérgicos na circulação pulmonar.

Diante do exposto, este estudo pretende verificar, empregando hipóxia alveolar aguda em pulmões de cães, se dopamina em dose de 1,5 e 4,0µg/kg/min apresenta algum efeito sobre o mecanismo de vasoconstricção hipóxica pulmonar e sobre as trocas gasosas pulmonares, tentando encontrar evidências para presença de receptores dopaminérgicos na circulação pulmonar com seu emprego, não estudadas pela literatura com esta finalidade.

Métodos

Foram estudados 17 cães mestiços, do sexo masculino, distribuídos em 2 grupos de acordo com a fração inspirada de oxigênio a que foram submetidos. O 1º grupo (n=10), denominado normóxia, com peso médio de 19,6kg, foi ventilado com ar ambiente ($F_{I}O_2=0,2093$) durante todo o decorrer do experimento, contando com 5 fases: basal, dopamina a 1,5µg/kg/min, intermediária (int) - sem droga, dopamina a 4,0µg/kg/min e final - sem droga. O 2º grupo (n=7), denominado hipóxia, com peso médio de 15,8kg, ventilado com ar ambiente e logo após, estabelecidas as condições basais de estabilidade, passou-se a ventilá-lo com uma mistura gasosa hipóxica ($F_{I}O_2=0,125$) até o fim do experimento, seguindo-se o mesmo cronograma do grupo normóxia.

Protocolo experimental - tempo (min): 15, 30, 15, 30, sacrifício; normóxia - preparo: basal - 1,5 (int), 4,0 final; hipóxia - preparo basal 1,5 (int), 4,0 final. Os cães foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 20µg/kg de peso por via endovenosa e colocados na

canaleta de Claude-Bernard, em decúbito dorsal. A seguir foram intubados com cânula orotraqueal de Rusch e ventilados com ar comprimido ($F_{I}O_2=0,2093$), através de um respirador a pressão (Bird Mark 7). Durante todo o experimento os cães foram mantidos paralisados com brometo de pancurônio na dose de 0,5mg/kg de peso. Foram então realizadas dissecações arterial e venosa para administração de líquidos, drogas e passagem do cateter de Swan-Ganz para registro de pressões no fisiógrafo (Funbec 4-1PD).

Resultados

Em ambos grupos, a infusão endovenosa de dopamina a 1,5µg/kg/min não provocou maiores alterações nos parâmetros hemodinâmicos de índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), resistência vascular sistêmica (RVS), pressão arterial sistêmica (PaS), pressão arterial média pulmonar (PaP) e resistência vascular pulmonar (RVP). Foram observadas, no entanto, alterações no grupo normóxia com a infusão de dopamina na dose de 4,0µg/kg/min, caracterizadas por aumentos significantes da pressão arterial sistêmica em relação aos períodos basal e 1,5µg/kg/min, sendo que não ocorreram variações na RVS, Pcap, PaP e RVP. O IC teve tendência a aumentar em relação ao basal e 1,5, embora de forma não-significante.

Em hipóxia a 4,0µg/kg/min, não houve variação significativa do IS e nem alteração no IC, PaS, RVS, Pcap, PaP e RVP. Porém, o IS aumentou significativamente em normóxia e hipóxia a 4,0mg/kg/min em relação ao período 1,5µg/kg/min e a frequência cardíaca (FC) decresceu de 1,5 para 4,0µg/kg/min. A pressão atrial direita (PAD) mostrou-se menor durante 1,5µg/kg/min (tab. I).

Em relação às trocas gasosas, dopamina, em ambas as doses, não causou melhora ou piora da PaO_2 , nem da diferença alvéolo arterial de oxigênio, nem da relação PaO_2/PAO_2 , presumindo-se não ter ocorrido alterações sobre as trocas gasosas pulmonares. Somente o índice de transporte de oxigênio sistêmico (ITO_2S) e o conteúdo arterial de oxigênio aumentaram significativamente durante a infusão da dose de 4,0µg/kg/min, quando comparados a 1,5 e basal no grupo normóxia (tab. II).

Discussão

Dopamina vem sendo empregada há aproximadamente 30 anos, no suporte de pacientes com falência circulatória, por suas ações inotrópicas positivas e vasoconstritoras, havendo controvérsias quanto a seus efeitos circulatórios pulmonares⁹, em doses e b-adrenérgicas, nas quais a maioria dos trabalhos publicados se desenvolveram. Mentzer e col¹⁰ empregaram dopamina a 20µg/kg/min e isoproterenol a 0,2µg/kg/min em cães anestesiados, encontrando um aumento de 50% na RVP em resposta à infusão de dopamina em

Tabela I - Variações hemodinâmicas encontradas nos grupos normóxia e hipóxia, à infusão de dopamina a 1,5 e 4,0 µg/kg/min

Variáveis		Normóxia			Hipóxia		
		Fase basal	(1,5)	(4,0)	Basal	(1,5)	(4,0)
IC	l/min/m ²	6,5	6,2	7,2	6,3	6,1	6,2
IS	ml/b/m ²	48	43	58*	46	42	50*
PaS	mmHg	157	158	174*	166	165	169
RVS	din.s.cm ⁻⁵	2477	2478	2627	3120	3094	3278
PaP	mmHg	21,6	20,1	21,5	24,7	25,7	23,3
RVP	din.s.cm ⁻⁵	211	242	198	256	296	261
Pcap	mmHg	8,7	7,5	8,8	10,9	10	10,8
PAD	mmHg	3,6	2,6	3,8	7,0	6,3	7,1
FC	bpm	140	146	131	137	149	121*

IC - índice cardíaco; IS - índice sistólico; PaS - pressão arterial sistêmica; RVS - resistência vascular sistêmica; PaP - pressão arterial média pulmonar; RVP - resistência valvar pulmonar; Pcap - pressão capilar pulmonar; PAD - pressão átrio direito; FC - frequência cardíaca; * (p<0,005 e ≤5%); PaS^{4,0}>1,5^{basal}; IS^{4,0}>1,5; FC^{4,0}<1,5

Tabela II - Variações sobre os parâmetros de trocas gasosas produzidas nos grupos normóxia e hipóxia, pela dopamina nas doses de 1,5 e 4,0 µg/kg/min

Variáveis		Normóxia			Hipóxia		
		Fase basal	(1,5)	(4,0)	Basal	(1,5)	(4,0)
PaO ₂	mmHg	80,9	78,3	79,1	44,8	43,4	42,7
PaCO ₂	mmHg	33,2	34,3	36,1	36,8	36,1	35,0
CaO ₂	vol%	12,4	13,8	15,9*	10,2	11,3	11,5
CvO ₂	vol%	10,2	11,2	13,7	7,7	8,8	8,3
C(a-v)O ₂	vol%	2,2	2,6	2,5	2,5	2,5	3,3
P(A-a)O ₂	mmHg	12,9	16,7	15,4	3,6	5,3	6,2
PaO ₂ /PAO ₂	0,86	0,82	0,84	0,92	0,89	0,88	
VEM ² /VC ²		0,39	0,37	0,37	0,45	0,41	0,44
ITO S	ml/min/m ²	801	846	1191*	639	708	694
SaO ₂	%	93,2	92,1	91,0	66,5	65	62,6
SvO ₂	%	73,1	73,9	76,8	49,7	48,1	43,1
VO ₂	l/min.10 ⁻³	119	130	153	105	99	156

PaO - pressão arterial O₂; PaCO - pressão arterial CO₂; CaCO₂ - conteúdo arterial O₂; CvO₂ - conteúdo venoso O₂; C(a-v)O₂ - diferença artério venosa O₂; P(A-a)O₂ - diferença alvéolo-arterial O₂; VEM²/VC² - ITO S - índice transporte O₂; SaO₂ - saturação arterial O₂; SvO₂ - saturação venosa O₂; VO₂ - consumo O₂; * (p<0,005 e ≤5%); ITO S^{4,0}>1,5^{basal}; CaO₂^{4,0}>basal

normóxia, e de 19% de aumento à infusão em hipóxia unilateral. Isoproterenol aboliu a resposta pressora à hipóxia. Por esses resultados, concluíram que a dopamina, em cães, na dose usada é um vasoconstrictor pulmonar, e que o isoproterenol é um vasodilatador pulmonar.

COLOCAR TABELAS - 2

Furman e col¹¹, em estudos em pulmões isolados de porcos em hipóxia e normóxia, com o uso de dopamina nas doses de 2, 4, 10 e 20 µg/kg/min encontraram aumento da PaP somente na dose de 20 µg/kg/min, em normóxia. Light e col¹² em cães com edema unila-

teral, encontraram aumento significativo da PaP com dose de 5 µg/kg/min de dopamina, indicando ação vasoconstrictora pulmonar da droga. Harrison e col¹³ encontraram resposta pressora pulmonar com doses de 25 a 30 µg/kg/min e não com doses de 8 a 15 µg/kg/min, também não obtendo alterações significantes da RVP com todas doses empregadas. Estes efeitos pressores da dopamina no pulmão são mediados por receptores 1 e 2 - adrenérgicos pós-juncionais, como demonstrados por Shebuski e col¹⁴, por injeção de dose de 21,1±6,2 µg/kg, dentro da artéria pulmonar de cães.

Nestes cães, não foram evidenciadas alterações da PaP, nem da RVP, em ambas doses, tanto em normóxia quanto em hipóxia. Assim, conclui-se não ter havido interferência da droga no mecanismo de vasoconstricção-hipóxia pulmonar, onde um efeito vasodilatador deveria ser esperado, caso houvesse receptores dopaminérgicos na circulação pulmonar a exemplo do que ocorre nas circulações renal e mesentérica, descobertos por Goldberg⁵. Em normóxia, houve tendência à elevações do IC e IS na dose de 4,0 µg/kg/min. No grupo hipóxia, na mesma dose, houve aumento significativa do IS, enquanto o IC não se alterou nas duas doses empregadas. A RVS manteve-se inalterada sob ambas doses nos grupos estudados, concordando com a literatura para estas doses de dopamina^{4,12,15}. Por estes resultados, do presente trabalho e da literatura, poder-se-ia inferir que a dopamina em doses dopaminérgicas não tenha tido ação sobre avasculatura sistêmica. Porém, como nestas doses ocorre vasodilatação renal e mesentérica, acredita-se que algum efeito vasoconstrictor periférico deva ocorrer, contribuindo para a manutenção da RVS (tab. I).

Não se encontrou na literatura, estudo a respeito dos efeitos de pequenas doses de dopamina (dopaminérgicas) referentes a trocas gasosas. A ação de um agente inotrópico positivo, como a dopamina ou o isoproterenol sobre a circulação pulmonar, pode resultar e uma piora acentuada na PaO₂¹⁶⁻¹⁸, podendo ser explicada por aumento do consumo tecidual de oxigênio com piora da PvO₂; abertura de vasos anastomóticos fechados, ou distensão do raio vascular pulmonar total, por aumento de pressão na artéria pulmonar, com aumentos do *shunt* ou "efeito shunt" pulmonares¹⁹⁻²¹; ou por desigualdade da relação V_A/Q decorrentes de alterações no débito cardíaco; ou por ação vasoconstrictora ou vasodilatadora pulmonar, ou por inibição do mecanismo de vasoconstricção-hipóxia pulmonar²² (tab. II). Nestes cães, nem a PaO₂, nem a diferença alvéolo-arterial de oxigênio [P(A-a)O₂] alteraram-se significativamente em ambos grupos nas doses empregadas, levando-se a concluir que a dopamina não causou alteração do mecanismo de vasoconstricção hipóxia pulmonar. A pressão venosa O₂ (PvO₂) em ambos grupos e doses estudadas não apresentou alterações significantes, apesar das discretas alterações hemodinâmicas sistêmicas produzidas na dose

de 4,0µg/kg/min. Outros parâmetros como a pressão arterial CO_2 (PaCO_2), conteúdo venoso O_2 (CvO_2), diferença arterial venosa O_2 [C(av)O_2] e consumo O_2 (VO_2) mantiveram-se estáveis. Segal e col²³, empregando baixas doses de dopamina (2µg/kg/min), em modelo porcino de choque, não obtiveram efeito protetor contra isquemia intestinal e, pelo contrário, a droga acentuou a isquemia por piorar a extração de oxigênio.

O ITO_2S apresentou aumento significativo em normóxia a 4,0µg/kg/min, em virtude do aumento significativo do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e do aumento do IC, embora não-significante. Como o conteúdo venoso de oxigênio (CvO_2) teve tendência a aumentar e não houve variação significativa de PaO_2 e PvO_2 , somente a hemoconcentração pôde justificar, nestes cães, o aumento de CaO_2 e CvO_2 . A hemoglobina elevou-se de 9,4g% no período basal para 12,6g% na fase de 4,0µg/kg/min, o que corrobora esta análise (tab. II).

A relação VEM/VC não se alterou em ambas doses e regimes de F_1O_2 , o que era esperado, pois não houve variação significativa da RVP e da PaCO_2 , sendo que a ventilação pulmonar era mantida controlada, portanto, constante.

Baseados nos resultados observados no presente modelo experimental, em cães com pulmões normais, conclui-se que: a dopamina em doses de 1,5 a 4,0µg/kg/min não demonstrou efeito vasoativo sobre a circulação pulmonar; por não se ter conseguido vasodilatação pulmonar com dopamina nestas doses, não foi possível obter evidência para presença de receptores dopaminérgicos na circulação pulmonar; dopamina, nas doses empregadas não causou alteração do mecanismo de vasconstrição-hipóxica pulmonar; os efeitos hemodinâmicos encontrados deveram-se às alterações dos parâmetros de desempenho cardíaco, principalmente do IS na dose de 4µg/kg/min em hipóxia; as trocas gasosas pulmonares não foram afetadas pelo uso de dopamina em dose de 1,5 e 4,0µg/kg/min em normóxia e hipóxia.

Agradecimentos

Aos Drs Neil Ferreira Novo e Iara Giuliano, pela análise estatística e ao Laboratório Central do Hospital São Paulo pela realização dos exames laboratoriais.

Referências

1. vom Euler US, Lijstrand G - Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1964;12: 301-20.
2. Aulner M - Pharmacologic strategies for treating respiratory failure. *Chest* 1990; 97(suppl 3): 98S-103S.
3. Mattar JA - Catecolaminas e suporte hemodinâmico. *Rev Bras Terap Intens* 1989; 1: 61-4.
4. Mc Donald RH Jr, Goldberg LI, Mc Nay JL - Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration and renal plasma flow. *J Clin Invest* 1964; 43:116-24.
5. Mc Nay JL, Mc Donald RH Jr, Goldberg LI - Comparative effects of dopamine on renal and femoral blood flows. *Pharmacologist* 1963; 5: 269.
6. Eble JN - A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. *Pharmacol Exp Ther* 1964;145: 64-70.
7. Goldberg LI - Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24:1-29.
8. Goldberg LI - Dopamine: receptors and clinical application. *Clin Physiol Biochem* 1985; 3: 120-5.
9. Lejeune P, Naeije R, Leeman M, Melot C, Deloof T, Delcroix M - Effects of dopamine and dobutamine on hypoxic and hyperoxic pulmonary vascular tone in dogs. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 29-35.
10. Mentzer RM, Alegre CA, Nalam SP - The effects of dopamine and isoproterenol on pulmonary circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71: 807-14.
11. Furman WR, Summer WR, Kennedy TP, Sylvester JT - Comparison of the effects of dobutamine, dopamine and isoproterenol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the pig. *Crit Care Med* 1982;10: 371-4.
12. Light RB, Ali J, Brcen P, Wood LD - The pulmonary vascular effects of dopamine and isoproterenol in unilobar edema in dogs. *J Surg Res* 1988; 44: 26-35.
13. Harrison DC, Pirages S, Robison SC, Wintroub BC - The pulmonary and circulatory response to dopamine. *Br J Pharmacol* 1969; 37: 618-26.
14. Shebuski RJ, Fujita T, Ruffolo RR - Interaction of dopamine and the (-) - enantiomer of dobutamine with and b-adrenergic receptors in the pulmonary circulation of dog. *Pharmacology* 1987; 34: 201-12.
15. Horwitz D, Fox SM, Goldberg LI - Effects of dopamine in man. *Circ Res* 1962; 10: 237-43.
16. Fordham RMM, Resnekov L - Arterial hypoxaemia - a side effect of intravenous isoprenaline used after cardiac surgery. *Thorax* 1968; 23: 19-23.
17. Mulroy MF, Farley HB - Effect of dopamine in intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in acute pulmonary failure. *Am Rev Resp Dis* 1977;115: 143.
18. Rabin M, Lemaire F, Reginier B, Teisseire B - Influence of intrapulmonary shunting induced by dopamine. *Proc R Soc Med* 1977; 1(suppl 2): 70-1.
19. Rennotte MT, Reynaert M, Clerbaux TH et al - Effects of two inotropic drugs, dopamine and dobutamine, on pulmonary gas exchange in artificially ventilated patients. *Intens Care Med* 1989;15: 160-5.
20. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR - Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 1979; 46: 315-21.
21. Prewitt RM, Wood LDH - Effect of sodium nitroprusside on cardiovascular function and pulmonary shunt in canine oleic acid pulmonary edema. *Anesthesiology* 1981; 55: 537-41.
22. Hughes JMB - Lung gas tensions and active regulation of ventilation-perfusion ratios in health and disease. *Br J Dis Chest* 1975; 69: 153-70.
23. Segal JM, Phang PT, Walley KR - Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1159-64.