



Ciência Rural

ISSN: 0103-8478

cienciarural@mail.ufsm.br

Universidade Federal de Santa Maria
Brasil

Brum, Alexandre Martini de; Bonafim Carvalho, Marileda
Excreção renal de fósforo em cães nefropatas sob estimulação dopaminérgica
Ciência Rural, vol. 40, núm. 6, junio, 2010, pp. 1314-1320
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33117724007>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Excreção renal de fósforo em cães nefropatas sob estimulação dopaminérgica

Renal excretion of phosphorus in nephropathy dogs under dopaminergic stimulation

Alexandre Martini de Brum^I Marileida Bonafim Carvalho^{II}

RESUMO

A dopamina possui um amplo espectro de ação no sistema urinário. Aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e da excreção fracionada de sódio e fósforo é um efeito renal esperado em indivíduos normais. Este estudo foi realizado com o propósito de testar a hipótese de que a dopamina é capaz de aumentar a excreção fracionada de fósforo em cães nefropatas. Cinco cães saudáveis e quatro cães nefropatas, com doença predominantemente túbulo-intersticial, foram submetidos à infusão de solução controle (NaCl 0,9%) e solução de dopamina em duas taxas de infusão diferentes ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ e $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), sendo realizadas avaliações antes, durante e 30 minutos após a infusão. Os cães saudáveis apresentaram aumento significativo ($P \leq 0,05$) na excreção fracionada e excreção renal de fósforo durante a infusão de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, porém a concentração sérica permaneceu sem alterações durante o tratamento. Já os cães nefropatas apresentaram aumento significativo ($P \leq 0,05$) na excreção fracionada e excreção renal de fósforo, tanto na dose de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, como na de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Além disso, após a infusão de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, a concentração sérica de fósforo apresentou redução significativa. Os resultados são indicativos de que a dopamina nas doses de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ e $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ podem ser incluídas na terapia de cães nefropatas para melhorar a homeostase de fósforo.

Palavras-chave: fosfatúria, dopamina, insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

The dopamine has a wide spectrum of action on the urinary system. Increases in glomerular filtration rate, renal blood flow, sodium and phosphate fractionated excretion are renal effects expected in healthy people. Thus, this study was conducted in order to test the hypothesis that the dopamine is

efficient to increase the fractionated excretion of phosphorus in nephropathic dogs. Five healthy dogs and four dogs nephropathic, predominantly with tubule-interstitial illness were submitted to a solution control infusion (NaCl 0.9%) and to a dopamine solution in two different rates of infusion ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ and $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) and were assessed before, during, and 30 minutes after the infusion. The healthy dogs presented a significant increase ($P < 0,05$) in the fractionated excretion and renal excretion of phosphate during the infusion of $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, however, the serum concentration remained without alterations during the treatment. The nephropathic dogs presented a significant increase ($P \leq 0,05$) in the fractionated excretion and renal excretion of phosphate, in the $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, and in the $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ doses. Moreover, after the infusion of $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, the serum concentration of phosphate presented a significant reduction. The results indicate that the dopamine in the doses of $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ and $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ can be included in the intensive therapy of nephropathic dogs to improve the phosphate homeostasis.

Key words: phosphaturia, dopamine, chronic renal failure.

INTRODUÇÃO

A dopamina é uma catecolamina endógena que apresenta capacidade de estimular receptores dopaminérgicos e adrenérgicos (α e β) de forma dose-dependente (HUSSAIN & LOKHANDWALA, 2003). A estimulação dos receptores dopaminérgicos tipo 1 (D1) é capaz de induzir hipotensão e aumento de fluxo sanguíneo para os rins, vasos mesentéricos e coronárias, além de diurese e natriurese (LeCLAIR, et al., 1998). A estimulação dos receptores do tipo 2,

^IPrograma de Pós-graduação em Clínica Veterinária, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, Brasil. endereço para correspondência: Rua João Maurício de Souza, 3913, 14403-734, Franca, SP, Brasil. E-mail: alexmbrum@bol.com.br.

^{II}Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.

presentes nas terminações simpáticas pós-ganglionares e nos túbulos renais, apresentam ação discutível (HUSSAIN & LOKHANDWALA, 2003); entretanto, sabe-se que contribui para hiperfiltração induzida por aminoácidos (LUIPPOLD & MÜHLBAUER, 1998).

A estimulação dopaminérgica aumenta o fluxo sanguíneo renal em humanos por diminuição da resistência vascular renal (McDONALD et al., 1964). Em doses baixas, a estimulação de receptores D1 no leito vascular renal de cães provoca vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo renal (TOBATA et al., 2004); entretanto, com incremento da dose, ocorre estimulação α -adrenérgicas, causando vasoconstrição (FURUKAWA et al., 2002). A vasodilatação ocorre de forma direta pela estimulação dos receptores D1, mediada pela via AMPc/PKA. A ação dos receptores tipo D2 é um pouco mais complexa. Estes receptores podem agir de forma indireta ou direta sobre a musculatura lisa vascular. De acordo com McDONALD et al. (1964), o aumento no fluxo sanguíneo renal parece ser responsável pelo aumento na taxa de filtração glomerular (TFG), mas o aumento do débito cardíaco também desempenha um papel muito importante sobre esse evento. A infusão de “dose-renal” ($1,0$ a $3,0 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) de dopamina causa aumento do fluxo sanguíneo renal em humanos nefropatas crônicos, porém este é menos evidente que em pessoas saudáveis (TER WEE et al., 1986).

Por muito tempo, a dopamina foi utilizada no tratamento e na prevenção da insuficiência renal aguda, entretanto não há evidências de benefício (KELLUM & DECKER, 2001). O uso profilático da “dose-renal” baseava-se na prevenção potencial da injúria celular isquêmica pelo aumento do fluxo sanguíneo renal e da oxigenação e pela diminuição da demanda de oxigênio por meio da inibição do transporte de sódio (DENTON et al., 1996). Doses mais altas de dopamina, capazes de estimular receptores α -adrenérgicos, estimulam a atividade da bomba de Na^+/K^+ -ATPase, aumentando a reabsorção renal de sódio e o consumo de energia (CHEN et al., 1993). Além disso, as doses altas de dopamina levam à vasoconstrição do leito vascular renal, causando efeitos prejudiciais aos rins (FURUKAWA et al., 2002).

Mais de 90% do fósforo plasmático é filtrado no glomérulo, sendo reabsorvido nos túbulos proximais. Como não há secreção tubular, a quantidade de fosfato excretado depende somente da filtração glomerular e reabsorção tubular. O fosfato entra na célula tubular por meio de dois tipos de cotransporte com o sódio (tipo I e II) (YUCHA & DUNGAN, 2004). A dopamina exerce seu efeito fosfatúrico por meio do

acoplamento a receptores D1, que, por sua vez, estimula a adenilato ciclase, aumentando a concentração intracelular de AMPc e causando a internalização do cotransporte NaPi-IIa na membrana apical das células tubulares renais. A redução da quantidade dessa bomba nos túbulos renais diminui a capacidade reabsortiva de fósforo e sódio (BACIC et al., 2005).

Em modelos de roedores com massa renal reduzida, a dopamina exerce um papel importante na excreção renal de fósforo, mesmo na ausência do paratormônio (PTH), sendo responsável pelo incremento da excreção de fósforo na fase inicial da insuficiência renal crônica (ISAAC et al., 1993). CUCHE et al. (1976) observaram que o efeito fosfatúrico da dopamina em cães independe das concentrações séricas de PTH e calcitonina, assim como do fluxo sanguíneo renal e da excreção de sódio. Entretanto, em roedores submetidos à privação de fósforo, a infusão de dopamina aumentou significativamente a resposta fosfatúrica do PTH (ISAAC, et al., 1992a). Por outro lado, a estimulação de receptores α_2 -adrenérgicos inibe a ação fosfatúrica do PTH (ISAAC et al., 1992b).

Nos doentes renais crônicos, à medida que vai havendo perda da capacidade funcional, acentua-se o desequilíbrio hidroeletrólítico. Na insuficiência renal caracterizada clínica e laboratorialmente, entre as alterações que compõem o conjunto de excessos e déficits, destaca-se a retenção de fosfatos. O arsenal terapêutico disponível para controlar esse problema envolve a dieta que só pode ser empregada em pacientes estáveis, além de quelantes de fósforo, mas o resultado almejado pode custar semanas de espera. A retenção de fosfato desencadeia uma complicação grave nos pacientes insuficientes renais crônicos, o hiperparatireoidismo secundário renal (POLZIN & OSBORNE, 1995). Essa alteração endócrina resulta não só da retenção de fósforo, mas também da diminuição da produção de calcitriol, associada ou não a sua resistência, e/ou hipocalcemia (PATEL et al., 1995). Entre a gama de alterações causadas pelo hiperparatireoidismo, podem-se ressaltar a osteodistrofia, as alterações no sistema imune, a hiperlipidemia e a anemia. A hiperfosfatemia e o aumento dos produtos cálcio-fósforo são os principais fatores envolvidos na calcificação vascular e mortalidade de pacientes humanos com doença renal em estágio final (BLOCK et al., 1998). Para os pacientes em crise, são necessárias medidas de efeito imediato, e a possibilidade de redução da concentração sérica de fosfato usando terapia minimamente intervencionista ainda é um desafio.

Este estudo foi elaborado visando a avaliar os efeitos da dopamina sobre a excreção renal de fosfato

em cães normais e cães com doença renal crônica, buscando a caracterização do papel da filtração glomerular e do trabalho túbulo-intersticial nos possíveis mecanismos envolvidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados dois grupos de cães, um composto por cinco cães saudáveis, e o outro composto por quatro nefropatas. Para a formação dos grupos, os cães foram avaliados clinicamente e laboratorialmente. A avaliação laboratorial consistiu em hemograma, perfil bioquímico (creatinina e uréia), urinálise e depuração de creatinina duplo de 20 minutos. Os cães que não apresentaram alterações na avaliação inicial e cujo valor de depuração de creatinina foi superior a $1,45 \text{ mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ (CARNEIRO, 2002) formaram o grupo de animais saudáveis. Os cães com nefropatia e valores de depuração de creatinina inferiores a $1,45 \text{ mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, azotêmicos ou não e sem outras doenças, compuseram o grupo de animais nefropatas. Foram selecionados quatro cães com doença renal predominantemente túbulo-intersticial. Dois foram estadiados como grau I e outros dois como grau II, conforme a classificação proposta pelo IRIS. Destes, dois apresentavam hiperfosfatemia. Foram selecionados cães com doença renal crônica leve predominantemente túbulo-intersticial, para melhor caracterizar as possíveis alterações nas funções tubulares dos pacientes submetidos à infusão de dopamina. Pacientes com estágio mais avançado de doença renal crônica não foram incluídos no estudo.

Os cães dos dois grupos foram submetidos à avaliação basal (controle negativo) e a outras seis avaliações para testar os efeitos de dois protocolos de infusão de dopamina em solução de NaCl a 0,9%. As avaliações incluíram o controle positivo (infusão de solução de NaCl a 0,9%), o primeiro teste (infusão de dopamina na dose de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e o segundo teste (infusão de dopamina na dose de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$). As avaliações foram realizadas 30 minutos após o início da infusão [momento 1 (M1)] e 30 minutos após o término da infusão [momento 2 (M2)]. A solução de NaCl a 0,9% foi administrada na taxa de infusão aproximada de $2 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$. Para cada um dos testes, a dopamina foi diluída em solução de NaCl a 0,9%, de modo que fossem obtidas as taxas de infusão do fármaco ($1 \text{ g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ e $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) e fosse mantida a velocidade de administração do solvente ($2 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$). Em cada avaliação, foram estimadas a depuração de creatinina, excreção fracionada, carga filtrada e excreção renal de fósforo. Os animais permaneciam na infusão por aproximadamente 100 minutos. As avaliações de cada um dos animais estudados, após o

controle negativo, foram realizadas em intervalos de 24 horas. Os animais nefropatas não receberam outras medicações durante o estudo. Nesses animais, quando apresentavam desidratação, esta era corrigida antes de iniciar a infusão de dopamina.

A avaliação da depuração de creatinina foi realizada por meio da técnica de 20 minutos em duplicata, conforme as recomendações feitas por FINCO (1995). A carga filtrada e excreção renal de fósforo foram obtidas por cálculo a partir dos resultados de depuração de creatinina e excreção fracionada.

Foram realizadas dosagens de creatinina e fósforo nas amostras de sangue e urina. A creatinina foi dosada pelo método da reação de picrato em meio alcalino. O fósforo foi dosado pelo método de Daly e Ertingshausen modificado.

Os dados obtidos (excreção fracionada de fósforo, carga filtrada de fósforo, excreção renal de fósforo e fósforo sérico) foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey, utilizado para comparação de médias entre os diferentes tratamentos dentro do mesmo grupo. Os dados das sessões um e dois, de cada tratamento, foram submetidos ao teste *t* pareado. O teste *t* de Student foi utilizado para comparação de médias, entre grupos, obtidas durante cada tratamento. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa de computador *SigmaStat for Windows*, sendo considerada probabilidade de erro de 5%.

RESULTADOS

Os valores médios de fósforo sérico (Ps), excreção fracionada de fósforo (EFP), carga filtrada de fósforo (CFP) e excreção renal de fósforo (ExP) dos cães saudáveis e dos nefropatas são apresentados na tabela 1.

Não houve diferença significativa entre as concentrações séricas de creatinina entre os dois grupos (cães saudáveis: $1,1 \pm 0,2 \text{ mg dL}^{-1}$; cães nefropatas: $1,7 \pm 0,8 \text{ mg dL}^{-1}$); entretanto, houve diferença significativa entre a concentração sérica de fósforo (cães saudáveis: $5,0 \pm 0,6 \text{ mg dL}^{-1}$; cães nefropatas: $6,1 \pm 0,7 \text{ mg dL}^{-1}$) na avaliação inicial dos cães. Nos cães saudáveis, a dopamina determinou aumento significativo da excreção fracionada de fósforo de magnitude dose-dependente, somente durante a infusão da dose de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Após a infusão de dopamina, os valores decresceram significativamente em relação aos valores obtidos durante ambas as infusões de dopamina (Tabela 1). Os cães nefropatas apresentaram aumento da excreção fracionada de fósforo durante ambas as infusões de dopamina. Houve redução significativa após 30 minutos das infusões (Tabela 1). Em relação à

Tabela 1 - Médias, DP e avaliação estatística dos valores de fósforo sérico (Ps), excreção fracionada de fósforo (EFP), carga filtrada de fósforo (CFP) e excreção renal de fósforo (ExP) obtidos durante (M1) e 30 minutos após (M2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina nas taxas de $1\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (DA 1) e $3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (DA 3) em cães saudáveis e nefropatas.

Parâmetros		-----Sádios-----		-----Nefropatas-----	
		M1	M2	M1	M2
Ps mg dL^{-1}	Basal	5,0±0,6 ^a		6,1±0,7 ^a	
	NaCl	4,6±0,5 ^{Aa}	5,0±0,6 ^{Aa}	5,8±0,9 ^{Aab}	5,8±1,0 ^{Aab}
	DA 1	4,6±0,3 ^{Aa}	4,7 ±0,2 ^{Aa}	4,1±0,3 ^{Aab}	3,9±0,5 ^{Ab}
	DA 3	4,4±0,5 ^{Aa}	4,2±0,7 ^{Aa}	4,6±0,8 ^{Aab}	4,2±0,4 ^{Aab}
EFP %	Basal	11,4±0,9 ^a		10,9±7,1 ^a	
	NaCl	13,9±2,3 ^{Aa}	14,8±1,6 ^{Aa}	12,3±1,3 ^{Aa}	12,2±2,5 ^{Aa}
	DA 1	16,1±3,0 ^{Aa}	8,2±3,0 ^{Ba}	27,7±1,2 ^{Ab}	16,6±6,2 ^{Ba}
	DA 3	25,3±2,1 ^{Ab}	14,0±3,5 ^{Ba}	24,5±9,7 ^{Ab}	13,4±9,8 ^{Ba}
CFP $\text{mg min}^{-1}\text{kg}^{-1}$	Basal	9,4±1,0 ^a		5,5±1,5 ^{ab}	
	NaCl	8,5±1,6 ^{Aa}	9,1±0,5 ^{Aa}	5,2±2,4 ^{Aa}	4,1±0,4 ^{Aa}
	DA 1	10,4±2,4 ^{Aa}	8,8±1,2 ^{Aa}	7,7±2,4 ^{Aab}	5,6±1,2 ^{Aab}
	DA 3	11,0±1,7 ^{Aa}	8,9±3,5 ^{Aa}	9,2±1,7 ^{Ab}	6,1±1,2 ^{Aab}
ExP $\text{mg min}^{-1}\text{kg}^{-1}$	Basal	1,1±0,1 ^a		0,6±0,4 ^a	
	NaCl	1,2±0,3 ^{Aa}	1,3±0,2 ^{Aa}	0,6±0,3 ^{Aa}	0,6±0,2 ^{Aa}
	DA 1	1,7±0,5 ^{Aa}	0,7±0,3 ^{Ba}	2,1±0,6 ^{Ab}	1,0±0,5 ^{Ba}
	DA 3	2,8±0,5 ^{Ab}	1,2±0,4 ^{Ba}	2,2±0,7 ^{Ab}	0,8±0,6 ^{Bab}

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula, na mesma linha, dentro de cada grupo, não diferem entre si pelo teste de *t* de Student.

Médias seguidas pelo menos por uma mesma letra minúscula, na mesma coluna, dentro de cada parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey.

carga filtrada de fósforo, as médias obtidas durante as infusões foram superiores ao controle, porém não foram significativas nos cães saudáveis. As CFP apresentaram valores inferiores nos nefropatas em comparação com os cães normais, mas não foram significativos. Nos cães normais, a excreção renal de fósforo apresentou aumento em ambas as infusões de dopamina, de forma dose-dependente, com significância somente na dose de $3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (Tabela 1). Nos cães nefropatas, a excreção de fósforo apresentou o mesmo comportamento dos cães saudáveis, com aumento significativo e redução após o término para as duas doses de dopamina (Tabela 1). A concentração sérica de fósforo dos cães sadio não apresentou alterações significativas. Nos nefropatas, após a infusão de dopamina na dose de $1\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, o fósforo sérico apresentou redução significativa, quando comparada ao valor basal.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a dopamina aumenta a excreção renal de fósforo em cães normais e nefropatas, sendo evidenciada sua ação

fosfatúrica em ambos os grupos. A fosfatúria foi inicialmente descrita por CUCHE et al. (1976) em cães paratireoidectomizados e posteriormente por LeCLAIRE et al. (1998) e BACIC et al. (2005) em roedores.

A EFP apresentou aumento dose-dependente em cães saudáveis deste estudo, porém a persistência da ação fosfatúrica após o término da infusão de dopamina, conforme descrita por CUCHE et al. (1976), não foi observada. Esse achado já havia sido descrito por LeCLAIR et al. (1998), confirmando que a ação da dopamina é fugaz, de acordo com o observado na TFG (McDONALD et al., 1964). No estudo de CUCHE et al. (1976), a dose de dopamina utilizada variou entre 0,88 e $1,05\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, e uma dose maior, como a utilizada no presente estudo, não foi avaliada. A dose de $3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ determinou acréscimo significativo da EFP em cães saudáveis, evidenciando que a inibição tubular da reabsorção de fosfato está diretamente relacionada à quantidade de dopamina administrada. Nos cães nefropatas, a administração de ambas as doses de dopamina resultaram em aumento significativo da EFP. Essa resposta diferiu da encontrada em cães saudáveis, nos quais somente a dose de $3\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ foi capaz de elevar a EFP. Nos cães nefropatas, o aumento

da EFP, durante a infusão de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, justifica-se pelo aumento concomitante da CFP, que, mesmo não sendo significativo estatisticamente, teve magnitude suficiente para elevar a excreção de fósforo. Esse efeito também foi observado sobre a excreção renal de fósforo, pois, tanto na dose de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, como na de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, a excreção foi maior nos nefropatas. A ação sinérgica entre o aumento da TFG (McDONALD et al., 1964), associada à inibição da reabsorção renal de fosfatos (CUCHE et al., 1976; LeCLAIR et al., 1998; BACIC et al., 2005), é responsável por esse aumento. Após os períodos de infusões, o fósforo sérico dos cães nefropatas apresentou redução em relação à concentração sérica basal e aos momentos das infusões de dopamina, evidenciando que a dopamina possui potencial para redução do fósforo sérico em pacientes nefropatas.

As excreções fracionadas de fósforo acompanharam as variações das respectivas cargas filtradas nos cães nefropatas, demonstrando que a eliminação desses eletrólitos está mais relacionada com o aumento na filtração glomerular que a ação tubular da dopamina. Já nos cães saudáveis as excreções fracionadas de fósforo apresentaram variações de maior amplitude que as das cargas filtradas, sugerindo o envolvimento do trabalho tubular, conforme descrito por CAREY (2001). Entretanto, ISAAC et al. (1993) creditaram o aumento da excreção fracionada de fósforo, em ratos com redução de massa renal, à ação inibitória da dopamina sobre a reabsorção tubular do fósforo, pois o aumento da excreção renal de fósforo ocorreu sem aumento da taxa de filtração glomerular.

Durante a infusão de dopamina a $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ em nefropatas, ocorreu um aumento significativo na EFP não evidenciado em cães saudáveis. Esse achado pode estar relacionado a uma maior resposta ao PTH induzido pela infusão de dopamina. ISSAC et al. (1992) evidenciaram que roedores privados de fósforo na alimentação apresentavam aumento significativo de EFP após administração de PTH e dopamina, quando comparada à administração de PTH somente. O incremento da dose de dopamina não resultou em aumento da excreção renal de fósforo em cães nefropatas, como evidenciado em cães normais.

Em relação aos cães nefropatas, foi observado que a primeira dose de dopamina induziu aumentos na EFP e ExP em magnitudes semelhantes às resultantes da dose de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. A resposta tubular à dopamina, contudo, diferiu nos cães saudáveis. A estimulação dopaminérgica revelou envolvimento de mecanismos tubulares nos cães saudáveis, enquanto que, nos cães nefropatas, os parâmetros parecem ser mais influenciados pelas alterações hemodinâmicas. Nos

cães saudáveis, os mecanismos túbulo-intersticiais, incluindo o balanço túbulo-glomerular, modulam as funções glomerulares, mesmo durante a infusão de doses baixas de dopamina. Os efeitos dopaminérgicos tornam-se mais evidentes com doses mais altas. Nos pacientes nefropatas, os mecanismos moduladores podem estar deficitários, permitindo que a ação dopaminérgica ocorra em doses mais baixas. Enquanto as alterações na hemodinâmica renal ocorreram com a menor dose de dopamina, a ação tubular só tornou-se mais evidente com acréscimo da dose, conforme o evidenciado na EFP, na dose de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$. Isso pode ser maléfico, pois doses mais altas podem estimular receptores D2 que induzem hiperfiltração glomerular (LUIPPOLD & MÜHLBAUER, 1998), evento importante na progressão da doença renal crônica. Além disso, um maior aporte de dopamina também pode estimular receptores α -adrenérgicos, que induzem vasoconstrição no leito renal e prejuízo para a função renal (FURUKAWA et al., 2002).

Importante ressaltar que neste estudo foram usados cães com insuficiência renal crônica leve, ou seja, estádios I e II. Foram selecionados pacientes nessas condições, pois as consequências da infusão de dopamina em cães com nefropatias crônicas não estão descritas na literatura. Alterações graves em pacientes com a função renal mais comprometida, como pacientes estádios III ou IV, poderiam causar grave desequilíbrio hidroeletrólítico em pacientes com a homeostase já comprometida. Uma vez que o benefício foi evidenciado em pacientes com doença renal crônica leve, há uma maior segurança para avaliar essa terapia em pacientes com estádios mais avançados da doença. Entretanto, é importante salientar que outras possíveis alterações hidroeletrólíticas podem ocorrer com a infusão de dopamina, tais como os distúrbios do cálcio. Cabe ressaltar que alterações na homeostase do sódio não foram observadas em cães nefropatas submetidos à infusão de dopamina, pois não houve aumento significativo de excreção renal ou concentração sérica desse eletrólito (BRUM et al., 2009). Visto que o impacto dessa terapia sobre a homeostase de outros eletrólitos não foi avaliado, esse fármaco deve ser usado com cautela em pacientes nefropatas.

CONCLUSÃO

A infusão de dopamina nas doses de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ e $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ aumenta a excreção renal de fósforo em cães nefropatas, acarretando uma redução da fosfatemia. O incremento na excreção ocorre por aumento da CFP, porém a inibição da reabsorção tubular também está envolvida. Os resultados do presente

estudo podem justificar a utilização de dopamina em doses baixas, em pacientes insuficientes renais crônicos com hiperfosfatemia, com o intuito de se estabilizar esse eletrólito. Avaliação e acompanhamento de outros eletrólitos séricos são de extrema importância, pois a infusão de dopamina pode causar perda da homeostase de outros eletrólitos, que não foram avaliados neste estudo. Além disso, estudos com cães em estádios mais avançados de insuficiência renal crônica são justificados para avaliar o benefício dessa terapia em pacientes com função renal mais comprometida.

REFERÊNCIAS

- BACIC, D. et al. Activation of dopamine D1-like receptors induces acute internalization of the renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa in mouse kidney and OK cells. **Am J Physiol (Renal Physiol)**, v.288, p.740-747, 2005. Disponível em: <<http://ajprenal.physiology.org/cgi/reprint/00380.2004v1>>. Acesso em: 20 mar. 2005. doi:10.1152/ajprenal.00380.2004
- BLOCK, G.A. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. **Am J Kidney Dis**, v.31, p.607-617, 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W9N-4CF5HW5-18&_user=10&_coverDate=04%2F30%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=d7c9c4e0c91dba757a454c941a50b5d7>. Acesso em: 10 mar. 2005. doi:10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176.
- BRUM, A.M. et al. Homeostase do sódio em cães nefropatas sob infusão de dopamina. **Nucl. Animal.**, v.2, n.2, p.19-30, 2009.
- CAREY, R.M. Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. **Hypertension**, v.38, p.297-302, 2001. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/38/3/297>>. Acesso em: 10 abr. 2005. doi: 10.1161/hy0901.096422.
- CARNEIRO, R.S. **Contribuição ao estudo do clearance de creatinina e da excreção fracionada de sódio, potássio e uréia e determinação de valores de referência de indicadores de função renal.** 2002. 82f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus Jaboticabal, SP.
- CHEN, C. et al. Dopamine fails to inhibit renal tubular sodium pump in hypertensive rats. **Hypertension**, v.21, p.364-372, 1993. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/21/3/364>>. Acesso em: 17 abr. 2005.
- CUCHE, J.L. et al. Phosphaturic effect of dopamine in dogs: possible role of intrarenally produced dopamine in phosphate regulation. **J Clin Invest**, v.58, p.71-76, 1976. Disponível em: <<http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=154157&blobtype=pdf>>. Acesso em: 03 jan. 2006. doi: 10.1172/JCI108461.
- DENTON, M.D. et al. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. **Kidney Inter**, v.50, p.4-14, 1996. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v50/n1/pdf/ki1996280a.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2005. doi:10.1038/ki.1996.280.
- FINCO, D.R. Evaluation of renal functions. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology.** Baltimore: Williams e Wilkins, 1995. p.29-46.
- FURUKAWA, S. et al. Effects of dopamine infusion on cardiac and renal blood flows in dogs. **J Vet Med Sci**, v.64, n.1, p.41-44, 2002. Disponível em: <http://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/64/1/41/_pdf>. Acesso em: 15 fev. 2005.
- HUSSAIN, T.; LOKHANDWALA, M.F. Renal dopamine receptor and hypertension. **Exp Biol Med**, v.228, p.134-142, 2003. Disponível em: <<http://ebm.rsmjournals.com/cgi/reprint/228/2/134>>. Acesso em: 13 fev. 2006.
- ISAAC, J. et al. Dopamine enhances the phosphaturic response to parathyroid hormone in phosphate-deprived rats. **J Am Soc Nephrol**, v.2, p.1423-1429, 1992a. Disponível em: <<http://jasn.asnjournals.org/cgi/reprint/2/9/1423>>. Acesso em: 04 maio, 2005.
- ISAAC, J. et al. Stimulation of alpha 2-adrenoreceptors blunts the phosphaturic response to parathyroid hormone. **J Lab Clin Med**, v.120, n.2, p.305-309, 1992b. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1323637>>. Acesso em: 04 maio, 2005.
- ISAAC, J. et al. Catecholamines and phosphate excretion by the remnant kidney. **Kidney Inter**, v.43, p.1021-1026, 1993. Disponível em: <<http://www.nature.com/ki/journal/v43/n5/pdf/ki1993144a.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2006. doi:10.1038/ki.1993.144.
- KELLUM, J.A., DECKER, J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. **Crit Care Med**, v.29, n.8, p.1526-1531, 2001. Disponível em: <<http://www.sopami.hpg.ig.com.br/CCM55.pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2007.
- LeCLAIR, M.M. et al. Effects of renal interstitial infusion of L-dopa on sodium and phosphate excretions. **J Labor Clin Med**, v.132, n.4, p.308-312, 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WJW-4CN008G-DF&_user=10&_coverDate=10%2F31%2F1998&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1287002597&_rerunOrigin=scholar.google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=278bf01f3247a97102dbcc6f03f820d4>. Acesso em: 09 abr. 2005.
- LUIPPOLD, G.; MÜHLBAUER, B. Dopamine D2 receptors mediate glomerular hyperfiltration due to amino acids. **J Pharmacol Exp Therap**, v.286, p.1248-1252, 1998. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/286/3/1248.full.pdf+html>>. Acesso em: 21 maio, 2008. doi: 0022-3565/98/2863-1248
- McDONALD, R.H. et al. Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. **J Clin Invest**, v.43, p.1116-1124, 1964. Disponível em: <<http://ukpmc.ac.uk/picrender.cgi?artid=203140&blobtype=pdf>>. Acesso em: 03 fev. 2005. doi: 10.1172/JCI104996.

PATEL, S.R. et al. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. **J Clin Invest**, v.96, p.50-59, 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC185172/pdf/jcinvest00013-0066.pdf>>. Acesso em: 03 maio, 2007. doi: 10.1172/JCI118061.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p.508-538.

TER WEE, P.M. et al. Effect of intravenous infusion of low-dose dopamine on renal function in normal individuals and in patients with renal disease. **Am J Nephrol**, v.6, n.1, p.42-

46, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3963058>>. Acesso em: 23 maio, 2008. doi: 10.1159/000167051.

TOBATA, D. et al. Effects of dopamine, dobutamine, amrinone and milrinone on regional blood flow in isoflurane anesthetized dogs. **J Vet Med Sci**, v.66, n.9, p.1097-1105, 2004. Disponível em: <http://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/66/9/1097/_pdf>. Acesso em: 02 abr. 2005. doi: 04A0720880.

YUCHA, C.; DUNGAN, J. Renal handling of phosphorus and magnesium. **Nephrol Nursing J**, v.31, n.1, p.33-37, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008072>>. Acesso em: 20 mar. 2006.