

1219

DOPAMINA

Revisão Bibliográfica

DR. LUIZ EDUARDO IMBELONI (*)

DRA. HELENA GONZALEZ SAN GIL ()**

DRA. MARIA HELENA LISBOA NEIVA (*)**

DRA. CONSUELO BUENO PLEMONT, E.A. (**)**

A dopamina, droga simpaticomimética, tem sido amplamente empregada nos últimos anos como recurso de valia no pré, per, pós-operatório e em várias situações em que há necessidade de suporte cardio-circulatório. Os autores neste trabalho se propõem a uma revisão e atualização bibliográfica sobre a droga visando a melhor compreensão de seus efeitos e seu aproveitamento mais amplo na clínica.

A dopamina, droga adrenérgica, precursora da noradrenalina, possui algumas peculiaridades, que tem sido objeto de estudo quanto a ação e dose. É a mais recente amina simpaticomimética introduzida na terapêutica do choque (21,76, 116,118,129,194), da insuficiência cardíaca (18,116,159), pré-operatório de pacientes de alto risco (153), per-operatório (65) e pós-operatório de cirurgia cardíaca (95,157).

Ela foi identificada pela primeira vez em pequena quantidade na medula supra-renal de animal, em 1951 (76,169) e, posteriormente, foi encontrada nos extratos de feocromocitoma no homem (133,191); mais tarde ela foi evidenciada em muitas espécies animais e finalmente em todos os tecidos do

(*) Anestesiologista do Hospital de Ipanema — INAMPS, médico do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital Municipal Miguel Couto.

(**) Anestesiologista do Hospital Municipal Salgado Filho, estagiária do Serviço de Anestesiologia e Inaloterapia do Hospital das Clínicas da U.F.R.J.

(***) Interna do Serviço de Anestesiologia e Gasoterapia do Hospital de Ipanema — INAMPS.

(****) Chefe do Serviço de Anestesiologia e Gasoterapia do Hospital de Ipanema — INAMPS.

AP 1670

organismo, tendo sido introduzida na clínica em 1962 por Horwitz, Fox e Goldberg (99).

A presença da dopamina nas células miocárdicas do feto de carneiro, com 75 a 80 dias de gestação (112), sugere que a dopamina (62) está presente como precursor da noradrenalina e que ela teria por si só um papel fisiológico na função cardíaca (84).

Em doses baixas (até 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) possui um efeito inotrópico positivo, sem alterar a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA), efeito predominantemente beta-adrenérgico (68).

Em doses altas (20 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) possui um efeito predominantemente alfa-adrenérgico, produzindo alterações hemodinâmicas que lembram as da noradrenalina (68).

A dopamina exerce ainda uma vasodilatação no leito arterial renal, mesentérico, coronariano e intracerebral (69).

I. QUÍMICA DA DOPAMINA

A dopamina difere de outras catecolaminas endógenas pela ausência de um grupo hidroxil na sua cadeia lateral. Quimicamente é a 3,4-hidroxi-fenil-etil-amina, e, no sistema da biossíntese da adrenalina, ela é a precursora imediata da noradrenalina (23,43,107) sendo encontrada em altas concentrações nos nervos simpáticos e cérebro (39). (Figura 1).

A dopamina é um pó branco, inodoro, cristalino, facilmente solúvel em água, sensível à luz em solução, aos álcalis e agentes oxidativos. Seu peso molecular é 189,6 (39). Tem como produto de degradação o ácido homovanílico (HVA) (77).

II. FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA DA DOPAMINA

A dopamina, primeira das aminas biológicas ativas (dopamina \rightarrow noradrenalina \rightarrow adrenalina) sintetizadas pelo organismo, parece ter um papel importante no sistema nervoso autônomo (SNA), possuindo ação farmacológica completa (dose-dependente) (9,190) sobre os receptores alfa e beta, sobre os receptores específicos dopaminérgicos e talvez serotoninérgicos. A sua infusão estimula a síntese de noradrenalina (68).

A resposta à dopamina começa 3 minutos após o início da infusão e se torna máxima aos 30 minutos (33). Ela possui 1/35 da potência pressora da adrenalina e 1/50 da noradrenalina (152).

A dopamina é efetiva no aumento da pressão arterial (PA) com mínimos efeitos colaterais, não agravando as arritmias de pacientes que já as apresentavam previamente (55). Esse aumento da PA parece ser devido mais a um aumento no débito cardíaco (DC) (74,85) e menos à vasoconstrição (85), não tendo nenhum efeito adverso no pulmão ou na hemodinâmica pulmonar (74). Em altas doses aumenta a resistência vascular pulmonar (2,11,71,90) e periférica (187).

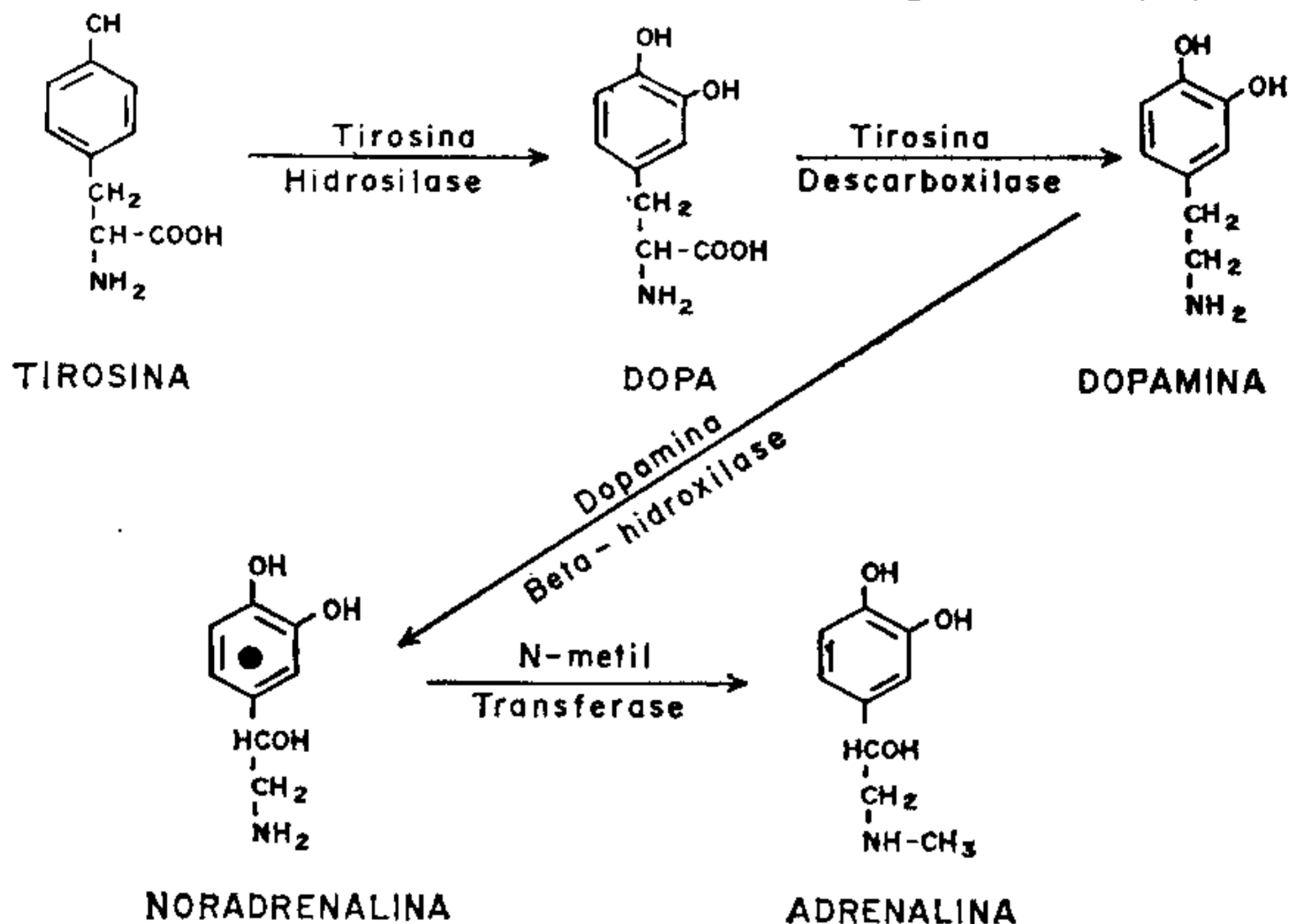


FIGURA 1

Biossíntese das catecolaminas

A toxicidade da dopamina parece praticamente nula, pois mesmo em pacientes urêmicos, com insuficiência renal aguda ou crônica, certos autores têm-na usado com grande sucesso sem observar efeitos secundários (134). Não causa alteração renal, hepática ou manifestações de tipo alérgico e digestivo (55).

Esquemáticamente, e do ponto de vista global, a dopamina acumula três efeitos (64): (Tabela 1)

1. *Receptores dopaminérgicos* — Tem sido postulado um receptor específico para a dopamina (77,193). Existem evidências de receptores específicos no sistema nervoso central (SNC — gânglios da base, sistema mesolímbico dopaminérgico), assim sintomas de parkinsonismo ocorrem após deple-

TABELA I

RELAÇÃO DOSE/EFEITO SOBRE OS RECEPTORES ADRENERGICOS,
CIRCULAÇÃO RENAL E MESENTÉRICA

	Doses baixas (1 a 10 $\mu\text{g/kg/m}$)	Doses altas (> 20 $\mu\text{g/kg/m}$)
Estimulação receptor alfa	0	+ + + +
Estimulação receptor beta	+ +	+ + +
Vasodilatação renal/mesentérica	+ + +	+ + +

ção de dopamina por drogas tais como a reserpina⁽³²⁾ e por alguns neurolépticos (como butirofenonas, fenotiazinas), que atenuam seletivamente a vasodilatação induzida pela dopamina^(77,101).

A estimulação de receptores dopamínicos na zona desencadeante quimiorreceptora (ZQD) bulbar (área postrema do bulbo) resulta no efeito emético que pode ocorrer na administração de dopamina ou substâncias dopaminomiméticas (Ex. Apomorfina), efeito este bloqueado pelos antagonistas dos receptores dopaminérgicos (Ex. Fenotiazinas).

A dopamina produz vasodilatação nos leitos vasculares renal, mesentérico e coronariano do cão em doses menores do que as necessárias para causar vasodilatação beta-adrenérgica. Essa vasodilatação não é bloqueada pelos bloqueadores beta-adrenérgicos, atropina ou anti-histamínicos, e não é atenuada pela administração prévia de reserpina e inibidores de monoaminoxidase (IMAO)⁽⁷⁷⁾. A apomorfina também causa uma vasodilatação renal semelhante à dopamina, sugerindo que ela pode atuar como agonista e antagonista⁽⁶⁹⁾.

2. Efeitos adrenérgicos

2.1. Efeitos alfa-adrenérgicos — O efeito predominante da dopamina nos leitos vasculares arteriais é vasoconstrição, devido à ação em receptores alfa-adrenérgicos^(9,45,57,132,136,141,166). A vasoconstrição que ela produz é devida à ação direta e não é afetada ou aumentada com a administração de cocaína^(14,18,63,80,85,86,89) ou reserpina^(29,36,97). Exerce um efeito constritor maior em veias que em artérias⁽¹³⁶⁾.

2.2. Efeitos beta-adrenérgicos — A dopamina é classificada como amina mista, que exerce efeitos cardíacos, agindo diretamente nos receptores beta-adrenérgicos e por liberação de noradrenalina dos sítios simpáticos de armazenamento.

Produz aumento da contratilidade cardíaca, que é bloqueada pelo uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos e por liberação de noradrenalina dos sítios simpáticos de armazenamento (68). Possui efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos (68,77).

Produz aumento da contratilidade cardíaca, que é bloqueada pelo uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos (82,132), e produz um pequeno aumento na frequência cardíaca (FC) (21,90,132,195).

Possui propriedades arritmizantes ventriculares em presença de ciclopropano, halotano (104,147,148) ou ainda quando administrada em grandes doses (9,51). Este efeito é prevenido pela administração de agentes beta-bloqueadores.

3. *Efeitos hemodinâmicos* — A infusão de dopamina em doses de até 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, no homem, produz aumento do débito cardíaco (DC) diminuição da resistência periférica (RP) e pequeno ou nenhum aumento na FC bem como aumento na PA média (99,131). Entretanto em doses de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. ou mais, a PA média aumenta, resistência periférica total (RPT) aumenta e os efeitos hemodinâmicos lembram aqueles produzidos pela noradrenalina (68).

Além dos efeitos cardiovasculares já mencionados, vale salientar que na circulação pulmonar doses altas de dopamina aumentam a pressão mas não a resistência pulmonar no cão anestesiado e doses menores não afetam a pressão pulmonar (68).

4. *Ação sobre o coração* — Sobre o coração, devido a seu efeito beta-adrenérgico, a dopamina tem uma ação inotrópica positiva (Tabela II). Essa ação inotrópica é tão predominante que, em doses baixas e médias, é possível obter aumento do volume de ejeção sistólico antes de provocar taquicardia (21,48,98).

Sobre o ventrículo esquerdo (VE) tem dupla função: quando a pressão de enchimento é baixa, aumenta a PA e o DC sem taquicardia; mas quando esta é alta, a dopamina aumenta pouco a pressão aórtica média, não aumenta o DC, aparecendo taquicardia e extrassistolia (84).

Brooks e col. (27) relataram que infusões de dopamina em cães, em doses variando entre 5 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. resultaram em aumento linear progressivo no fluxo sanguíneo coronariano, aumento este proporcional ao do consumo de oxigênio. Ambos os efeitos eram eliminados pela administração de propranolol, sugerindo assim que a vasodilatação coronariana ocorreria secundariamente ao aumento da demanda de oxigênio miocárdico.

5. *Ação sobre o leito vascular renal e mesentérico* — A ação da dopamina sobre o leito vascular renal e mesentérico é única entre as diferentes catecolaminas ⁽⁶⁴⁾ (Tabela II). O mecanismo de ação da dopamina sobre o rim é muito parti-

TABELA II

AÇÕES DA DOPAMINA SOBRE O CORAÇÃO, VASOS (PERIFÉRICOS, RENAI E MESENTÉRICOS) E FUNÇÃO RENAL

	Modo de ação	Resultados	
		Doses baixas	Doses altas
Coração	Estimulação receptor beta	Contratilidade	Ritmo Contratilidade
Vasos periféricos	Estimulação receptor alfa e beta	Vasodilatação (ação predominante beta)	Vasoconstrição (ação predominante alfa)
Vasos renais e mesentéricos	Ação direta Ação independente dos receptores alfa e beta Ação seletiva	Vasodilatação	Vasodilatação
Filtração glomerular	?	Aumento filtração glomerular Aumento natriurese Independente do DC Independente do fluxo plasmático renal	
Natriurese		Sem reabsorção de potássio (não inibe a aldosterona)	

cular, sendo um mecanismo seletivo diferente de outras substâncias como por exemplo a hidralazina, que dilata os vasos renais e mesentéricos, mas não tem uma ação seletiva ⁽¹⁾. Ela aumenta o débito sanguíneo renal e mesentérico por uma vasodilatação. Essa vasodilatação parece ser devida a uma ação direta sobre os vasos do rim, aparecendo imediatamente após uma injeção feita na artéria renal denervada, não podendo ser computada a um aumento do DC ⁽¹³⁹⁾, sendo independente dos receptores beta-adrenérgicos, porque ela não é modificada pelos inibidores dos receptores beta-adrenérgicos ^(134,163), além do que pode ser máxima, em doses que tenham pouco ou nenhum efeito sobre a PA sistêmica ^(49,139). Curiosamente, o débito sanguíneo renal aumenta antes ou após o bloqueio dos receptores alfa pela fenoxibenzamina, mesmo quando a PA diminui muito devido ao bloqueio alfa ⁽¹³⁴⁾.

Os dados abaixo demonstram um papel fisiológico da dopamina no leito renal e mesentérico:

- 1.º) a maior parte da catecolamina excretada é de origem renal (60);
- 2.º) a dopadescarboxilase, enzima que interfere na transformação de dopa em dopamina, é muito abundante no tecido renal (189);
- 3.º) quantidades importantes dessa amina no tecido intestinal e pulmonar é que fazem supor um papel neuro-humoral local para a dopamina (96).

6. *Ação sobre a filtração glomerular* — A infusão endovenosa de dopamina aumenta o clearance da inulina, bem como a excreção de sódio (68) e de HPO_4 sem relação com a atividade do paratohormônio (79).

Investigações em animais de laboratório provaram (139) que este aumento da função renal não era secundário a alteração hemodinâmica sistêmica, pois a administração de dopamina em artéria renal produz aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo plasmático renal e da excreção de sódio no rim infundido e não no contralateral (68) (Tabela II). Foi demonstrado que a natriurese produzida pela dopamina podia ocorrer em cães anestesiados (130,141), apesar de redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular. A natriurese, portanto, independeria de alterações no fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular (o mecanismo responsável poderia ser alteração vascular intra-renal). A esse respeito, a dopamina e outros agentes vasodilatadores que aumentam a excreção de sódio e diminuem a de hormônio antidiurético (ADH), sugerem que um shunt possa ocorrer da área cortical para a medular do rim.

Estudos com corantes mostraram evidências de que a dopamina agiria no tubo contornado distal (141), entretanto, outros autores definiram o local de ação no tubo contornado proximal por meio de técnicas de micropunção repetidas (68, pág. 13), e ainda outros (60, pág. 13) contestam o mecanismo tubular ao mostrar que a injeção de dopamina no sistema porta-renal de galinhas não resulta em natriurese. Em outra série de pesquisas, há uma sugestão de que o aumento da diurese em ratos, com a dopamina, estaria relacionado ao bloqueio de ADH (68, pág. 13), no entanto estudos de osmolaridade e excreção eletrolítica têm quer ser feitos para confirmar essa hipótese (68).

No indivíduo sadio ou mesmo em descompensação cardíaca, a dopamina aumenta a filtração glomerular, mas principalmente a excreção de sódio na urina (50,69,70,118,158,201), aumentando a pressão de perfusão renal (131) e inibindo a

reabsorção tubular de sódio (^{108,178}), não havendo aumento da excreção de sódio em pacientes cirróticos (¹⁵).

A natriurese começa em torno de 10 minutos após o início da infusão, persiste durante toda a duração dessa infusão e é independente tanto do DC quanto do débito plasmático renal (³⁰). Enfim, a excreção urinária de sódio não se acompanha de uma reabsorção recíproca de potássio permitindo assim excluir uma ação inibitória da dopamina sobre a aldosterona (^{46,154}), tendo mesmo uma ação kaliurética (^{66,131,187}).

7. *Ação sobre o Sistema Nervoso Central* — A dopamina é o transmissor predominante do sistema piramidal dos mamíferos. Funciona no sistema extrapiramidal de vários gânglios basais do mesencéfalo e vias nervosas (⁷⁷).

O sistema extrapiramidal tem influência importante na atividade muscular, logo, a redução da dopamina a este nível leva à atividade motora desordenada (Parkinson). A administração de l-dopa, que penetra a barreira hematoencefálica, permite que os gânglios basais e as células nigras formem dopamina, restaurando a atividade motora normal (³²).

Como a dopamina aparece em locais onde a noradrenalina não é encontrada, presume-se que ela tenha função específica nos nervos e receptores dopaminérgicos em separado. Tais receptores estariam em gânglios basais e sistema vascular (³⁹).

Dados experimentais sugerem que o sistema noradrenérgico central estimula a liberação de Hormônio tireo-estimulante (TSH) (através do hipotálamo → hipófise → TSH), enquanto que a ativação do sistema dopaminérgico inibe a secreção de TSH, tanto em indivíduos normais como hipotireoideanos (⁴²).

8. *Dopamina e outros simpaticomiméticos* — A noradrenalina aumenta de maneira significativa a RP, principalmente a renal e mesentérica, dando uma posterior diminuição na diurese e o aparecimento de manifestações isquêmicas no intestino grosso. O uso de dopamina no lugar da noradrenalina evita essas manifestações (¹¹⁷).

A infusão de dopamina, com monitorização cardíaca, tem demonstrado em uma boa porcentagem de casos, não determinar arritmias e, na grande maioria, determina arritmia menor do que o isoproterenol (¹²²). O isoproterenol aumenta o débito renal, mesentérico e aumenta a FC com diminuição da PA (¹¹⁷). A dopamina tem vantagens sobre a diurese, produção de uma taquicardia menor, aumento comparável do DC e um menor consumo de oxigênio (³⁵).

A dobutamina, derivado da isopropil-noradrenalina, tem sido preconizada nos pacientes com IAM por ação direta no

receptor do músculo cardíaco e sem ação nos receptores renais. Ela aumenta o DC em pacientes com ou sem falência cardíaca (¹¹⁹), aumenta a contratilidade miocárdica (^{113,163}), sem aumento da FC (^{113,119,163}) sem que ocorram distúrbios de ritmo, aumenta o débito renal (secundariamente ao DC) (¹⁹⁶) e tem menor efeito na resistência vascular periférica (¹²⁰).

III. INTERAÇÃO COM OUTRAS DROGAS

1. *Nitroprussiato de sódio* — A infusão de nitroprussiato de sódio diminui a pressão de enchimento do lado esquerdo, aumenta o DC, diminui a PA média e a RPT, diminuindo a área de infarto em 58% (¹⁶⁸). A infusão concomitante de dopamina e nitroprussiato resulta em uma alteração favorável, aumento do índice cardíaco (IC) (¹⁴⁰), aumento do DC e melhora da função circulatória (¹⁷⁷) e diminuição da pressão diastólica final de VE (¹⁴⁰).

Os pacientes que respondem inadequadamente a doses altas de dopamina, como na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), poderiam se beneficiar muito da ação vasodilatadora do nitroprussiato de sódio (^{140,177}).

Quatro vantagens da combinação de dopamina e nitroprussiato de sódio seriam (¹⁷⁷):

- 1.º) diminuição da pressão na artéria e capilares pulmonares com melhora da congestão pulmonar;
- 2.º) o uso de pequenas doses de dopamina com diminuição da irritabilidade ventricular e da taquicardia, sem causar náuseas, vômitos e angina;
- 3.º) aumento do DC mais significativo;
- 4.º) PA média mantida, adequado fluxo renal, cerebral e coronariano.

2. *Neurolépticos* — A demonstração de um antagonismo pelo haloperidol, outras butirofenonas e fenotiazinas suporta o conceito de um receptor vascular específico nos gânglios da base. A confirmação posterior foi obtida em estudo da atividade estrutural, no qual somente um derivado, N-metil, a epinina, agia como a dopamina: esse alto grau de especificidade molecular é marcante em contraste com outras aminas simpaticomiméticas que agem nos receptores alfa e beta adrenérgicos (⁶⁹).

A dopamina parece agir por intermédio de receptores específicos que ainda não estão claramente identificados (¹⁹⁷) e que seriam bloqueados pelo haloperidol, diminuindo assim a vasodilatação renal produzida por ela (^{79,197}).

Estudo de 26 pacientes, que fizeram uso de droperidol juntamente com a dopamina, demonstrou que o droperidol não influiu na ação da dopamina sobre o fluxo renal, podendo ser usado quando necessário em neuroleptoanalgesia (19). Outro trabalho (79) mostrou que o efeito da dopamina é claramente maior quando o droperidol é administrado concomitantemente e, mais tarde, mostrou que o uso de droperidol durante a cirurgia não interfere com o efeito diurético da dopamina.

3. *Ketamina* — A ketamina potencializa a noradrenalina, adrenalina e tiramina mas não potencializa a dopamina e isoproterenol. A dopamina e o isoproterenol produzem aumento mais acentuado na FC separadamente do que quando associados à ketamina. Esta diferença se torna mais proeminente com o resfriamento (92).

4. *Halogenados* — As doses arritmizantes da adrenalina e dopamina diminuem significativamente quando o paciente é anestesiado com halotano, a redução média é de 54% para adrenalina e 65% para dopamina. Já o enflurane não altera o valor da dose que produz arritmia para nenhum dos dois agentes. A dose necessária de adrenalina e dopamina aumenta significativamente em anestesia com o fluoroxeno e o metoxifluorano (198).

5. *Metoclopramida* — A metoclopramida é inibidor específico do receptor dopaminérgico e aumenta o nível plasmático de TSH em pacientes com hipotireoidismo, evidenciando um controle indireto da dopamina na regulação do TSH (42).

6. *Fenil-hidantoína* — Estudo de cinco pacientes graves, que receberam dopamina para manter a PA devido a problemas neurológicos associados desenvolveram convulsões, necessitando do uso de fenil-hidantoína, mostrou que, com a infusão de fenil-hidantoína, a PA que antes era estável com a dopamina, caiu rapidamente (20). A análise desses casos levou à hipótese de que a interação fenil-hidantoína e dopamina produzia hipotensão. Em animais normotensos não houve alteração, já em animais em que se provocou hipotensão por sangramento, o uso de dopamina colocou a PA em níveis pré-sangramento e, neste ponto, a adição de fenil-hidantoína produziu uma queda persistente da PA. O mecanismo da hipotensão é desconhecido. É sabido que em grandes doses a fenil-hidantoína causa hipotensão. Tendo em vista esses achados, é recomendável que a infusão de fenil-hidantoína seja muito cuidadosa se usada em pacientes que necessitem de dopamina (20).

7. *Inibidores da monoaminooxidase* — A dopamina é metabolizada pela monoaminooxidase, sendo contraindicada sua administração em pacientes que estão fazendo uso de outras catecolaminas (102), IMAO (52) e portadores de feocromocitoma (52).

IV. EMPREGO CLÍNICO

1. *Insuficiência cardíaca congestiva* — A dopamina, por aumentar o DC (aumenta a força de contração) sem alterar praticamente a FC diminuindo a pressão em VE, bem como a resistência vascular pulmonar e periférica, é empregada nos pacientes com ICC que não responderam a outros medicamentos. Além dos efeitos cardíacos, a melhora da função renal, por aumento da excreção de sódio, contribui no tratamento desses pacientes (99,131,161,162). O aumento constante do volume urinário precede a melhora da falência circulatória, com ação moderada sobre a pressão venosa central, em doses de até 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. (54).

2. *Choque* (várias etiologias) — O início da infusão de dopamina em pacientes chocados deve ser precedido da monitorização da PA, FC, débito urinário e, principalmente, da correção da hipovolemia (77), pois o agravamento da hipovolemia verdadeira ou seletiva, por alteração na distribuição do volume sanguíneo (40,165), aumenta a irritabilidade miocárdica, com diminuição do período refratário (34).

É empregada no choque cardiogênico por melhorar as condições hemodinâmicas, o rendimento cardíaco e diminuição da pressão em VE (130).

A dopamina parece ser mais eficiente em pacientes oligúricos com RP normal ou baixa. Aqueles com RP alta podem não apresentar aumento do volume urinário apreciável por causa da excessiva vasoconstrição alfa-adrenérgica. A associação de dopamina com isoproterenol, fenoxibenzamina ou fentolamina é vantajosa nesses pacientes (118,129,182).

A diferença de resposta à dopamina no choque cardiogênico e endotóxico pode ser devida ao fato de que no choque endotóxico o volume sanguíneo circulante diminui em maior extensão do que no choque cardiogênico e alterações sanguíneas bioquímicas ocorrem, principalmente acidose. Nessas condições, a dopamina sozinha é incapaz de restaurar os parâmetros hemodinâmicos ao normal (122).

3. *Hipertensão arterial* — Como a insuficiência renal progressiva é seqüela comum na hipertensão arterial (25,93), e ocorre a despeito da terapia antihipertensiva, o uso de dopamina via oral (com pouco efeito alfa e beta-adrenérgico)

em baixas doses seria útil para promover aumento do fluxo renal e urinário nesses pacientes. Pacientes tratados com reserpina respondem a infusão de dopamina (178).

4. *Cirrose hepática* — A dopamina é a primeira droga a ser descrita como produzindo melhora da função renal em pacientes com insuficiência renal secundária à cirrose (15). Esta melhora se reflete nas condições hemodinâmicas do paciente com aumento do fluxo renal, embora não ocorra excreção de sódio satisfatória, mas há diminuição apreciável nos níveis de renina (16,123).

5. *Insuficiência renal aguda* — Estudos realizados por Talley, Forland e Beller (181) mostraram que a dopamina em baixas doses (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$), em associação com diuréticos potentes, promove um aumento do fluxo urinário, diminuição dos níveis séricos de uréia e creatinina, possibilitando que se adie a diálise em alguns pacientes.

6. *Intoxicação medicamentosa* — O uso de dopamina leva ao aumento da excreção renal de salicilatos, fenobarbital e meprobramatos (122), embora questionável (77). Sua vantagem no paciente hipotenso é que ao contrário de outras aminas pressoras, aumenta o fluxo sanguíneo renal e hepático (acelerando o metabolismo), promovendo assim a eliminação mais rápida dessas substâncias (172).

7. *Reposição dos estoques de catecolaminas* — É possível que a administração de dopamina ou l-dopa resulte no aumento da síntese de adrenalina e noradrenalina quando elas são depletadas em condições tais como ICC (36,186), queimaduras (75) e choque (91,109).

8. *Infarto agudo do miocárdio (IAM)* — Experiências em animais com IAM demonstraram que a dopamina pode aumentar a área de infarto, mesmo na menor dose terapêutica. Entretanto, estudos clínicos em pacientes com doença coronariana não demonstraram precipitação da angina ou alteração da produção de lactato pelo miocárdio (152,168). No homem Lerfay (115) observou boa tolerância ao produto em coronarianos, sem repetição do episódio doloroso ou extensão da necrose, mas, qualquer droga que aumente a demanda de oxigênio, sem aumento da oferta, potencialmente comprometerá o miocárdio (152,168). Outros autores concluíram que o uso de dopamina é potencialmente perigoso para o miocárdio agudamente isquêmico (126), pois seu uso em IAM é associado à deterioração do metabolismo miocárdico comprovado pelo aumento da extração de oxigênio pelo miocárdio, aumento da diferença de oxigênio artéria-seio coronariano e pela maior produção de lactato (126).

Trabalhos recentes demonstraram que o uso de dopamina no IAM frequentemente melhora a hemodinâmica em 75% dos pacientes, com aumento do IC, aumento do DC, diminuição da A-V O₂, diminuição da resistência arterial pulmonar, sendo que em 25% não houve melhora (66).

A sobrevivência a longo prazo dos pacientes com choque cardiogênico devido a IAM não ocorre por causa da grande área miocárdica lesada, o mesmo não ocorrendo quando a causa do choque fôr a depressão do miocárdio associada à anestesia e by-pass cardio-pulmonar (103).

9. *Pré-operatório* — A suspensão do digital e diuréticos no pré-operatório de pacientes de alto risco não causou nenhuma intercorrência, sendo que a dopamina conseguiu substituí-los integralmente, mantendo os pacientes compensados hemodinamicamente. No pós-operatório houve necessidade de infusão de dopamina por períodos que variavam de 12 a 96 hs e o digital era reiniciado quando a dopamina era totalmente suprimida (153).

10. *Pós-operatório de by-pass* — A dopamina pode ser utilizada com sucesso no tratamento de pacientes com DC inadequado e hipotensão, que não toleram a suspensão do by-pass cardio-pulmonar, apesar do tratamento com cloreto de cálcio, expansão de volume e outros agentes pressores inotrópicos (65). Ela aumenta o DC, o volume de ejeção, a PA sistêmica, mas a pressão do capilar pulmonar, não se altera (65).

Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos da dopamina, dobutamina e epinefrina imediatamente depois da cessação do by-pass cardio-pulmonar, em pacientes com evidências pré-operatórias de disfunção de VE, os autores (176) concluíram que a dopamina (5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$), a dobutamina (5 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$) e a epinefrina (0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$), todas são adequadas para o suporte inotrópico durante a emergência do by-pass cardio-pulmonar, produzindo aumento do IC com uma pressão em aurícula esquerda constante, aumento pequeno da FC e nenhuma arritmia severa. A dopamina parece ser duas vezes mais potente que a dobutamina para este fim, embora a dobutamina seja mais cardio-seletiva (176).

CONCLUSÃO DO EMPREGO CLÍNICO

Os efeitos cardiovasculares da dopamina resultam de suas ações em receptores alfa, beta-adrenérgicos e dopaminérgicos. Em grandes doses, os efeitos alfa-adrenérgicos de constrição predominam com aumento da RP e PA; em peque-

nas doses, a vasodilatação renal e mesentérica prevalece com diminuição da RP e PA. Efeitos apenas inotrópicos e renais ocorrem em infusões lentas e em baixas doses.

O aumento da contratilidade, do DC, diminuição da RPT, sem alteração significativa na FC e PA média, associados a um aumento do fluxo renal, da filtração glomerular e da excreção de sódio, tornam a dopamina eficaz no tratamento da ICC, do choque, da cirrose hepática, da insuficiência renal oligúrica e intoxicação medicamentosa.

Os efeitos renais e cardiovasculares da administração oral de l-dopa são os mesmos produzidos pela infusão venosa de dopamina, exceto que l-dopa pode levar à hipotensão arterial por efeito no SNC. O conhecimento das ações cardiovasculares e renais da l-dopa é muito importante por causa de suas aplicações clínicas e possíveis efeitos adversos em pacientes com parkinsonismo (38,72,73,96).

V. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais da dopamina descritos por diversos autores desaparecem com a suspensão da infusão. A solução deve ser feita em veia de grosso calibre para evitar o perigo de extravasamento.

Deve-se ter o máximo cuidado no uso de dopamina em pacientes idosos com lesão vascular pré-existente consequente à arteriosclerose, diabetes, doença de Raynaud, etc. (6,178). A gangrena de extremidades, consequente ao uso de altas doses de dopamina, pode ser tratada com fentolamina e fenoxibenzamina (178,196).

A cianose de extremidade provocada pelo uso de dopamina foi revertida imediatamente com o uso de clorpromazina, sugerindo que se deve usar clorpromazina intermitentemente à infusão de dopamina (185).

Há ainda relatos de várias outras reações adversas com o uso da infusão de dopamina tais como: angina pectoris típica (131), extrassistolia ventricular (103,131), náuseas e vômitos (103,177), taquicardia supraventricular (118,129,131,178,188), taquicardia ventricular (118), taquicardia sinusal (103) e agitação em paciente obnubilado (118).

VI. PADRONIZAÇÃO

250 mg de dopamina em 250 ml soro glicosado 5%

500 mg de dopamina em 500 ml soro glicosado 5%

1 ampola = 10 ml = 50 mg

1 ml = 1 mg

$$1 \text{ ml} = 20 \text{ gs} = 60 \mu \text{ gs}$$

$$1 \text{ gt} = 1/20 \text{ mg} = 50\mu/\text{g} (= \text{dose máxima/kg/min.})$$

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a orientação da Dra. Carmen Baptista dos Santos na organização final desta publicação.

SUMMARY

DOPAMINE: A REVIEW

Dopamine, an adrenergic agent, as been proposed in the last years as a drug of choice during perioperative period in various conditions to support cardio-circulatory system.

The overall clinical application of the drug are reviewed trying to explain its physiological and pharmacological effects.

REFERÊNCIAS

1. Ablad B et Mellander S — Comparative effects of hydralazine, sodium nitrite and acetylcholine on resistance and capacitance blood vessels and capillary filtration in skeletal muscle of the cat. *Acta Physiol Scand* 58:319, 1963.
2. Abrahamsen A M, Starstein L, Westlie L, Starstein O — Effects of dopamine on hemodynamic and renal function. *Acta Med Scand* 195:365, 1974.
3. Accorsi E, Castelli E, Cozza C, Zanello M — Impiego clinico della dopamina in rianimazione. *Boll Soc Ital Cardiol* 4(XXI):609, 1975.
4. Ahlquist R P — A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153:586, 1948.
5. Ahlquist R P and Levy B — Adrenergic receptive mechanism of canine ileum. *J Pharmac Exp Ther* 127:146, 1959.
6. Alexander C S, Sako Y, Mikulic E — Pedel gangrene associated with the use of dopamine.
7. Alles G A — The comparative physiological actions of dl-beta-phenylisopropylamines-I-pressor effect and toxicity. *J Pharmac Exp Ther* 47:339, 1933.
8. Alles G A and Prinzmetal M — The comparative physiological action of dl-beta-phenylisopropylamines-II-bronchial effect. *J Pharmac Exp Ther* 48:161, 1933.
9. Allwood M J, Cobbold A F et Ginsburg J — Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. *Brit Med Bull* 19:132, 1963.
10. Allwood M J and Ginsburg J — Peripheral vascular and other effects of dopamine infusions in man. *Clin Sci (London)* 27:271, 1964.
11. Aviado D M, Sadavonguivad C — Pharmacological significance of biogenic amines in the lungs: noradrenaline and dopamine. *Brit J Pharmacol* 35:374, 1970.
12. Aviado D M Jr — Cardiovascular effects of some commonly used pressor amines. *Anesthesiology* 20:71, 1959.
13. Aviado D M Jr — *Sympathomimetic Drugs*, 1970, C C Thomas Pub, Springfield.
14. Barger G and Dale H H — Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol (London)* 41:18, 1970.
15. Barnardo D E et al — Effects of dopamine on renal function in patients with cirrosis. *Gastroenterology* 58:524, 1970.

16. Barnardo D E et al — Renal function, renin activity and endogenous vasoactive substances in cirrhosis. *Am J Dig Dis* 15:419, 1970.
17. Belin M R — Contribution à l'étude hémodynamique de la dopamine en réanimation. Thèse Médecine, Clermont-Ferrend, 1975.
18. Benegovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N et Levitt B — Dose related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 87:550, 1974.
19. Birch A A — Effects of droperidol-dopamine interaction on renal blood flow in man. *Anesthesiology* 47:70, 1977.
20. Bivinis B A — Dopamine, phenytoin interaction. *Arch Surg* 113(3):245, 1978.
21. Black W L et Rolett E L — Dopamine induced alteration in left ventricular performance. *Circ Res* 19:71, 1966.
22. Black W L and Rolett E L — Cardiovascular adrenergic activity of dopamine in dog. *Am Heart J* 75:233, 1968.
23. Blaschko H — Formation of catecholamines in the animal body. *Brit Med Bull* 13:162, 1957.
24. Blundell J E and Leskem M B — Dissociation of the anorexic effects of fenfluramine and amphetamine following intra hypothalamic injection. *Br J Pharmac* 47:183, 1973.
25. Breckenbridg A, Dollery C T and Parry E H O — Prognosis of treated hypertension: changes in life expectancy and crises of death between 1952 and 1967. *Quart J Med* 39:411, 1970.
26. Bonyar P — Betamimétiques et beta-inibiteurs adrénergiques. *Ann Anesth Franç* 9:1, 1968.
27. Brooks H L, Stein P D, Matson J L et Hyland J W — Dopamine induced alterations in coronary hemodynamics in dog. *Circ Res* 24:699, 1969.
28. Browne R K and Zaroslinski J — Cardiovascular effects of dopamine in the rat. *Pharmacologist* 13:248, 1971.
29. Burn J H and Rand M J — The depressor action of dopamine and adrenaline. *Brit J Pharmacol* 13:471, 1958.
30. Burns C R et Mc Giff J C — Mechanism of the natriurect action of dopamine. *Circulation* 79(II):35, 1967 (Suppl.)
31. Caldwell R W and Golberg L I — An evaluation of the vasodilatation produced by mephentermine and certain other sympathomimetic amines. *J Pharm Exp Ther* 172:297, 1970.
32. Carlsson A — The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmac Rev* 11:490, 1959.
33. Carvalho M — Hemodynamic effects of 3-hydroxytyramine (dopamine) in experimentally induced shock. *Survey Anesth* 14:106, 1970.
34. Chausset B, Racle J P, Belin M et Constantin B — Justifications hémodynamiques des techniques de débit constant pour l'apport de cathécolamines dans le traitement des déstress circulatoires. *Anesth Analg (Paris)* 34(6):1228, 1977.
35. Chiche P et Baligadoo S — L'utilisation de la dopamine dans le traitement du choc cardiogénique: résultats préliminaires. *Ann Anesth Franç* 16:705, 1975.
26. Chidsey C A and Barunwald E — Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in congestive heart failure. *Pharmacol Re* 18:685, 1966.
37. Davidson C and Wylie W D — *A Practice of Anesthesia*, 3th ed. 1972 by Llyd Luke (Medical books) Ltd. London-England.
38. Clark W G — Studies on inhibition of L-dopa decarboxylase in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev* 11:330, 1959.
39. Collins V J — *Principles of Anesthesiology*, 2nd ed 1976 by Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
40. Constantin B, Andison J L, Gasparini J J et Fonderal J — Influence de l'isopropylnoradrénaline sur le comportement vasomoteur du chien anesthésié. *C R Soc Biol* 162(3):736, 1968.

41. Daniell H R, Bagwell E E et Walton R P — Limitation of myocardial function by reduced coronary blood flow during isoproterenol action. *Circ Res* 21:81, 1967.
42. Delitala G — Dopamine and TSH secretion in man. *Lancet*, 2(8041): 760, 1977.
43. Demis D J, Blaschko M et Welch A D — The conversion of dihydrophenylalanine (dopa) to noradrenaline by bovine adrenal medullary homogenates. *J Pharmacol Exp Ther* 117:208, 1959.
44. Dempsey P L and Cooper T — Pharmacology of the coronary circulation. *A. Rev Pharmac* 12:99, 1972.
45. Dietzel W, Nirsson W H and Hinshaw L B — Dopamine induced changes in isogravimetric capillary pressure and arterial and venous resistances. *Arzneimittel-Forschung* 20:513, 1970.
46. Dingman J F, Finkenstaedt J T, Laidlaw J C, Renold A E, Jenkins D, Merrill J P et Thorn G W — Influence of intravenously administered adrenal steroids on sodium and water excretion in normal and Addisonian subjects. *Metabolism* 7:608, 1958.
47. Di Segni E et al — Modificazioni di alcuni indici emodinamici e dello stato contrattile del miocardio durante infusione di dopamine nell'uomo. *Boll Soc Ital Cardiov* 10(XVI):611, 1971.
48. Donald Mc R H et Goldberg L I — Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *Fed Proc* 21:127, 1962 (Abstracts).
49. Donald Mc R H et Goldberg L I — Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharm Exp Ther* 140:60, 1963.
50. Donald Mc R H, Goldberg L I, Nay Mc J L et Little E P — Augmentation of sodium excretion and blood flow by dopamine in man. *Clin Research* 11:248, 1963.
51. Döring D, Trenckmann H and Urbaszek W — Die kardiovaskulären Wirkungen von Hydroxyramin (Dopamin) und ihre Bedeutung für die Therapie des kardiogenen Schocks beim Herzinfarkt. *Z G Inn Med Thre Grenzgeb* 24:881, 1969.
52. Dripps R D, Eckenhoff, J E and Vandam L D — *Introduction to Anesthesia*, W B Saunders Company, Philadelphia, 1972.
53. Dubouloz F, Martin C, Fogliani J et Nava G — Dopamine et choc. Étude clinique préliminaire. A propos de 7 observations. *Ann Anesth Franç* 16:701, 1975.
54. Du Gres B — Utilisation de la dopamine en réanimation post-opératoire de chirurgie cardiaque: résultats préliminaires. *Ann Anesth Franç* 16:683, 1975.
55. Dupeyron J B — Utilisation de la dobutamine dans le traitement du choc toxico-infectieux. *Anesth Analg Réan* 34:917, 1977.
56. Ebels T — Dopamine induced ischemia. *Lancet* 2(8041): 762, 1977.
57. Eble J N — A proposed mechanism for the depressor effect of dopamine in the anesthetized dog. *J Pharm Exp Ther* 145:64, 1964.
58. Editorial — Intravenous dopamine. *Lancet* 2(8031):231, 1977.
59. Ekstrom B, Elfneron J et Essen C V — Studies on the influence of monoamines on the cerebro-vascular response to arterial hypoxia. *Acta Neurol Scandinav* 57:159, 1978.
60. Euler von U S et al — The presence of free and conjugate 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (dopac) in urine and blood plasma. *Acta Soc Med Upsalica* 64:317, 1959.
61. Euler von U S et Lishajko F — Dopamine in mammalian lung and spleen. *Acta Physiol. Pharmacol Neerl* 6:295, 1957.
62. Faber J J and Green T J — Foetal placental blood flow in the lamb. *J Physiol (London)* 223:375, 1973.
63. Farmer J B — Indirect sympathomimetic actions of dopamine. *J Pharm Pharmacol Neerl* 18:261, 1966.

64. Février C, Colin L et Hanquet M — La dopamine dans le traitement du choc. *Revue Med de Liège* 6(XXV):173, 1970.
65. Filner K et al — Favorable influence of dopamine on left ventricular performance in patients refractory of discontinuation of cardiopulmonary bypass. *Circulatory shock* 4:223, 1977.
66. Flammang D, Sebastien Ph et Bouvrain Y — Étude hémodynamique de la dopamine employée dans les cardiopathies chroniques et dans le choc cardiogénique compliquant l'infarctus aigu du myocarde. *Ann Anesth Franç* 16:669, 1975.
67. Gifford R R M, Brock H T, Dayton P D and Goldberg L I — Increasead clearances of phenobarbital and salicylate produced by dopamine in the dog. *Amer J Med Sci* 258:351, 1969.
68. Goldberg L I — Cardiovascular and renal actions of dopamine; potential clinical applications. *Pharma Rev* 24:1, 1972.
69. Goldberg L I — Dopamine; clinical uses of an enrogenous catecholamine. *Survey Anesth* 19:432, 1972.
70. Goldberg L I, Mc Donald R H Jr et Zimmerman A M — Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *New Engl J Med* 20:269, 1960.
71. Goldberg L I — The treatment of cardiogenic shock: the search of an ideal drug. *Amer Heart J* 75:416, 1968.
72. Goldberg L I and Whitsett T L — Cardiovascular effects of levodopa. *Clin Pharmacol Ther* 12:376, 1971.
73. Goldberg L I, Da Costa F M and Ozaki M — Actions of the decarboxylase inhibitor alfa-methyl-3,4-dihydroxyphenyalanie, in the dog. *Nature (London)* 188:502, 1960.
74. Goldberg L I — Dopamine: clinical uses of an endogenous catecholamine. *New Engl J Med* 291:707, 1974.
75. Goodall Mc C and Alton H — Dopamine (3-hydroxytyramine) replacement and metabolism in sympathetic nerve and adrenal medullary depletions after prolonged thermal injury. *J Clin Invest* 4:1761, 1969.
76. Goodall Mc C — Studies of adrenaline in the mammalian heart and supra renals. *Acta Physiol Scand* 24:85, 1951.
77. Goodman L S and Gilman A G — *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Co Inc New York, N.Y. USA, 1975.
78. Göthert M — Effect of halothane on the sympathetic nerve terminals of the rabbit heart. Differences in membrane actions of halothane and tetracaine. *Naunyn Sch Arch Pharmacol* 286:125, 1974.
79. Goto F et al — Attenuation of the diuretic effect of dopamine by droperidol in man and dogs. *Brit J Anaesth* 51:107, 1979.
80. Greene S L et Smith J W — Dopamine gangrene. *New Engl J Med* 294:114, 1976.
81. Greff D E and Fisher L C — Blood supply to the heart. *Circul* II:1517, 1963.
82. Grolleau D et al — Utilisation de la dopamine dans les états de détress cardio-circulatoires aigües, sa place par rapport a l'isoproterenol. *Ann Anesth Franç* 16:691, 1975.
83. George C C — Levodopa in the treatment of Parkinsonism. *JAMA* 218:1093, 1971.
84. Guiraudon G et al — Effects de doses croissantes de depamine sur la fonction ventriculaire gauche du chien. *Ann Anesth Franç* 16:657, 1975.
85. Gurd M R — The physiological action of dihydroxyphenylethylamine and sympatol quart. *J Pharm Pharmacol* 10:188, 1937.
86. Hamet R — Contribution a l'étude de la dihydroxyphényléthylamine. *Arch Int Pharmacodyn Thér* 40:427, 1931.

87. Haensler G, Haefely W and Huerlimann A — On the mechanism of the adrenergic blocking action of bretyllium. *Neunyn Sch Arch Pharmacol* 265: 260, 1969.
88. Harris W H — The effects of dopamine on blood pressure and heart rate of inanesthetized fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 130(2):211, 1978.
89. Harris W H and Van Petten G R — A comparison of the effects of norepinephrine, adrenaline, normetanephrine and metanephrine in the cardiovascular system of the inanesthetized fetal and neonatal lamb. *Physiol* 7:34, 1976.
90. Harrison D C, Pirages S, Robison S C and Winstroub, B U — The pulmonary and systemic circulatory response to dopamine infusion. *Brit J Pharmacol* 37:618, 1969.
91. Hashimoto Y — Myocardial norepinephrine depletion and its resynthesis from dogs during prolonged hemorrhagic hypotension in dogs. *Jap J Pharmacol* 15:317, 1965.
92. Hill G E — Interactions of ketamine with vasoactive amines at normothermia and hypothermia in the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* 48:315, 1978.
93. Hollenberg N K, Epstein M, Basch R J and Merrill J P — "Noman's land" of the renal vasculature: an arteriographic and hemodynamic assessment of the interlobar and arcuate arteries in essential and accelerated hypertension. *Amer J Med* 47:845, 1969.
94. Holloway E L, Polumbo R A and Harrison D C — Acute circulatory effects of dopamine in patients with pulmonary hypertension. *Survey Anesth* 20: 231, 1976.
95. Holloway E L, Stinson E B and Derby G C — Action of drugs in patients early after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 35:656, 1975.
96. Holtz P — Role of l-dopa decarboxylase in the biosynthesis of catecholamines in nervous tissue and the adrenal medulla. *Pharmacol Rev* 11:317, 1975.
97. Holtz P, Stock K and Westernmann E — Über die blutdruck wirkung des dopamin. *Naunyn Sch Arch Pharmacol Exp Pathol* 246:146, 1963.
98. Homes J C et Fowler N O — Direct cardiac effects of dopamine. *Circ Res* 10:68, 1962.
99. Horwitz D, Fox S M and Goldberg L I — Effects of dopamine in man. *Circ Res* 10:237, 1962.
100. James T N et al — Evidence for adrenergic alpha receptor depressant activity in the heart. *Am J Physiol* 215:1366, 1968.
101. Janssen P A J — The pharmacology of neuroleptic drugs. In the action of neuroleptic drugs, ed by H J Haas and P A J Janssen pp 162-168, year book medical pub Chicago, 1966.
102. Jervitt D, Mitchell A, Birklead J and Dollery C — Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine. A selective inotropic catecholamine. *Lancet* 2:363, 1974.
103. Karliner J S — Dopamine for cardiogenic shock. *JAMA* 226(10):12, 1973.
104. Katz R L, Lord C O and Eakins K E — Anesthetic dopamine cardiac arrhythmias and their prevention by beta-adrenergic blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 158:40, 1967.
105. King D B et al — The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man. *J Clin Invest* 31:273, 1952.
106. Konsett H — Neue broncholytisch lochwirksame körper der adrenalin reihe. *Naunyn Sch Arch Exp Path Pharmacol* 197:27, 1940.
107. Kopin I J — Biosynthesis and metabolism of catecholamines. *Anesthesiology* 29:654, 1968.
108. Krasnow N et al — Isoproterenol and cardiovascular performance. *Am J Med* 34:514, 1964.

109. Labrosse E H and Cowley R A — Differential formation of radioactive norepinephrine from 1-dopa,2,5,6-H and ¹⁴C dopamine in trauma patients. *Fed Proc.* 30:224, 1971.
110. Lahdensuu M et Rokkanen P — The effect of drug therapy without volume replacement in experimental traumatic shock. Part I: phenoxybenzamine and dopamine. *Ann Chirurg Gynec Fem* 64:62, 1975.
111. Lauro E et Zeni L — Contributo alla sperimentazione clinica della dopamina nel trattamento dello shock. *Minerva Anestesiol* 43(5):307, 1977.
112. Lebowitz E A, Novick J S and Rudolph A M — Development of myocardial sympathetic innervation in the fetal lamb. *Pediatr Res* 6:887, 1972.
113. Leighton K M et Bruce C — Dobutamine and general anaesthesia: a study of the response of arterial pressure, heart rate and renal blood flow. *Canad Anaesth Soc J* 23:176, 1976.
114. Lejeune J A — Utilisation de la dopamine au cours de choc cardiogénique post-opératoire chez l'enfant. Résultats préliminaires. *Ann Anesth Franç* 16:679, 1975.
115. Lerfay N, Valere P E, Honeix J M et Tricot R — Étude de l'action de la dobutamine dans les défaillances cardiovasculaires aigües (à propos de 16 cas). *Journées de Réanimation*, Aruette Edit. 1976, 15.
116. Liu P L — The effect of levodopa on the norepinephrine stores in rat heart. *Anesthesiology* 34:4, 1971.
117. Littler T R et Mc Kendrick C S — L-noradrenalin in myocardial infarctation. *Lancet* 2:825, 1957.
118. Loeb H S et al — Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation XLIV*:163, 1971.
119. Loeb H S et al — Hemodynamic effects of dobutamine in man. *Circulation Shock* 2:29, 1975.
120. Loeb H S, Bredakis J and Gunnar R M — Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 55(2):375, 1977.
121. Lotto A et Marchetti G — La dopamina nel trattamento dello shock. *Progresso Médico XXXI*:242, 1975.
122. Lotto A, Iomanto B et Bossi M — Prime esperienze sull'impiego clinico della dopamina nel trattamento dello shock. *Boll Soc Ital Cardiol* 16:601, 1971.
123. Mac Gaffey K and Jick H — Studies in the mechanism of sodium diuresis following dopamine. *Clin Res* 13:311, 1965.
124. Marchetti G V, Merlo L et Nosedà V — Comparaison entre l'action vasculaire périphérique de la dopamine, de la noradrénaline et de l'isopropylnoradrénaline. Étude expérimentale. *Arch Mal Coeur* 4:481, 1973.
125. Marchetti G, Merlo L, Nosedà V et Ricci A — Effetti della dopamina sulla contrattilità del miocardio. *Boll Soc Ital Cardiol XVI*, 5:226, 1971.
126. Marchetti G, Lengo T, Merlo L et Nosedà V — The effect of dopamine on cardiogenic and endotoxin experimental shock. *European Surgical Research* 5(3):175, 1973.
127. Marino R J — Selective vasoconstrictor by dopamine in comparison with isoproterenol and phenylephrine. *Anesthesiology* 43:570, 1975.
128. Mark A L, Izuka T, Wendling M G and Eckstein J W — Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine. *J Clin Invest* 49:259, 1970.
129. Mc Cannell K L, Mc Nay J L, Meyer M B and Goldberg L I — Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *New Engl J Med* 25:1389, 1966.
130. Mc Cannell K L — Hemodynamic responses to dopamine and to isoproterenol following acute myocardial injury. *Can J Physiol Pharmacol* 47:25, 1969.

131. Mc Donald R H Jr et al — Effects of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Journal of clinical investigation* 43:3, 1964.
132. Mc Donald R H Jr and Goldberg L I — Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 140:60, 1963.
133. Mc Millan M — Identification of hydroxytyramine in a chromaffin tumour. *Lancet* II:284, 1956.
134. Mc Nay J L et Goldberg L I — Hemodynamic effects of dopamine in the dog before and after alpha adrenergic blockade. *Circ Res* 110:18, 1966 (Suppl I).
135. Mc Nay J L and Goldberg L I — Comparison of the effects of dopamine, isoproterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow. *J Pharm Exp Ther* 151:23, 1966.
136. Mc Nay J L, Mc Donald R H Jr and Goldberg L I — Comparative effects of dopamine on renal and femoral blood flows. *Pharmacologist* 5:269, 1963.
137. Mentzer R M Jr — The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *Survey Anesth* 21:23, 1977.
138. Merlo L et Marchetti G — Azione vasodilatatrice della dopamina sui vasi renali e mesenterici dopo blocco adrenergico alpha e beta. *Boll Soc Ital Sper* 50:1584, 1974.
139. Meyer M B, Mc Nay J L et Goldberg L I — Effects of dopamine on renal function and hemodynamics in the dog. *J Pharm Exp Ther* 156:186, 1967.
140. Miller R R et al — Combined dopamine and nitroprussid therapy in congestive heart failure. *Circulation* 55(6):881, 1977.
141. Morimoto S — Pharmacological studies of dopamine. Effects of dopamine on the systemic and renal circulation in the dog. *Folia Pharmacol Jap* 63:386, 1967.
142. Mueller J et al — Effects of dopamine on hemodynamics and myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction in man. *Circulation* 57(2):361, 1978.
143. Naftchi N E, Demeny M, Lowman E W and Tuckman J — Hypertensive crises in quadriplegic patients. *Circulation* 57(2):336, 1978.
144. Ngai S H — Parkinsonism, levodopa and anesthesia. *Anesthesiology* 37:344, 1972.
145. Nickel J F, Smytle C Mc C, Papper E M and Bardley S H — A study of the mode of action of the adrenal medullary hormones on sodium, potassium and water excretion in man. *J Clin Invest* 33:1687, 1954.
146. Oaks W W — Cuidado Intensivo del Paciente de Alto Riesgo (The 28th Hahnemann Symposium) — 1976, Editorial Médica Panamericana S A. Buenos Aires.
147. Orth O S, Leigh M D, Mellish O S and Stutzman J W — Actions of sympathomimetic amines in cyclopropane, ether and chloroform anesthesia. *J Pharm Exp Ther* 67:1, 1939.
148. Orth O S, Stutzman J W and Meek W J — Relationship of chemical structures of sympathomimetic amines to ventricular tachycardia during cyclopropane anesthesia. *J Pharm Exp Ther* 81:197, 1944.
149. Perry L B — Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity and catecholamine levels in anesthetized dogs following acute hemorrhage. *Anesthesiology* 43:518, 1975.
150. Pinnes G, Miller M and Alles G A — Clinical observations on phenylaminoethanol sulphate. *J Am Med Assoc* 94:790, 1930.
151. Poyet N, Pellet M et Traeger J — Étude des variations de la valeur fonctionnelle rénale entraînées par l'administration de dopamine par voie intraveineuse. *Ann Anesthésiol Franç* 16:676, 1975.
152. Reid P R — The clinical use of dopamine in the treatment of shock. *Survey Anesth* 20:506, 1976.

153. Rivetti L A et al — A dopamina no preparo pré-operatório de pacientes de alto risco. *Rev Col Bras Cirurg* 5(4):191, 1978.
154. Roff R L and Bedhune J E — Antagonism between the effect of aldosterone and a synthetic steroid lactone on the renal excretion of sodium and potassium in man. *Lancet* 1:127, 1959.
155. Roizen M F et al — Inhibition by halothane or release of nor-epinephrine, but not of dopamine beta-hydroxylase. *Eur J Pharmacol* 31:313, 1975.
156. Rolett E L and Black W L — Comparison of the chronotropic action of dopamine and norepinephrine infused directly into sinus node artery. *Circulation* 33 (Suppl III): 200, 1966.
157. Rosenblum R and Frieden J — Intravenous dopamine in the treatment of myocardial dysfunction after open heart surgery. *Clin Res* 19:337, 1971.
158. Rosenblum R et al — Dopamine in man cardiorenal hemodynamics in normotensive patients with heart disease. *Survey Anesth* 17:318, 1973.
159. Rosenblum R — Physiologic basis for the therapeutic use of catecholamines. *Am Heart J* 4(87):527, 1974.
160. Rosenblum R, Berkowitz W D and Lawson D — The effect of acute intravenous administration of isoproterenol on cardiorenal hemodynamics in man. *Circulation* 38:158, 1968.
161. Rosenblum R, Tai A R and Lawson D — Cardiac and renal hemodynamic effects of dopamine in man. *Clin Res* 18:326, 1970.
162. Rosenblum R, Tai A R and Lawson D — Cardiac and renal hemodynamics effects of dopamine in man. In abstracts sixth world congress of cardiology London, sept. 6-12, p 267, 1970.
163. Ross G et Brown A W — Cardiovascular effects of dopamine in the anesthetized cat. *Am J Physiol* 212:823, 1967.
164. Rubegni M et al — Effetti della dopamina e di alcuni derivati sintetici della adrenalina sul metabolismo lipidico e sulla aggregabilità piastrinica nell'uomo. *Progresso Médico* XXVII:460, 1971.
165. Sabatier H — Le facteur hémodynamique dans le collapsus et le choc. Intérêt thérapeutique de l'isopropylnoradrénaline. Thèse Med Marseille, 1968.
166. Schuelke D M, Mark A L, Schmid P G, Eckstein J W — Coronary vasodilatation produced by dopamine after adrenergic blockade. *J Pharm Exp Ther* 176:320, 1971.
167. Schumann H J et Heller I — Über den hydroxytyramin gehalt der organe naunyn schmiedeberg's. *Arch Exp Path Pharmac* 236:474, 1959.
168. Shatney C H et al — Effects of infusion of dopamine and nitroprusside on size of experimental myocardial infarct. *Chest* 73(6):850, 1978.
169. Shepherd D M et West G B — Hydroxytyramine and the adrenal medulla. *J Physiol (London)* 120:15, 1953.
170. Shubin H et Weil M H — The treatment of shock complication acute myocardial infarction. *Progress in Cardio Dis* 10:30, 1967.
171. Stcart M et al — Effect de la dopamine I.V. sur l'hémodynamique cardiaque. *Ann Anesth Franç* 16:661, 1975.
172. Silverman A G and Okun R — Isoproterenol and dopamine in the treatment of meprobamate overdose in cats. *Proc West Pharmacol Soc* 11:94, 1963.
173. Smythe C Mc C et al — The effect of epinephrine, l-epinephrine on glomerular filtration rate, renal plasma flow and the urinary excretion of sodium potassium and water in normal man. *J Clin Invest* 31:499, 1952.
174. Snow J C — Manual of Anesthesia. First edition, by Leittle, Brown and Company (Inc), Boston, 1977.
175. Soltax R S et al — Gangrene resulting from infiltrated dopamine solution. *New Engl J Med* 296(14):823, 1977.
176. Steen P A et al — Efficacy of dopamine, dobutamine and epinephrine during emergence from cardio-pulmonary bypass in man. *Circulation* 57(2):378, 1978.
177. Stemple D R — Combined nitroprusside-dopamine therapy in severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiology* 42 (2):267, 1978.

178. Stetson J B et Reading G P — Avoidance of vascular complications associated with the use of dopamine. *Can Anaesth Soc J* 24:727, 1977.
179. Symbas P N et al — Traumatic aorticopulmonary fistula complicated by postoperative low cardiac output treated with dopamine. *Ann Surg* 165:614, 1967.
180. Tainter M L — Comparative action of sympathomimetic compounds: the influence of cocaine and certain related compounds upon the action of a group of sympathomimetic amines. *Quart J Pharmacol* 3:384, 1930.
181. Talley R C et al — Reversal of acute renal failure with a combination of intravenous dopamine and diuretics. *Clin Res* 18:518, 1970.
182. Talley R C et al — A hemodynamic comparison of dopamine and isoproterenol in patients in shock. *Circulation* 39:361, 1969.
183. Tuttle R et al — Dobutamine: contraindication of myocardial infarction size by a new inotropic agent. *Circulation*, 132(Suppl. IV):47, 1973.
184. Tuttle R and Mills J — Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 36:185, 1975.
185. Valdes M E — Post dopamine ischemia treated with chlorpromazine. *New Engl J Med* 295(19):1081, 1976.
186. Vogel J H K et al — Distribution of norepinephrine in the failing bovine heart. *Circ Res* 24:71, 1969.
187. Wattel F et al — Utilisation de la dopamine dans le traitement des états de choc. *Anesth Analg (Rean)* 33(3):355, 1976.
188. Wattel F — The utilization of dopamine in the therapy of shock states. *Survey Anesth* 21:266, 1977.
189. Weagan A — Determination of 3-hydroxytyramine and dopa in various organs of dog after dopa-infusion. *Arch Expl Pathol Pharmacol* 246:184, 1963.
190. Wheeler R C et al — Peripheral vascular effects of dopamine. *Circulation* 269 (suppl II):35, 1967.
191. Weil-Malherbe H — Pheochromocytoma. Catechols in urine and tumour tissue. *Lancet* II:282, 1956.
192. Weil-Malherbe H — Clinical studies on a vasopressor agent: metaraminol (Aramine). Observations on its use in the management of shock. *Am J Med Sci* 230:230, 1955.
193. Wilson R F — Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *Survey Anesth* 20:507, 1976.
194. Winston E J et al — Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 54:421, 1973.
195. Wintroub B U et al — Hemodynamic response to dopamine in experimental myocardial infarction. *Am J Physiol* 217:1716, 1969.
196. Yates A — Correspondence. *Bristol Med Journal* 1(6127):1622, 1978.
197. Yeh B H et al — Haloperidol blockade of dopamine induce renal vasodilatation in dogs. *Circulation* 38 (suppl. IV):210, 1968.
198. Zahed B et al — Arrhythmia doses of epinephrine and dopamine during halothane, enflurane, methoxiflurane and fluorexene anesthesia in goats. *Anesth Analg* 56:207, 1977.
199. Zainis E — Vasopressor drugs and catecholamines. *Anesthesiology* 29:732, 1968.
200. Zimmerman B L — Cardiovascular vs. renal effects of dopamine. *Anesthesiology* 48:153, 1978.
201. Zimmerman A M, Donald Mc R H, Mv Nay J L et Goldberg L I — Increased sodium excretion produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *Circulation* 28:828, 1963.