

Efeitos da Efedrina sobre as Funções Cardiovascular e Renal de Cães sob Anestesia com Pentobarbital Sódico*

Effects of Ephedrine on Cardiovascular and Renal Function of Dogs Anesthetized with Sodium Pentobarbital

Rosa Beatriz Amorim¹; José Reinaldo Cerqueira Braz TSA²; Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA²; Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA²; Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA³

RESUMO

Amorim RB, Braz JRC, Castiglia YMM, Vianna PTG, Módolo NSP - Efeitos da Efedrina sobre as Funções Cardiovascular e Renal de Cães sob Anestesia com Pentobarbital Sódico

Justificativa e Objetivos - Com a perspectiva criada por algumas pesquisas de ações diferenciadas da efedrina sobre a função renal, dependendo da dose utilizada, e considerando-se as controvérsias ainda existentes a respeito dos seus efeitos sobre a função renal, esta pesquisa experimental tem como objetivo verificar se doses diferentes de efedrina determinam efeitos hemodinâmicos e renais diferenciados.

Método - Em 32 cães anestesiados com pentobarbital sódico (PS), submetidos a preparação cirúrgica, cateterismo, monitorização, expansão do volume do fluido extracelular e respiração controlada, foi estudada a hemodinâmica cardiovascular e renal e a função renal. Os cães foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: G controle (n = 8), com os cães permanecendo apenas sob o efeito do PS, G ef. 2 µg (n = 8), G ef. 10 µg (n = 8) e G ef. 100 µg (n = 8), com os cães recebendo efedrina nas doses respectivas de 2, 10 e 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Os atributos cardiovasculares e renais foram estudados em 5 momentos: controle (M1 e M2), durante a infusão de efedrina (M3 e M4) e após a suspensão da infusão de efedrina (M5).

Resultados - Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos atributos estudados. Em G ef. 2 µg houve aumento significativo de frequência cardíaca, fluxo sanguíneo aórtico, débito urinário e excreção fracionária de sódio. Em G ef. 10 µg houve aumento apenas da frequência cardíaca e fração de filtração, enquanto em G ef. 100 µg ocorreu aumento de frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão venosa central, fluxo sanguíneo aórtico e hematócrito; por outro lado, ocorreu diminuição dos fluxos plasmático e sanguíneo renais e aumento da resistência vascular renal.

Conclusões - A efedrina, dependendo da dose utilizada, apresenta ações hemodinâmicas e renais diferenciadas.

UNITERMOS - ANIMAL: cão; DROGAS: efedrina; HIPNÓTICOS: pentobarbital; RIM: função

SUMMARY

Amorim RB, Braz JRC, Castiglia YMM, Vianna PTG, Módolo NSP - Effects of Ephedrine on Cardiovascular and Renal Function of Dogs Anesthetized with Sodium Pentobarbital

Background and Objectives - Some studies have shown differentiated dose-dependent effects of ephedrine on cardiovascular and renal functions. This study aimed at verifying whether different ephedrine doses determine differentiated hemodynamic and renal effects.

Methods - Cardiovascular and renal hemodynamics and renal function were evaluated in 32 dogs anesthetized with sodium pentobarbital (SP) for surgical preparation, catheterization, extracellular fluid volume expansion and mechanical ventilation. Dogs were randomly distributed in four groups: G control (n = 8), in which dogs remained only under the effect of SP; G ephedrine 2 µg (n = 8); G ephedrine 10 µg (n = 8); and G ephedrine 100 µg (n = 8), in which dogs received 2, 10, and 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹ ephedrine, respectively. Cardiovascular and renal parameters were studied at control (M1 and M2), during ephedrine infusion (M3 and M4) and after ephedrine infusion withdrawal (M5).

Results - There were no significant differences among groups. There has been a significant increase in heart rate, aortic blood flow, urinary output and fractional sodium excretion in G ephedrine 2 µg. There has been a significant increase in heart rate and filtration fraction in G ephedrine 10 µg while in G ephedrine 100 µg there has been a significant increase in heart rate, mean blood pressure, aortic blood flow, central venous pressure, renal vascular resistance and hematocrit, and a significant decrease in renal plasma and blood flow.

Conclusions - Our study has shown that ephedrine has differentiated dose-dependent hemodynamic and renal effects.

KEY WORDS - ANIMAL: dog; DRUGS: ephedrine; HYPNOTICS: pentobarbital; KIDNEY: function

* Recebido do (Received from) Laboratório Experimental do CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), UNESP. Trabalho apresentado como Dissertação de Mestrado no Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da FMB - UNESP

1. Professora Assistente do CET/SBA da FMB - UNESP
2. Professor(a) Titular do CET/SBA da FMB - UNESP
3. Professora Assistente Doutora do CET/SBA da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 09 de outubro de 2001
Aceito (Accepted) para publicação em 12 de dezembro de 2001

Correspondência para (Mail to):
Dra. Rosa Beatriz Amorim
Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP
Distrito de Rubião Junior
18618-970 Botucatu, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

INTRODUÇÃO

A efedrina é uma amina simpaticomimética não catecolaminérgica. Sua utilização mais freqüente, em Anestesiologia, tem sido no tratamento da hipotensão arterial e da bradicardia após anestesia geral^{1,2} e bloqueio peridural ou subaracnóideo, principalmente em Obstetrícia³, embora ultimamente tenham sido descritos efeitos deletérios da efedrina sobre o recém-nascido⁴.

A efedrina apresenta ações agonistas direta e indireta sobre os receptores α e β , com predomínio da ação indireta, que de-

termina a liberação de noradrenalina pré-sináptica das terminações nervosas periféricas para o líquido extracelular⁵.

Os efeitos hemodinâmicos da efedrina são resultantes da ativação dos receptores adrenérgicos α_1 , β_1 e β_2 , aumentando o débito cardíaco e a pressão arterial, mas com efeitos variáveis sobre a resistência vascular sistêmica^{6,7}.

Em relação aos efeitos da efedrina sobre a função renal, os trabalhos de pesquisa têm sido em pequeno número e muitas vezes com resultados contraditórios. Vários autores não observaram alterações da função renal^{8,9}, outros observaram importante diminuição da função renal¹⁰, enquanto outros autores observaram melhora da função renal após o emprego de efedrina^{11,12}.

Ao se administrar a efedrina no pós-operatório imediato a pacientes submetidos à cirurgia eletiva de aneurisma aórtico, em doses suficientes para manter a pressão arterial 20% acima dos valores basais, ou seja, de 2 a 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, após a injeção inicial de 5 mg por via venosa, os autores¹² observaram aumento significativo da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco, que se acompanhou de aumento do fluxo plasmático renal, do débito urinário e da excreção fracionária de sódio. Quando os autores aumentaram a dose de efedrina para 4 a 12 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, observaram as mesmas alterações cardiovasculares anteriores, mas menores alterações renais, com pequeno, mas significativo, aumento do fluxo plasmático renal e da excreção fracionária de sódio, sem que ocorresse alteração do débito urinário. Segundo os autores, os resultados obtidos em relação à função renal devem-se, parcialmente, ao aumento da pressão de perfusão, mas sem que seja descartada a possibilidade de efeito adicional direto vasodilatador renal de efedrina, semelhante ao da dopamina.

Com a perspectiva criada pela pesquisa anterior¹², de ações diferenciadas da efedrina sobre a função renal, dependendo da dose utilizada, e considerando-se as controvérsias ainda existentes a respeito dos efeitos dessa droga sobre a função renal, parece-nos oportuno o estudo dos efeitos de administração contínua de efedrina em diferentes doses, sobre a hemodinâmica cardiovascular e a função renal de cães, utilizando-se como anestésico o pentobarbital sódico.

MÉTODO

Foram utilizados 32 cães adultos, machos, sem raça definida, com peso entre 10 e 15 kg. Foram criados quatro grupos de estudo, com duas fases experimentais. Na primeira, foi feita indução anestésica com pentobarbital sódico, instalação de ventilação mecânica, monitorização da ventilação, oxigenação, hemodinâmica e função renal, seguida de toracotomia esquerda para instalação de sonda fluxométrica na aorta ascendente para medida do fluxo sanguíneo aórtico. Na segunda fase, os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos experimentais, de acordo com o emprego ou não de efedrina em diferentes doses, como segue:

G controle (n=8): sem efedrina;

G ef 2 μg (n=8): efedrina na dose de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;

G ef 10 μg (n=8): efedrina na dose de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;

G ef 100 μg (n=8): efedrina na dose de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

Seqüência Experimental

Após jejum alimentar de 14 horas, mas com livre acesso à água, os animais, após indução anestésica com pentobarbital sódico (30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), foram colocados em goteira de Claude Bernard, realizando-se a seguir:

1. Intubação orotraqueal e instalação de ventilação controlada a volume, empregando-se circuito sem reinalação, através do respirador mod. 674 do Aparelho de Anestesia K. Takaoka mod. 2.600 Nikkei (Brasil). O volume corrente, através de fluxo de gases frescos com 3 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ de ar e 2 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ de O_2 , foi padronizado em 20 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ e a frequência respiratória em 10 a 12 $\text{mov}\cdot\text{min}^{-1}$ para manter a pressão expiratória final de CO_2 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) entre 30 a 35 mmHg;
2. Manutenção de temperatura ambiente entre 22 e 24 °C com auxílio de condicionamento de ar quente/frio;
3. Instalação do biomotor AS3 da Datex-Ohmeda (Finlândia) para leitura e registro dos parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos, de oxigenação e de temperatura;
4. Instalação do eletrocardiógrafo de 3 canais (derivação D_{II}), do captador da amostra de gases inspirados e expirados junto à válvula em Y do circuito respiratório para análise da $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$, do sensor do oxímetro de pulso (SpO_2) colocado na língua do animal e do sensor de temperatura colocado no esôfago inferior;
5. Dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda para infusão contínua de solução de Ringer (18 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) durante 30 minutos e administração da dose inicial do bloqueador neuromuscular cloreto de alcurônio (0,2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Após 30 minutos foi feito o "prime" de solução de creatinina (3%) e para-aminohipurato de sódio (PAH) (0,4%), sendo utilizado 1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ da solução. A seguir, colocou-se solução de Ringer com PAH (0,08 g%) e creatinina (0,2 g%), administrando-se por minuto, até o final do experimento, 0,6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de creatinina e 0,24 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de PAH, através de bomba de infusão de dois canais;
6. Dissecção e cateterismo da artéria femoral direita para medida da pressão arterial média;
7. Dissecção e cateterismo da veia jugular externa esquerda para medida da pressão venosa central, coleta de sangue e reinjeções de pentobarbital sódico (10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e alcurônio (0,06 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) a cada 45 minutos;
8. Dissecção e cateterismo da veia radial esquerda para administração contínua de solução de glicose a 5% (0,1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), a qual continha ou não efedrina, de acordo com o grupo estudado, com controle através do 2º canal da bomba de infusão;

9. Cateterismo vesical para coleta de urina e medida do débito urinário;
10. Colocação do animal em decúbito lateral direito. Toracotomia no 4º espaço intercostal esquerdo e instalação de sonda fluxométrica na aorta ascendente para medida do fluxo sanguíneo aórtico, através de aparelho de fluxometria sanguínea;
11. Medida da distância entre a extremidade do focinho e o ânus, pela superfície ventral, para determinação do comprimento do animal;
12. Período de estabilização de 15 minutos;
13. Medida dos atributos e coleta de sangue e urina em dois momentos seguidos (M1 e M2);
14. Início da infusão de efedrina na solução de glicose nos grupos G2, G3 e G4;
15. Após 15 minutos da infusão de efedrina, medida dos atributos e coleta de sangue e urina em dois momentos seguidos (M3 e M4);
16. Suspensão da infusão de efedrina;
17. Após 15 minutos da suspensão da efedrina, medida dos atributos e coleta de sangue e urina (M5);
18. Eutanásia do animal com injeção venosa de formol a 40% (20 ml).

Atributos Estudados

Para atender às finalidades do experimento, os atributos foram classificados em dois grupos.

1. Para controle da homogeneidade do experimento: peso do animal (kg), superfície corporal (SC - m²), volume corrente (ml.kg⁻¹), SpO₂ (%), P_{ET}CO₂ (mmHg) e temperatura ambiente e retal (°C).

2. Para atender as finalidade de pesquisa - *hemodinâmicos*: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (mmHg), índice cardíaco (IC), pressão venosa central (PVC), índice de resistência vascular sistêmica $IRVS = \frac{PAM - PVC}{IC}$ de *função renal*: fluxo plasmático renal (FPR) medido pela depuração de PAH (D_{PAH}), ritmo de filtração glomerular (RFG) medido pela depuração de creatinina (D_{Cr}), fluxo sanguíneo renal (FSR = FPR / 1 - Ht), débito urinário (DU), resistência vascular renal (RVR = PAM x 80 / FSR. 10⁻³); excreção urinária de sódio (EU_{Na} = DU x U_{Na}), depuração de Na (D_{Na}), excreção fracionária de sódio (EF_{Na} = D_{Na} / D_{Cr} x 100), depuração osmolar (D_{Osm}) e depuração de água livre (D_{H2O} = DU - D_{Osm}); *sangüíneos*: hematócrito (Ht), sódio plasmático (P_{Na}); osmolaridade plasmática (P_{osm}).

plasmático renal (FPR) medido pela depuração de PAH (D_{PAH}), ritmo de filtração glomerular (RFG) medido pela depuração de creatinina (D_{Cr}), fluxo sanguíneo renal (FSR = FPR / 1 - Ht), débito urinário (DU), resistência vascular renal (RVR = PAM x 80 / FSR. 10⁻³); excreção urinária de sódio (EU_{Na} = DU x U_{Na}), depuração de Na (D_{Na}), excreção fracionária de sódio (EF_{Na} = D_{Na} / D_{Cr} x 100), depuração osmolar (D_{Osm}) e depuração de água livre (D_{H2O} = DU - D_{Osm}); *sangüíneos*: hematócrito (Ht), sódio plasmático (P_{Na}); osmolaridade plasmática (P_{osm}).

Os dados relativos aos atributos foram obtidos nos seguintes momentos: M1 e M2 - controles obtidos, respectivamente, após 15 e 30 minutos do período de estabilização hemodinâmica e renal, M3 e M4 - obtidos, respectivamente, após 15 e 30 minutos do início da infusão de efedrina e M5 - obtido após 15 minutos da suspensão de infusão de efedrina.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram submetidos à Análise de Perfil¹³. Para o peso e superfície corporal, utilizou-se ANOVA. As estatísticas foram considerados significantes quando p < 0,05, onde p é o nível de significância associado à estatística calculada.

RESULTADOS

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação aos atributos de controle do experimento (p > 0,05). Os resultados obtidos da hemodinâmica e da função renal são vistos nas tabelas I e II e figuras de 1 a 4.

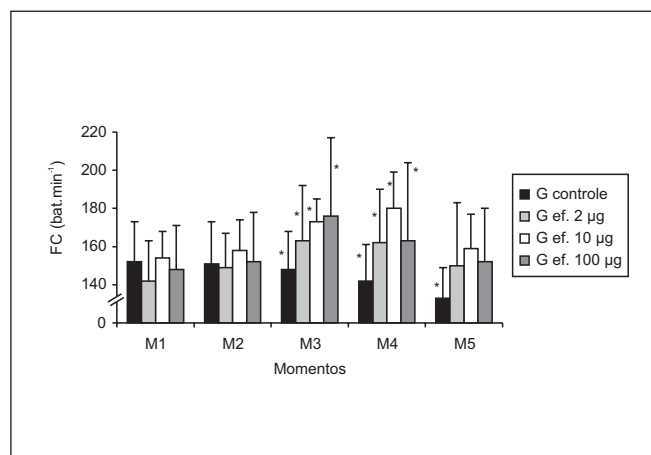


Figura 1 - Frequência Cardíaca (Média ± DP)
* p < 0,05 em relação aos valores de controle (M1 e M2) no mesmo grupo

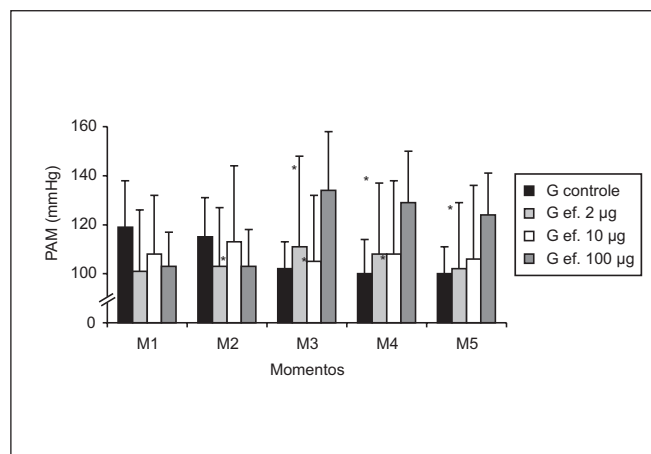


Figura 2 - Pressão Arterial Média (Média ± DP)
* p < 0,05 em relação aos valores de controle (M2 e M1) no mesmo grupo

Tabela I - Valores do Índice Cardíaco (IC), Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS), Pressão Venosa Central (PVC) e Hematócrito (Ht) nos Momentos dos Grupos Estudados (Média ± DP)

Atributos	Grupos	Momentos					Comentário
		M1	M2	M3	M4	M5	
IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	Controle	2,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,1	2,1 ± 1,1	2,1 ± 1,1	NS
	Ef. 2 µg	2,2 ± 1,0	2,3 ± 1,0	2,6 ± 1,1	2,7 ± 1,1	2,4 ± 1,0	(M1=M2=M5)<(M3=M4)
	Ef. 10 µg	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,9	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	NS
	Ef. 100 µg	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,1 ± 0,6	(M1=M2)<M5<(M3=M4)
IRVS (dlna.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	Controle	5200 ± 2602	4762 ± 2268	4310 ± 2128	4361 ± 2153	4554 ± 2327	NS
	Ef. 2 µg	4076 ± 2051	4046 ± 2226	3575 ± 1592	3467 ± 1517	3626 ± 1448	NS
	Ef. 10 µg	6070 ± 4728	5416 ± 2967	4522 ± 2329	4512 ± 2344	4770 ± 2735	NS
	Ef. 100 µg	4839 ± 1510	4417 ± 1364	4245 ± 766	4178 ± 953	5059 ± 2758	NS
PVC (mmHg)	Controle	4,9 ± 1,6	5,0 ± 1,5	4,9 ± 1,4	4,9 ± 1,3	5,1 ± 1,2	NS
	Ef. 2 µg	4,8 ± 1,9	4,7 ± 1,6	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,2	NS
	Ef. 10 µg	4,0 ± 2,1	4,3 ± 2,2	4,6 ± 2,4	4,6 ± 2,5	4,8 ± 2,8	NS
	Ef. 100 µg	5,2 ± 2,0	5,6 ± 2,2	6,2 ± 2,2	6,4 ± 2,2	6,3 ± 2,3	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
Ht (%)	Controle	31 ± 7	32 ± 9	31 ± 6	32 ± 6	30 ± 6	NS
	Ef. 2 µg	27 ± 6	26 ± 5	26 ± 5	26 ± 5	26 ± 8	NS
	Ef. 10 µg	33 ± 6	33 ± 7	34 ± 9	34 ± 8	33 ± 7	NS
	Ef. 100 µg	31 ± 2	31 ± 2	37 ± 3	38 ± 3	38 ± 4	(M1=M2)<(M3=M4=M5)

Não houve diferença significativa entre os grupos (p > 0,05)

Tabela II - Valores do Fluxo Sangüíneo Renal (FSR), Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), Fração de Filtração (FF), Débito Urinário (DU), Depuração Osmolar (D_{osm}), Depuração de Água Livre (D_{H2O}) e Excreção Fracionária de Sódio (EF_{Na}) nos Momentos dos Grupos Estudados (Média ± DP)

Atributos	Grupos	Momentos					Comentário
		M1	M2	M3	M4	M5	
FSR (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Controle	18 ± 10	22 ± 14	23 ± 21	18 ± 10	18 ± 11	NS
	Ef. 2 µg	14 ± 11	11 ± 6	12 ± 6	18 ± 10	16 ± 10	NS
	Ef. 10 µg	24 ± 20	22 ± 15	15 ± 9	18 ± 10	14 ± 11	NS
	Ef. 100 µg	24 ± 21	25 ± 22	18 ± 11	15 ± 10	11 ± 7	(M1=M2)>M3>M4>M5
RFG (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Controle	5 ± 2	5 ± 3	5 ± 4	3 ± 1	3 ± 1	NS
	Ef. 2 µg	3 ± 2	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	NS
	Ef. 10 µg	4 ± 3	4 ± 2	5 ± 3	4 ± 2	5 ± 3	NS
	Ef. 100 µg	4 ± 2	3 ± 1	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	NS
FF	Controle	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	NS
	Ef. 2 µg	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,5	NS
	Ef. 10 µg	0,4 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,7 ± 1,0	0,4 ± 0,3	0,9 ± 0,7	(M1=M2=M4)<M3<M5
	Ef. 100 µg	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,9	NS
DU (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Controle	0,09 ± 0,04	0,12 ± 0,06	0,15 ± 0,10	0,12 ± 0,07	0,11 ± 0,08	NS
	Ef. 2 µg	0,05 ± 0,03	0,08 ± 0,04	0,14 ± 0,17	0,14 ± 0,11	0,16 ± 0,15	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
	Ef. 10 µg	0,14 ± 0,15	0,18 ± 0,14	0,17 ± 0,15	0,22 ± 0,18	0,20 ± 0,18	NS
	Ef. 100 µg	0,08 ± 0,04	0,11 ± 0,05	0,18 ± 0,13	0,14 ± 0,12	0,13 ± 0,09	NS
D _{osm} (ml.min ⁻¹)	Controle	2,9 ± 1,6	3,1 ± 1,9	4,3 ± 3,5	2,8 ± 2,0	1,9 ± 1,2	NS
	Ef. 2 µg	2,0 ± 2,2	2,0 ± 2,2	2,8 ± 1,9	3,2 ± 1,5	2,9 ± 1,8	NS
	Ef. 10 µg	2,2 ± 2,2	2,1 ± 1,6	2,3 ± 2,1	3,5 ± 3,2	4,6 ± 7,2	NS
	Ef. 100 µg	2,1 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,9	1,8 ± 1,2	1,4 ± 0,6	NS
D _{H2O} (ml.min ⁻¹)	Controle	-1,7 ± 1,1	-1,7 ± 1,5	-2,6 ± 2,6	-1,3 ± 1,2	-0,6 ± 0,4	M3<(M1=M2)<M4<M5
	Ef. 2 µg	-1,4 ± 1,9	-1,4 ± 2,0	-1,3 ± 0,7	-1,6 ± 1,2	-1,1 ± 1,6	NS
	Ef. 10 µg	-0,6 ± 0,6	-0,01 ± 0,8	-0,4 ± 1,4	-1,1 ± 2,3	-2,3 ± 6,1	NS
	Ef. 100 µg	-1,1 ± 0,5	-1,1 ± 0,5	-0,5 ± 0,9	-0,2 ± 1,0	0,03 ± 0,5	NS
EF _{Na} (%)	Controle	1,9 ± 1,6	2,9 ± 1,3	3,3 ± 2,6	3,0 ± 2,0	2,5 ± 2,2	NS
	Ef. 2 µg	1,8 ± 1,6	2,3 ± 2,2	7,5 ± 10,0	7,8 ± 8,3	9,6 ± 14,3	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
	Ef. 10 µg	2,4 ± 1,3	3,3 ± 2,8	2,7 ± 1,6	3,3 ± 2,5	2,6 ± 2,2	NS
	Ef. 100 µg	3,4 ± 2,7	4,6 ± 2,7	4,4 ± 3,0	2,7 ± 1,3	1,9 ± 1,1	NS

Não houve diferença significativa entre os grupos (p > 0,05)

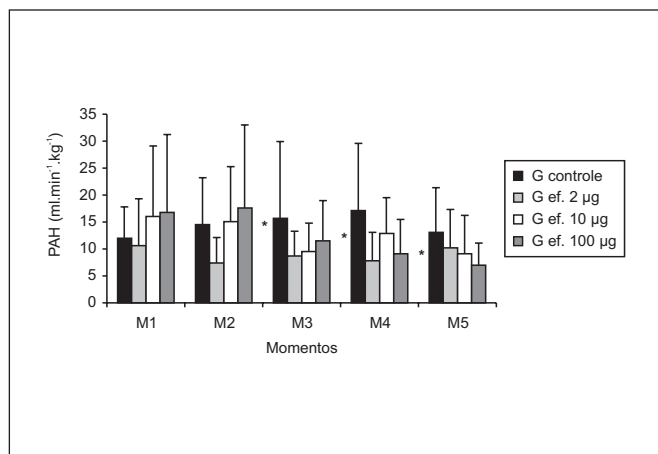


Figura 3 - Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio (Média ± DP)
* p < 0,05 em relação aos valores de controle (M1 e M2) no mesmo grupo

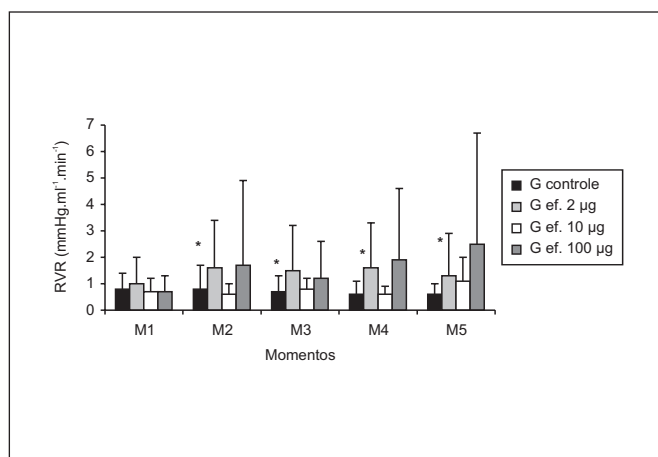


Figura 4 - Resistência Vascular Renal (Média ± DP)
* p < 0,05: M1<M3<(M2=M4)<M5

Com a maior dose de efedrina (100 µg.kg⁻¹.min⁻¹) houve aumento dos valores da frequência cardíaca (Figura 1), pressão arterial média (Figura 2), pressão venosa central, do índice cardíaco e hematócrito, sem que ocorresse alteração significativa do índice de resistência vascular sistêmica (Tabela I). Com a dose intermediária (10 µg.kg⁻¹.min⁻¹), houve aumento significativo apenas da frequência cardíaca, o mesmo ocorrendo com a menor dose da droga (2 µg.kg⁻¹.min⁻¹), que determinou também aumento significativo do índice cardíaco (Tabela I). Em relação ao aparelho renal, a maior dose da efedrina aumentou a resistência vascular renal (Figura 4), com diminuição dos fluxos plasmáticos (Figura 3) e sanguíneos renais (Tabela II). Com a dose intermediária da droga, houve apenas alteração significativa da fração de filtração, com aumento de seus valores, enquanto com a menor dose

de efedrina, houve aumento significativo do débito urinário e da excreção fracionária de sódio (Tabela II).

DISCUSSÃO

As menores doses de efedrina (2 e 10 µg.kg⁻¹.min⁻¹) na pesquisa foram determinadas após a leitura de dados da literatura¹², em que foram utilizadas doses de 2 a 6 e de 4 a 12 µg.kg⁻¹, para o estudo de função hemodinâmica e renal no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia vascular de grande porte. A dose de efedrina de 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹ foi escolhida por se aproximar das doses empregadas na prática clínica, quando se utiliza *bolus* de 10 a 20 mg por via venosa.

Sempre que se realiza estudo com a administração contínua de efedrina, existe a possibilidade de ocorrência da taquifilaxia, pois o seu mecanismo de ação indireto está relacionado à liberação de noradrenalina nas terminações nervosas, podendo ocasionar depleção da mesma. No entanto, o tempo de observação com o uso da efedrina, no presente experimento, foi pequeno (45 minutos), insuficiente para que ocorresse taquifilaxia. Também, durante o estudo, não se perceberam, nos grupos estudados, evidências de ocorrência da mesma, como por exemplo, diminuição das alterações hemodinâmicas.

Os efeitos cardiovasculares da efedrina, resultantes da ativação dos receptores adrenérgicos β₁, β₂ e α₁, já são bem conhecidos, tanto em animais de experimentação, como a ovelha e o cão¹¹, como no homem^{12,14}. Com a efedrina, em pequenas doses, ou seja 2 e 10 µg.kg⁻¹.min⁻¹, houve ação β₁-adrenérgica importante, com predomínio do efeito cronotrópico sobre o inotrópico. Este, apesar de menos importante, também deve ter ocorrido, pois não se observou, nesses grupos, diminuição da pressão arterial média, como ocorreu no grupo controle que recebeu apenas pentobarbital sódico. Provavelmente, a ação inotrópica da efedrina se opôs à ação depressora do miocárdio que é típica do pentobarbital sódico^{15,16}.

Em relação ao pentobarbital sódico, seus efeitos hemodinâmicos cardiovasculares, caracterizados pelo aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial média, como observamos na pesquisa, são considerados como devidos à ação depressora do anestésico sobre o miocárdio seguido de efeito reflexo taquicardizante pela ativação dos barorreceptores arteriais¹⁶.

Com a maior dose de efedrina (100 µg.kg⁻¹.min⁻¹), além do efeito cronotrópico, houve importante efeito inotrópico sobre o miocárdio, com aumento significativo da pressão arterial média e do índice cardíaco. Por outro lado, o aumento significativo dos valores da pressão venosa central pode ser conseqüente ao aumento do número de células vermelhas circulantes. Também, não se pode descartar que tenha ocorrido importante ação alfa constritora do sistema de capacitância, que parece predominar sobre o sistema de resistência quando se utiliza a efedrina^{12,17}. Confirmando essa possibilidade, não houve alteração do índice de resistência vascular sistêmica nos grupos em que se utilizou a efedrina. Provavelmente

te, a ação α -adrenérgica de efedrina tenha levado à constrição do baço, com conseqüente liberação de células vermelhas para a corrente sangüínea, determinando aumento do hematócrito¹⁸.

O pentobarbital sódico apresenta pequenos efeitos, geralmente transitórios, sobre a função renal¹⁹. Apenas se tomou o cuidado de não se realizar o estudo da função renal nos primeiros quinze minutos seqüentes à administração da droga, pois nesse período podem ocorrer alterações importantes da função renal.

As primeiras pesquisas que estudaram a ação da efedrina na função renal do homem encontraram algumas alterações. Assim, observou-se, no homem, que a efedrina, em doses de 50 a 75 mg por via muscular, diminui o fluxo plasmático renal e não altera o ritmo de filtração glomerular¹⁰. Já em pesquisas seguintes, não foram observadas alterações renais importantes com o uso da efedrina, na dose de 35 a 75 mg por via muscular ou 35 mg por via venosa⁸, ou ainda em administração venosa contínua de 2 mg.min⁻¹ durante 30 minutos⁹. Pesquisas posteriores observaram que a efedrina, ao contrário, pode melhorar a função renal. Assim, verificou-se no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias vasculares de grande porte, que a efedrina, na dose de 2 a 6 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, após *bolus* inicial de 5 mg venoso, suficiente para manter a pressão 20% acima dos valores basais, aumenta o débito cardíaco e eleva o fluxo plasmático renal, o ritmo de filtração glomerular e o débito urinário. Quando se aumentou a dose de efedrina para 4 a 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, foi observado, apesar do aumento ainda maior da pressão arterial e do débito cardíaco, que ocorreu pequeno aumento do fluxo plasmático renal, sem alterações do débito urinário e do ritmo de filtração glomerular. Não se observou alteração significativa nas catecolaminas plasmáticas, mas houve diminuição significativa da atividade da renina plasmática, principalmente com a menor dose de efedrina. Segundo os autores, o aumento da função renal deveu-se ao aumento da pressão de perfusão, mas não descartaram a possibilidade de ter ocorrido efeito vasodilatador direto adicional da efedrina nas arteríolas aferentes e eferentes, semelhante ao da dopamina¹².

Em cães anestesiados com pentobarbital sódico e sob bloqueio peridural (T₁ a L₃), os autores verificaram que a efedrina, em infusão contínua de 2,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, normalizou a pressão arterial e as resistências vascular sistêmica e renal, diminuídas após a instalação do bloqueio peridural; observou-se também que o débito cardíaco e o fluxo sangüíneo renal, medido por fluxometria eletromagnética, não se alteraram após o bloqueio e a administração de efedrina. A frequência cardíaca, que havia diminuído após o bloqueio, aumentou com a efedrina, mas sem atingir os níveis iniciais do controle. Já o volume sistólico, que aumentou em 50% após o bloqueio, normalizou-se após a efedrina¹¹.

Certamente a pesquisa de Westman e col. (1988)¹² foi a primeira a relacionar os efeitos da efedrina na função renal com a dose da droga e a primeira a admitir a possibilidade de a mesma apresentar efeito vasodilatador renal direto, semelhante ao induzido pela dopamina, com aumento de fluxo

sangüíneo renal, débito cardíaco, débito urinário e excreção urinária de sódio, com diminuição da resistência vascular renal²⁰. Há que se considerar ainda que a efedrina apresenta ações dopaminérgicas centrais em animais de experimentação²¹, mas ação dopaminérgica periférica da droga ainda não foi demonstrada.

Entretanto, os resultados encontrados em nossa experimentação não estão de acordo com uma possível ação do tipo dopaminérgico da efedrina nos rins. Assim, no grupo que recebeu a menor dose de efedrina, (2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), não houve alteração importante na hemodinâmica renal, apesar de ter ocorrido alteração da função renal, com aumento do débito urinário e da excreção fracionário de sódio, com a depuração de sódio suplantando o ritmo de filtração glomerular e provocando maior eliminação de sódio. Já com dose intermediária de efedrina (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), houve apenas aumento da fração de filtração. Assim parece ter ocorrido efeito maior da efedrina sobre a resistência das arteríolas eferentes, aumentando o tônus das mesmas, pois o fluxo plasmático renal, medido pela depuração de PAH, apresentou tendência à diminuição e o ritmo de filtração glomerular, medido pela depuração de creatinina, não se alterou. No entanto, no grupo tratado com a maior dose de efedrina (100 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), houve aumento da resistência vascular renal, com diminuição significativa dos fluxos plasmático e sangüíneo renais.

Assim, a efedrina, na menor dose, não apresentou efeito vasodilatador renal, o mesmo acontecendo quando foi utilizada em dose intermediária, com a qual, pelo contrário, houve evidências de efeito vasoconstritor renal, com aumento de fração de filtração. Já na maior dose, a efedrina, apesar de aumentar o índice cardíaco e a pressão arterial, apresentou ações na hemodinâmica renal semelhantes às relatadas para as aminas com atividade α -constritora importante.

A possibilidade de liberação de hormônios vasoconstritores renais, como a renina, com as maiores doses de efedrina, deve ser menos considerada, pois o maior estímulo para que isto aconteça é a diminuição da pressão arterial, o que é justamente o oposto do que ocorreu. Também, há que se considerar que os autores obtiveram, após a infusão de efedrina, diminuição da atividade da renina plasmática¹².

Não pode ser descartada a possibilidade de que as alterações renais observadas com as menores doses de efedrina tenham decorrido do aumento de pressão de perfusão, em razão do aumento do índice cardíaco e, portanto, do débito cardíaco, com inibição conseqüente do eixo hipotálamo-hipófise-rins, ou da expansão do volume extracelular.

Um efeito direto da efedrina na reabsorção de sódio não pode ser excluído¹². O possível local de ação para a diminuição da reabsorção de sódio ainda é controverso, mesmo para drogas como a dopamina, que parece apresentar efeitos renais tubulares diretos, com diminuição da reabsorção de sódio pelos túbulos renais proximais²⁰.

Acreditamos serem necessárias maiores investigações para esclarecer eventual efeito dopaminérgico da efedrina, assim como seu possível local de ação.

Em conclusão, a efedrina, dependendo da dose utilizada, apresenta ações hemodinâmicas e renais diferenciadas.

Effects of Ephedrine on Cardiovascular and Renal Function of Dogs Anesthetized with Sodium Pentobarbital

Rosa Beatriz Amorim, M.D., José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D., Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D., Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA, M.D.; Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Ephedrine is a non catecholaminergic sympathicomimetic amine. It has been widely used in anesthesiology to treat hypotension and bradycardia after general anesthesia^{1,2}, and for epidural or spinal blockade, especially in obstetrics³, although there are recent reports on noxious ephedrine effects on neonates⁴.

Ephedrine acts directly and indirectly on α and β receptors, with predominance of the indirect action, which determines pre-synaptic norepinephrine release from peripheral nervous stimulations to the extracellular fluid⁵. Ephedrine hemodynamic effects are the result of α_1 , β_1 and β_2 adrenergic receptors activation, which increases cardiac output and blood pressure and has variable effects on systemic vascular resistance^{6,7}.

There are few and often contradictory studies on ephedrine effects on renal function. Several authors have not observed renal function changes^{8,9}, others have reported major renal function decrease¹⁰, while other authors have observed renal function improvement after ephedrine administration^{11,12}.

When administering ephedrine in the immediate postoperative period of elective aortic aneurysm surgery patients, in doses enough to maintain blood pressure above 20% of baseline, that is, 2 to 6 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, after an initial 5 mg intravenous injection, authors¹² have observed a significant blood pressure, heart rate and cardiac output increase, which was followed by renal plasma flow, urinary output and sodium fractional excretion increase. When the authors increased the dose to 4 to 12 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, there were the same cardiovascular changes, but less renal changes with minor, however significant, increase in renal plasma flow and sodium fractional excretion, without urinary output changes. According to the authors, renal function results were partially due to perfusion pressure increase, but without discarding an additional direct renal vasodilating ephedrine effect, similar to dopamine.

With the perspective opened by the above mentioned study¹² of differentiated dose-dependent ephedrine effects on renal function, and considering the remaining controversies about its effects on renal function, time had come to study the effects of ephedrine continuous infusion in different doses on cardiovascular hemodynamics and renal function of dogs anesthetized with sodium pentobarbital.

METHODS

Thirty-two adult, mixed-breed dogs, weighing 10 to 15 kg were distributed in four study groups with two experimental

phases. In the first phase, anesthesia was induced with sodium pentobarbital, mechanical ventilation was installed and ventilation, oxygenation, hemodynamics and renal function were monitored, followed by left thoracotomy for flowmetric probe installation in the ascending aorta to measure aortic blood flow. In the second phase, animals were randomly distributed in four experimental groups, according to the use or not of ephedrine in different doses, as follows:

- G control (n = 8): without ephedrine;
- G eph 2 μg (n = 8): 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ephedrine;
- G eph 10 μg (n = 8): 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ephedrine;
- G eph 100 μg (n = 8): 100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ephedrine.

Experimental Sequence

After a 14-hour fasting, but with free access to water, animals were anesthetized with sodium pentobarbital (30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and placed in a Claude Bernard device. The following steps were then performed:

1. Tracheal intubation and volume controlled ventilation with a rebreathing system through a ventilator mod. 674 of the K. Takaoka Anesthesia Machine mod. 2600 Nikkey (Brazil). Tidal volume, through 3 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ of air and 2 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ O_2 fresh gases flow was standardized in 20 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ and respiratory rate in 10 to 12 $\text{mov}\cdot\text{min}^{-1}$ to maintain CO_2 end expiratory pressure ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) between 30 and 35 mmHg;
2. Room temperature was maintained between 22° and 24° C with a warm/cold air conditioning;
3. Installation of Datex-Ohmeda's AS3 biomotor (Finland) to read and record ventilatory, hemodynamic, oxygenation and temperature parameters;
4. Installation of 3-channel ECG (DII), inspired and expired gases sample collector close to the Y valve of the respiratory circuit for $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ analysis, pulse oximetry (SpO_2) in animals' tongue and temperature sensor in the lower esophagus;
5. Dissection and catheterization of left femoral vein for lactated Ringer's continuous infusion (18 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) for 30 minutes, and initial neuromuscular blocker (0.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ alcuronium). After 30 minutes, creatinine (3%) and sodium para-aminophurate (PAH) (0.4%) priming dose was administered with 1 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ of the solution. Following, lactated Ringer's solution with PAH (0.08 g%) and creatinine (0.2%) was added, and 0.6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ creatinine and 0.24 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ PAH through 2-channel infusion pump were administered per minute until experiment completion;
6. Dissection and catheterization of right femoral artery for mean blood pressure readings;
7. Dissection and catheterization of left external jugular vein for central venous pressure measurement, blood collection and sodium pentobarbital (10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and alcuronium (0.06 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) reinjections at every 45 minutes;

8. Dissection and catheterization of left radial vein for continuous administration of 5% glucose ($0.1 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), containing or not ephedrine, according to the study group, and controlled by the second infusion pump channel;
9. Vesical catheterization for urine collection and urinary output measurement;
10. Animals' placement in the right lateral position. Thoracotomy in the 4th left intercostal space and installation of a fluxometric probe in the ascending aorta to measure aortic blood flow through blood fluxometry;
11. Measurement of the distance between the muzzle and the anus, through the ventral surface, to determine animal's length;
12. A 15-minute stabilization period;
13. Attributes measurement and blood and urine collection in two consecutive moments (M1 and M2);
14. Beginning of ephedrine infusion in glucose solution in G2, G3 and G4;
15. Attributes measurement and blood and urine collection 15 minutes after ephedrine infusion in two consecutive moments (M3 and M4);
16. Ephedrine withdrawal;
17. Attributes measurement and blood and urine collection 15 minutes after ephedrine withdrawal (M5);
18. Animals' euthanasia with intravenous 40% formalin (20 ml).

Evaluated Attributes

To meet experimental goals, attributes were classified in two groups.

1. To control experiment's homogeneity: animals' weight (kg), body surface (BS - m_2), tidal volume (ml.kg^{-1}), SpO_2 (%), P_{ETCO_2} (mmHg) and room and rectal temperature ($^{\circ}\text{C}$);
2. To meet experimental goals - *hemodynamic*: heart rate (HR), mean blood pressure (MBP), cardiac index (CI), central venous pressure (CVP), systemic vascular resistance index (SVRI) $\text{SVRI} = \frac{\text{MBP} - \text{CVP}}{\text{CI}}$

CI

renal function: renal plasma flow (RPF) measured by PAH clearance (C_{PAH}), glomerular filtration rate (GFR) measured by creatinine clearance (C_{cr}), renal blood flow ($\text{RBF} = \text{RPF} / 1 - \text{Ht}$), urinary output (UO), renal vascular resistance ($\text{RVR} = \text{MBP} \times 80 / \text{RBF} \cdot 10^{-3}$), urine sodium excretion ($\text{UE}_{\text{Na}} = \text{UO} \times \text{U}_{\text{Na}}$), Na clearance (C_{Na}), sodium fractional excretion ($\text{FE}_{\text{Na}} = \text{D}_{\text{Na}} / \text{DCr} \times 100$), osmolar clearance (C_{osm}) and free water clearance ($C_{\text{H}_2\text{O}} = \text{UC} - C_{\text{osm}}$); *blood*: hematocrit (Ht), plasma sodium (P_{Na}) and plasma osmolarity (P_{osm}).

Data were obtained in the following moments: M1 and M2 - controls, obtained 15 and 30 minutes after hemodynamic and

renal stabilization, M3 and M4 - obtained 15 and 30 minutes after beginning of ephedrine, respectively, and M5 - obtained 15 minutes after ephedrine withdrawal.

Statistical Analysis

Data were submitted to Profile Analysis¹³. ANOVA was used for weight and body surface. Statistics were considered significant when $p < 0.05$, where p is the level of significance associated to calculated statistics.

RESULTS

Groups were homogeneous in experiment control attributes ($p > 0.05$).

Hemodynamic and renal function results are shown in tables I and II and figures 1 to 4.

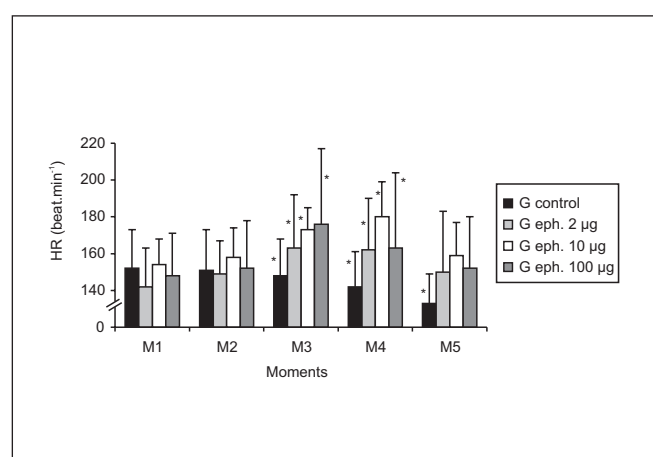


Figure 1 - Heart Rate (Mean ± SD)
* $p < 0.05$ as compared to control values (M1 and M2) in the same group

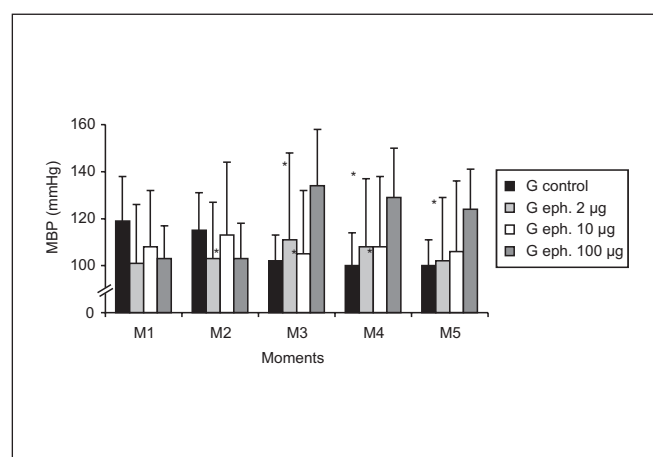


Figure 2 - Mean Blood Pressure (Mean ± SD)
* $p < 0.05$ as compared to control values (M2 and M1) in the same group

EFFECTS OF EPHEDRINE ON CARDIOVASCULAR AND RENAL FUNCTION OF DOGS ANESTHETIZED WITH SODIUM PENTOBARBITAL

Table I - Cardiac Index (CI), Systemic Vascular Resistance Index (SVRI), Central Venous Pressure (CVP) and Hematocrit (Ht) in Studied Moments and Groups (Mean \pm SD)

Attributes	Groups	Moments					Comments
		M1	M2	M3	M4	M5	
CI (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	Control	2.2 \pm 1.2	2.3 \pm 1.2	2.2 \pm 1.1	2.1 \pm 1.1	2.1 \pm 1.1	NS
	Eph. 2 μ g	2.2 \pm 1.0	2.3 \pm 1.0	2.6 \pm 1.1	2.7 \pm 1.1	2.4 \pm 1.0	(M1=M2=M5)<(M3=M4)
	Eph. 10 μ g	1.9 \pm 0.9	1.9 \pm 0.9	2.1 \pm 0.8	2.2 \pm 0.9	2.2 \pm 0.9	NS
	Eph. 100 μ g	1.8 \pm 0.4	1.9 \pm 0.5	2.4 \pm 0.5	2.4 \pm 0.5	2.1 \pm 0.6	(M1=M2)<(M3=M4)
SVRI (dlna.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	Control	5200 \pm 2602	4762 \pm 2268	4310 \pm 2128	4361 \pm 2153	4554 \pm 2327	NS
	Eph. 2 μ g	4076 \pm 2051	4046 \pm 2226	3575 \pm 1592	3467 \pm 1517	3626 \pm 1448	NS
	Eph. 10 μ g	6070 \pm 4728	5416 \pm 2967	4522 \pm 2329	4512 \pm 2344	4770 \pm 2735	NS
	Eph. 100 μ g	4839 \pm 1510	4417 \pm 1364	4245 \pm 766	4178 \pm 953	5059 \pm 2758	NS
CVP (mmHg)	Control	4.9 \pm 1.6	5.0 \pm 1.5	4.9 \pm 1.4	4.9 \pm 1.3	5.1 \pm 1.2	NS
	Eph. 2 μ g	4.8 \pm 1.9	4.7 \pm 1.6	5.2 \pm 1.6	5.2 \pm 1.6	5.2 \pm 1.2	NS
	Eph. 10 μ g	4.0 \pm 2.1	4.3 \pm 2.2	4.6 \pm 2.4	4.6 \pm 2.5	4.8 \pm 2.8	NS
	Eph. 100 μ g	5.2 \pm 2.0	5.6 \pm 2.2	6.2 \pm 2.2	6.4 \pm 2.2	6.3 \pm 2.3	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
Ht (%)	Control	31 \pm 7	32 \pm 9	31 \pm 6	32 \pm 6	30 \pm 6	NS
	Eph. 2 μ g	27 \pm 6	26 \pm 5	26 \pm 5	26 \pm 5	26 \pm 8	NS
	Eph. 10 μ g	33 \pm 6	33 \pm 7	34 \pm 9	34 \pm 8	33 \pm 7	NS
	Eph. 100 μ g	31 \pm 2	31 \pm 2	37 \pm 3	38 \pm 3	38 \pm 4	(M1=M2)<(M3=M4=M5)

There were no significant differences among groups (p > 0.05)

Table II - Renal Blood Flow (RBF), Glomerular Filtration Rate (GFR), Filtration Fraction (FF), Urine Output (UO), Osmolar Clearance (C_{osm}), Free Water Clearance (C_{H2O}) and Sodium Fractional Excretion (FE_{Na}) in Studied Moments and Groups (Mean \pm SD)

Attributes	Groups	Moments					Comments
		M1	M2	M3	M4	M5	
RBF (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Control	18 \pm 10	22 \pm 14	23 \pm 21	18 \pm 10	18 \pm 11	NS
	Eph. 2 μ g	14 \pm 11	11 \pm 6	12 \pm 6	18 \pm 10	16 \pm 10	NS
	Eph. 10 μ g	24 \pm 20	22 \pm 15	15 \pm 9	18 \pm 10	14 \pm 11	NS
	Eph. 100 μ g	24 \pm 21	25 \pm 22	18 \pm 11	15 \pm 10	11 \pm 7	(M1=M2)>M3>M4>M5
GFR (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Control	5 \pm 2	5 \pm 3	5 \pm 4	3 \pm 1	3 \pm 1	NS
	Eph. 2 μ g	3 \pm 2	3 \pm 1	3 \pm 1	3 \pm 2	3 \pm 2	NS
	Eph. 10 μ g	4 \pm 3	4 \pm 2	5 \pm 3	4 \pm 2	5 \pm 3	NS
	Eph. 100 μ g	4 \pm 2	3 \pm 1	4 \pm 2	4 \pm 2	4 \pm 2	NS
FF	Control	0.5 \pm 0.3	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.3	0.3 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2	NS
	Eph. 2 μ g	0.4 \pm 0.3	0.6 \pm 0.7	0.4 \pm 0.4	0.4 \pm 0.4	0.4 \pm 0.5	NS
	Eph. 10 μ g	0.4 \pm 0.3	0.4 \pm 0.3	0.7 \pm 1.0	0.4 \pm 0.3	0.9 \pm 0.7	(M1=M2=M4)<M3<M5
	Eph. 100 μ g	0.4 \pm 0.3	0.5 \pm 0.7	0.4 \pm 0.3	0.6 \pm 0.7	0.8 \pm 0.9	NS
UO (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Control	0.09 \pm 0.04	0.12 \pm 0.06	0.15 \pm 0.10	0.12 \pm 0.07	0.11 \pm 0.08	NS
	Eph. 2 μ g	0.05 \pm 0.03	0.08 \pm 0.04	0.14 \pm 0.17	0.14 \pm 0.11	0.16 \pm 0.15	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
	Eph. 10 μ g	0.14 \pm 0.15	0.18 \pm 0.14	0.17 \pm 0.15	0.22 \pm 0.18	0.20 \pm 0.18	NS
	Eph. 100 μ g	0.08 \pm 0.04	0.11 \pm 0.05	0.18 \pm 0.13	0.14 \pm 0.12	0.13 \pm 0.09	NS
C _{osm} (ml.min ⁻¹)	Control	2.9 \pm 1.6	3.1 \pm 1.9	4.3 \pm 3.5	2.8 \pm 2.0	1.9 \pm 1.2	NS
	Eph. 2 μ g	2.0 \pm 2.2	2.0 \pm 2.2	2.8 \pm 1.9	3.2 \pm 1.5	2.9 \pm 1.8	NS
	Eph. 10 μ g	2.2 \pm 2.2	2.1 \pm 1.6	2.3 \pm 2.1	3.5 \pm 3.2	4.6 \pm 7.2	NS
	Eph. 100 μ g	2.1 \pm 0.8	2.3 \pm 0.6	2.5 \pm 0.9	1.8 \pm 1.2	1.4 \pm 0.6	NS
C _{H2O} (ml.min ⁻¹)	Control	-1.7 \pm 1.1	-1.7 \pm 1.5	-2.6 \pm 2.6	-1.3 \pm 1.2	-0.6 \pm 0.4	M3<(M1=M2)<M4<M5
	Eph. 2 μ g	-1.4 \pm 1.9	-1.4 \pm 2.0	-1.3 \pm 0.7	-1.6 \pm 1.2	-1.1 \pm 1.6	NS
	Eph. 10 μ g	-0.6 \pm 0.6	-0.01 \pm 0.8	-0.4 \pm 1.4	-1.1 \pm 2.3	-2.3 \pm 6.1	NS
	Eph. 100 μ g	-1.1 \pm 0.5	-1.1 \pm 0.5	-0.5 \pm 0.9	-0.2 \pm 1.0	0.03 \pm 0.5	NS
FE _{Na} (%)	Control	1.9 \pm 1.6	2.9 \pm 1.3	3.3 \pm 2.6	3.0 \pm 2.0	2.5 \pm 2.2	NS
	Eph. 2 μ g	1.8 \pm 1.6	2.3 \pm 2.2	7.5 \pm 10.0	7.8 \pm 8.3	9.6 \pm 14.3	(M1=M2)<(M3=M4=M5)
	Eph. 10 μ g	2.4 \pm 1.3	3.3 \pm 2.8	2.7 \pm 1.6	3.3 \pm 2.5	2.6 \pm 2.2	NS
	Eph. 100 μ g	3.4 \pm 2.7	4.6 \pm 2.7	4.4 \pm 3.0	2.7 \pm 1.3	1.9 \pm 1.1	NS

There were no significant differences among groups (p > 0.05)

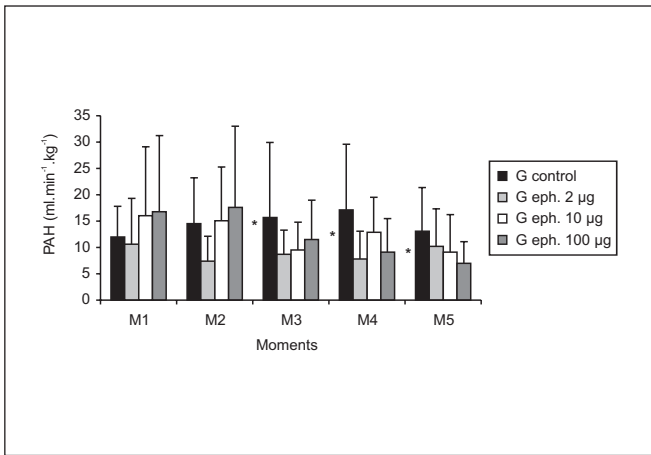


Figure 3 - Sodium Para-aminophosphate Clearance (Mean \pm SD)
* $p < 0.05$ as compared to control values (M1 and M2) in the same group

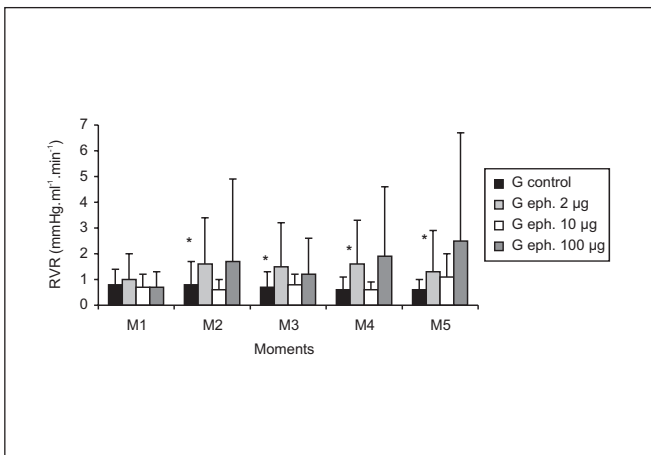


Figure 4 - Renal Vascular Resistance (Mean \pm SD)
 $p < 0.05$: M1<M3<(M2=M4)<M5

The highest ephedrine dose ($100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) has induced increased heart rate (Figure 1), mean blood pressure (Figure 2), central venous pressure, cardiac index and hematocrit, without significant changes in systemic vascular resistance (Table I). The intermediate dose ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) has significantly increased heart rate only, the same being true for the lowest dose ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), which has also determined a significant cardiac index increase (Table I). The highest ephedrine dose has increased renal vascular resistance (Figure 4), with decreased renal plasma and blood flows (Figure 3 and Table II). The intermediate dose has only significantly changed filtration fraction by increasing its values, while the lowest ephedrine dose has significantly increased urinary output and sodium fractional excretion (Table II).

DISCUSSION

Lower ephedrine doses (2 and $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) were determined after reviewing the literature¹² where 2 to 6 and 4 to 12

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ were used to study postoperative renal and hemodynamic function in patients submitted to major vascular procedures. The highest dose of $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ was chosen for being close to the doses used in practice when 10 to 20 mg intravenous boluses are administered.

Whenever a study is performed with ephedrine continuous infusion, there is the possibility of tachyphylaxis, because its indirect action mechanism is related to the release of norepinephrine in nervous terminations which may deplete them. However, the observation period with ephedrine in this study was short (45 minutes) and not enough to produce tachyphylaxis. Moreover, there were no evidences of tachyphylaxis during our study, such as less hemodynamic changes.

Ephedrine cardiovascular effects resulting from the activation of β_1 , β_2 and α_1 adrenergic receptors are well known, both in experimental animals, such as ewes and dogs¹¹, and in man^{12,14}. With low ephedrine doses, that is 2 and $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, there has been a major β_1 -adrenergic action, with predominance of the chronotropic over the inotropic effect. The latter, although less important, must have also been present, because no mean blood pressure decrease was seen in these groups, as compared to control group, which only received sodium pentobarbital. It is possible that ephedrine's inotropic action opposed the myocardial depressing action, typical of sodium pentobarbital^{15,16}.

Sodium pentobarbital's hemodynamic cardiovascular effects, characterized by increased heart rate and decreased mean blood pressure, as observed in our study, are considered due to the anesthetic depressing action on the myocardium, followed by a reflex tachycardic effect by arterial baroreceptors activation¹⁶.

With a higher ephedrine dose ($100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), there has been a major myocardial inotropic effect with significant mean blood pressure and cardiac index increase, in addition to the chronotropic effect. Conversely, the significant central venous pressure increase may be a consequence of the increased number of circulating red blood cells. One cannot discard an important alpha-constrictor action of the capacitance system, which seems to predominate over the resistance system when ephedrine is used^{12,17}. Confirming this possibility, there have been no changes in systemic vascular resistance in the ephedrine groups. Ephedrine's α -adrenergic action may have led to spleen constriction with a consequent release of red blood cells to blood flow, determining an increase in hematocrit¹⁸.

Sodium pentobarbital has mild and in general transient effects on renal function¹⁹. The only concern was not to study renal function during the first 15 minutes after drug administration because during this period there may be significant renal function changes.

The first studies on ephedrine action over human renal function have found some changes. So, it has been seen in men that 50 to 75 mg intramuscular ephedrine decreases renal plasma flow and does not change glomerular filtration rate¹⁰. Other studies, however, have not observed major renal changes with 35 to 75 mg intramuscular or 35 mg intravenous ep-

hedrine⁸, or even with continuous intravenous administration of 2 mg.min⁻¹ for 30 minutes⁹.

Subsequent studies have found that ephedrine may even improve renal function. So, it has been observed in the postoperative period of patients submitted to major vascular procedures, that 2 to 6 µg.kg⁻¹.min⁻¹ ephedrine, after an initial 5 mg intravenous bolus enough to maintain blood pressure 20% above baseline, would increase cardiac output, renal plasma flow, glomerular filtration rate and urinary output. When the dose was increased to 4 to 12 µg.kg⁻¹.min⁻¹, in spite of an even sharper increase in blood pressure and cardiac output, it has been seen a minor increase in renal plasma flow without urinary output and glomerular filtration rate changes. There have been no significant plasma catecholamine changes, but there has been a significant decrease in plasma rennin activity, especially with the lowest ephedrine dose. According to the authors, the increase in renal function was due to an increase in perfusion pressure, but they have not discarded the possibility of an additional direct vasodilating effect of ephedrine on afferent and efferent arterioles, similar to what has been observed with dopamine¹².

In dogs anesthetized with sodium pentobarbital and under epidural block (T₁ to L₃), authors have found that 2.5 µg.kg⁻¹.min⁻¹ ephedrine in continuous infusion has normalized blood pressure and systemic and renal vascular resistance, decreased after epidural block induction; it has also been observed that cardiac output and renal blood flow, measured by electromagnetic fluxometry, were not changed after blockade and ephedrine administration. Heart rate, decreased after the blockade, was increased with ephedrine, but without reaching values above baseline. Systolic volume, increased in 50% after blockade, was normalized after ephedrine¹¹.

Westman et al. (1988)¹², were the first to relate ephedrine effect on renal function to its dose, and the first to admit the possibility of a direct renal effect of ephedrine, similar to that induced by dopamine, with an increase in renal blood flow, cardiac output, urinary output and sodium urinary excretion and a decrease in renal vascular resistance²⁰. It has also to be considered that ephedrine has central dopaminergic actions in experimental animals²¹, but the peripheral dopaminergic action of the drug has not yet been shown.

Our results are not in agreement with a possible dopaminergic action of ephedrine on the kidneys. So, the group receiving the lowest ephedrine dose (2 µg.kg⁻¹.min⁻¹), has not shown an important renal hemodynamic change, in spite of renal function changes, with increased urinary output and sodium fractional excretion, and with sodium clearance overcoming glomerular filtration rate and causing more calcium excretion. With the intermediate ephedrine dose (10 µg.kg⁻¹.min⁻¹), there has been only an increase in filtration fraction. It seems that there has been a higher ephedrine effect on efferent arterioles resistance, increasing their tone, because renal plasma flow measured by PAH clearance, tended to decrease, and glomerular filtration rate, measured by creatinine clearance, was not changed. However, in the group treated with the highest ephedrine dose (100

µg.kg⁻¹.min⁻¹), there has been an increase in renal vascular resistance, with a significant renal plasma and blood flow decrease.

So, the lowest ephedrine dose has not induced a renal vasodilating effect, the same being true for the intermediate dose, with which, on the contrary, there were evidences of renal vasoconstricting effects, with increased filtration fraction. With the highest dose, ephedrine although increasing cardiac index and blood pressure, has acted on renal hemodynamics, similarly to amines with important α constrictor activity.

The possibility of renal vasoconstrictor hormones release, such as rennin, with higher ephedrine doses should be less considered, because the major stimulation for such is blood pressure decrease, which is exactly opposed to what has happened. It is also to be considered that the authors have observed plasma rennin activity decrease after ephedrine infusion¹².

The possibility that renal changes with lower ephedrine doses are a consequence of perfusion pressure increase due to heart index and cardiac output increase with a consequent inhibition of the hypothalamus-hypophysis-kidney axis, or extracellular volume expansion cannot be discarded.

A direct ephedrine effect on sodium reabsorption should not be ruled out¹². The possible action site for decreased sodium reabsorption is still controversial, even for drugs such as dopamine, which seem to have direct renal tubular effects with decreased sodium reabsorption by proximal renal tubules²⁰. We believe that further studies are necessary to explain possible ephedrine dopaminergic effects, as well as their possible action site.

In conclusion, depending on the dose, ephedrine has differentiated renal hemodynamic effects.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Gamlin F, Vucevic M, Winslow L et al - The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia*, 1996;51:488-491.
02. Taguchi N, Nishikawa T, Inomata S et al - Hemodynamic effects of intravenous ephedrine in infants and children anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesth Analg*, 1996;82:568-573.
03. Ralston DH, Shnider SM, Lorimier AA - Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1974;40:354-370.
04. Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Capelli EL et al - Prophylactic ephedrine during cesarean delivery spinal anesthesia: Dose-response study of bolus and continuous infusion administration. *Braz J Anesthesiol Int Issue*, 2000;50:32-37.
05. Hoffman BB, Lefkowitz RJ - Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed, New York, McGraw-Hill, 1996;199-248.
06. Amaral JLG - Suporte Farmacológico da Circulação, em: Braz JRC, Auler Jr JOC, Amaral JLG et al - O Sistema Cardiovascular e a Anestesia. São Paulo, Editora UNESP & Artes Médicas, 1997;125-134.

07. Omoigui S - The Anesthesia Drug Handbook. 2nd Ed, St. Louis, Mosby, 1992;352.
08. Maxwell HM, Morales P, Crowder CH - Effect of therapeutic doses of ephedrine on renal clearances in normal man. Proc Soc Exp Biol Med, 1951;77:539-542.
09. Nickel JF, Smyth CMC, Papper EM et al - A study of the mode of action of the adrenal medullary hormones on sodium, potassium and water excretion in man. J Clin Invest, 1954;33: 1687-1699.
10. Ranges H, Bradley S. - Systemic and renal circulatory changes following the administration of adrenin, ephedrine, and paredrinol to normal man. J Clin Invest, 1943;23:687-693.
11. Zhuang XL, Xu GH, Tong CY - Hemodynamic effects of ephedrine infusion on hypotension during epidural anesthesia in anesthetized dogs. Anesth Analg, 1994;78:S501.
12. Westman L, Hamberger B, Järnberg PO - Effects of ephedrine on renal function in patients after major vascular surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 1988;32:271-277.
13. Morrison DF - Multivariate Statistical Methods. 3rd Ed, New York, Mc Graw-Hill, 1990;495.
14. Goertz AW, Hübner C, Seefelder C et al - The effect of ephedrine bolus administration on left ventricular loading and systolic performance during high thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia. Anesth Analg, 1994;78:101-105.
15. Gilmore JR - Pentobarbital sodium anesthesia in the dog. Am J Physiol, 1965;209:404-408.
16. Manders WT, Vatner SF - Effects of pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia. Circ Res, 1976;39:512-517.
17. Ramanathan S, Grant GJ - Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand, 1988;32:559-565.
18. Stoelting RK - Liver and Gastrointestinal Tract, em: Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1987;780-796.
19. Nascimento C, Braz JRC, Curi PR et al - Efeitos da infusão contínua de propofol sobre a função renal do cão. Estudo comparativo com o pentobarbital sódico. Rev Bras Anesthesiol, 1994;44:163-170.
20. Singer I, Epstein M - Potential of dopamine A-1 agonists in the management of acute renal failure. Am J Kid Dis, 1998;31: 743-755.
21. Zarrindast MR - Dopamine-like properties of ephedrine in rat brain. Br J Pharmacol, 1981;74:119-122.

RESUMEN

Amorim RB, Braz JRC, Castiglia YMM, Vianna PTG, Módolo NSP - Efectos de la Efedrina Sobre las Funciones Cardiovascular y Renal de Perros bajo Anestesia con Pentobarbital Sódico

Justificativa y Objetivos - Con la perspectiva creada por algunas pesquisas de acciones diferenciadas de la efedrina sobre la función renal, dependiendo de la dosis utilizada, y considerando las controversias aun existentes a respecto de sus efectos sobre la función renal, esta pesquisa experimental tiene como objetivo verificar si dosis diferentes de efedrina determinan efectos hemodinámicos y renales diferenciados.

Método - En 32 perros anestesiados con pentobarbital sódico (PS), sometidos a preparación quirúrgica, cateterismo, monitorización, expansión del volumen del fluido extracelular y respiración controlada, fue estudiada la hemodinámica cardiovascular y renal y la función renal. Los perros fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos: G control (n=8), con los perros permaneciendo apenas sobre el efecto del PS, G ef. 2 µg (n=8), G ef. 10 µg (n=8) y G ef. 100 µg (n=8), con los perros recibiendo efedrina en las dosis respectivas de 2, 10 y 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹. Los atributos cardiovasculares y renales fueron estudiados en 5 momentos: control (M1 y M2), durante la infusión de efedrina (M3 y M4) y después la suspensión de la infusión de efedrina (M5).

Resultados - No hubo diferencia significativa entre los grupos en relación a los atributos estudiados. En G ef. 2 µg hubo aumento significativo de frecuencia cardíaca, flujo sanguíneo aórtico, débito urinario y excreción fraccionaria de sodio. En G ef. 10 µg hubo aumento apenas de la frecuencia cardíaca y fracción de filtración, en cuanto en G ef. 100 µg ocurrió aumento de frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión venosa central, flujo sanguíneo aórtico y hematócrito; por otro lado, ocurrió disminución de los flujos plasmático y sanguíneo renales y aumento de la resistencia vascular renal.

Conclusiones - La efedrina, dependiendo de la dosis utilizada, presenta acciones hemodinámicas y renales diferenciadas.