

**CNEN/SP****ipen** Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

INFLUÊNCIA DO ANESTÉSICO (ETER ETÍLICO E URETANA)
SOBRE ALGUNS RADIOFÁRMACOS RENAIIS

Emiko MURAMOTO, Sôsuko Sato ACHANDO, Elaine Bortoleti de ARAÚJO, Helena
Setuko HAMADA, Ródza da Silva Valente GONÇALVES, Nilda Patrôna Sosa de
PEREIRA e Constância Pagano Gonçalves da SILVA.

IPEN - PUR -- 287

PUBLICAÇÃO IPEN 287

JANEIRO/1990

SÃO PAULO

**INFLUÊNCIA DO ANESTÉSICO (ÉTER ETÍLICO E URETANA) SOBRE
ALGUNS RADIOFÁRMACOS RENAI**

**Emiko MURAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Elaine Bortoleti de ARAÚJO, Elena Setuko
HAMADA, Ródza da Silva Valente GONÇALVES, Nilda Petrona Sosa de PEREIRA e
Constância Pagano Gonçalves da SILVA**

DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO

**CNEN/SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
SÃO PAULO - BRASIL**

Série PUBLICAÇÃO IPEN

INIS Categories and Descriptors

C21.20

ANESTHETICS

ETHERS

RADIOPHARMACEUTICALS

RENAL CLEARANCE

URETHANE

IPEN - Doc - 3532

Aprovado para publicação em 04/12/89.

Nota: A redação, ortografia, conceitos e revisão final são de responsabilidade do(s) autor(es).

INFLUÊNCIA DO ANESTÉSICO (ÉTER ETÍLICO E URETANA)
SOBRE ALGUNS RADIOFÁRMACOS RENAIS *

Emiko MURAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Elaine Bortoleti de ARAÚJO, Elena Setuko HAMADA; Ródza da Silva Valente GONÇALVES, Nilda Petrona Sosa de PEREIRA e Constância Paqano Gonçalves da SILVA.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

RESUMO

Fêz-se um estudo comparativo entre os anestésicos éter etílico e uretana, em ratos (Wistar). Observou-se uma variação significativa nos resultados apresentados, quando investigados radiofármacos para vias renais. Com uretana, a captação renal aumenta progressivamente em virtude da inibição da filtração renal e esta começa a ser restabelecida com a eliminação do efeito da anestesia. Utilizando-se éter etílico observa-se que o radiofármaco é eliminado rapidamente dos rins (filtração tubular ou glomerular), evidenciando a preservação da função renal.

(*) Trabalho a ser apresentado no 39 Congresso Geral de Energia Nuclear a ser realizado de 22 a 27.04.1990 - Rio de Janeiro - RJ - ABEN.

THE ANESTHETICS INFLUENCE (ETHER-ETHILIC AND URETHANE) ON RENAL RADIOPHARMACEUTICALS.*

Emiko MIRAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Elaine Bortoleti de ARRILHO, Elena Setuko HAMADA, Rôiza da Silva Valente GONÇALVES, Nilda Petrona Sosa de PEREIRA e Constância Pacano Gonçalves da SILVA.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

ABSTRACT

A comparative study was done using anesthetics like ether ethilic and urethane, in rats (Wistar). A significative variation was observed in the results obtained when renal radiopharmaceuticals were investigated. Using urethane, the renal uptake increase progressively due to the inhibition of the renal filtration and it starts to recuperate when the anesthetic effect was eliminated. Using ether ethilic, the radiopharmaceuticals are quickly eliminated from the kidneys (tubular or glomerular filtration), showing that the renal function was protected.

(*) Paper to be presented on "III Congresso Geral de Energia Nuclear" from 22 to 27 April, 1990 - Rio de Janeiro - Brazil.

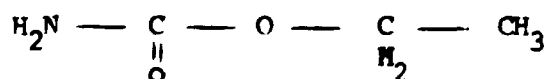
INTRODUÇÃO

No transporte de um fármaco pelo sangue deve-se levar em conta a ligação deste com os componentes do sangue, uma vez que ela poderá influenciar na difusão e no comportamento das funções biológicas.

Cohen e col. (1) fizeram um estudo comparativo da concentração de ^{14}C -uretana e água triciada em coelho e demonstraram que a uretana está mais concentrada no corpúsculo do que no plasma, independente do conteúdo da água nos dois componentes do sangue.

Estes investigadores estudaram o comportamento "in vivo" da uretana e demonstraram que a concentração desta substância encontra-se distribuída homogeneamente no cérebro, líquido-céfaloraquidiano e sangue, tanto da jugular como da carótida.

A uretana é um derivado do éter do ácido carbâmico proveniente de álcoois alifáticos. É citotóxico utilizado no tratamento de leucemia crônica e de mieloma múltipla porque, quando usado em doses maiores produz depressão da medula óssea. Não é usada clinicamente como depressor do sistema nervoso central, possui fórmula química simples e sua ação anestésica é rápida e sem efeitos colaterais (3).



Administrada a pequenos animais como rato, é distribuída uniformemente entre os tecidos, metabolizada e amplamente excretada no ar sob a forma de gás carbônico (2,3).

O éter etílico causa vasoconstrição, redução da filtração glomerular e da circulação efetiva do plasma renal, aumento da fração de filtração e da reabsorção tubular da água. Isto, ao que tudo indica, é uma consequência do aumento da secreção de hormônio antidiurético. A função renal volta à normalidade logo após o término da anestesia (2,3).

Nos estudos relativos à função renal nos deparamos com uma série de dificuldades, independente das técnicas aplicadas e condições de animais utilizados.

Em virtude desta problemática, nos propusemos a estudar o comportamento dos radiofármacos renais perante os anestésicos, éter etílico e uretana.

MÉTODOS

Para avaliar a influência do anestésico no comportamento da função renal selecionou-se três radiofármacos conhecidos, hippuran- ^{131}I (ácido orto-iodohippurico), DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ácido dietileno-diamino-pentacético) e PAHIDA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ácido p-(bis-carboximetil)aminometil carboxiamino hipourico), este último sintetizado por Almeida e col⁽⁴⁾.

Os animais foram agrupados da seguinte maneira:

1. com uretana
2. com éter etílico

No primeiro grupo a quantidade de 100 mg/100 g de peso corporal foi suficiente para mantê-los dormentes durante o período de ensaio.

No segundo grupo os animais foram anestesiados num recipiente fechado contendo vapor de éter.

Para todos os ensaios seguiu-se o mesmo protocolo. As doses para as substâncias marcadas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ variaram entre 2960 a 3700 KBq (80 a 100 μCi), enquanto que para aquele com ^{131}I foram de 222 a 370 KBq (6 a 10 μCi). Decorrido o tempo pré-estabelecido de 1 a 60 minutos, os animais de cada grupo foram sacrificados, o sangue coletado e os órgãos retirados para quantificar a radioatividade.

RESULTADO E DISCUSSÃO

É notadamente significativa o que a presença da uretana pode provocar no organismo do animal em resposta a função renal do radiofármaco.

Pelo estudo realizado não foi possível distinguir a que nível age o anestésico, entretanto, pode-se estimar a diferença no comportamento biológico entre estas duas substâncias.

Nas Tabelas I e II, verifica-se uma diferença bastante significativa nos resultados apresentados entre os grupos com éter e com uretana.

No caso do éter etílico, o hippuran- ^{131}I (Tabela I) rapidamente atinge o rim para ser em seguida eliminado por filtração tubular.

No grupo anestesiado com uretana existe uma fase latente, na qual, não se sabe por que mecanismos de ação e/ou efeito farmacológico, não se evidenciam respostas convenientes a dose de radiofármaco administrado. Pelos dados apresentados parece que houve um bloqueio no sistema de eliminação da via renal.

Segundo o relato de Cohen e col. e aquele descrito em Farmacologia⁽²⁾ podemos supor que ocorra uma ligação do radiofármaco com o anestésico ou ainda por qualquer mecanismo não conhecido haja um impedimento da eliminação do hippuran-I¹³¹ por esta via. Conforme diminui o efeito do anestésico vai-se recuperando lentamente a função renal.

Quanto a depuração sanguínea, nota-se que em ambos os grupos a atividade do sangue vai declinando gradativamente, apesar de que naquele com uretana, o decaimento é um pouco mais demorado.

A Tabela II, demonstra que o comportamento da DTPA-^{99m}Tc assemelha-se ao do hippuran-I¹³¹, embora seu acúmulo no rim e a permanência no sangue sejam mais lentos, assim como a sua excreção, que é feita por filtração glomerular.

Pelos acúmulos da radioatividade renal apresentados graficamente nas Figuras 1, 2 (a, b) e 3 (a, b) pode-se deduzir que o comportamento biológico dos radiofármacos em grupos anestesiados com éter é exatamente o inverso ao da uretana.

Na análise comparativa do decaimento sanguíneo destes grupos (éter etílico e uretana) os resultados não são tão discordantes como no rim, apesar da depuração do grupo de uretana se dar mais lentamente.

Os resultados observados podem estar relacionados com os mecanismos de ação dos hipnóticos, que ainda não estão bem esclarecidos. Entretanto sabe-se que tanto éter como uretana (inclusive os barbitúricos) atuam sobre o sistema nervoso central de uma maneira importante sobre cortex cerebral, hipotálamo, formação reticular e medula espinal⁽²⁾. Conforme a dose administrada pode provocar alterações cardiovasculares e diminuição da filtração renal com liberação do hormônio antidiurético.

Mesmo ciente destes problemas, o estudo realizado levou-nos a concluir que existe uma variação bastante considerável entre os grupos anestesiados com éter e uretana.

TABELA I - DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DE HIPURAN- ^{131}I EM 8 DOSE/ÓRGÃO

Órgão Tempo (min)	Uretana		Éter Etílico	
	Rim	Sangue	Rim	Sangue
1	18,95*	1,62	15,30	0,87
5	36,47	0,88	5,59	0,40
10	38,56	0,68	3,00	0,25
15	38,57	0,41	2,59	0,13
30	37,27	0,44	0,58	0,04
45	27,88	0,24	-	-

* = 7 ratos (fêmea)

TABELA II - DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DE DTPA - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EM 8 DOSE/ÓRGÃO

Órgão Tempo (min)	Uretana		Éter Etílico	
	Rim	Sangue	Rim	Sangue
1	4,90	3,61	5,66	2,63
5	12,37	2,33	4,33	1,14
15	13,62	1,07	1,93	0,51
30	14,47	0,81	1,23	0,46
45	15,34	0,57	0,93	0,08
1 hora	13,61	0,51	0,86	0,07

* = 5 ratos (fêmea)

FIGURA 1 - Curva de acúmulo e depuração renal do Hippuran - ^{131}I por via renal em ratos anestesiados com:

a. éter

b. uretana

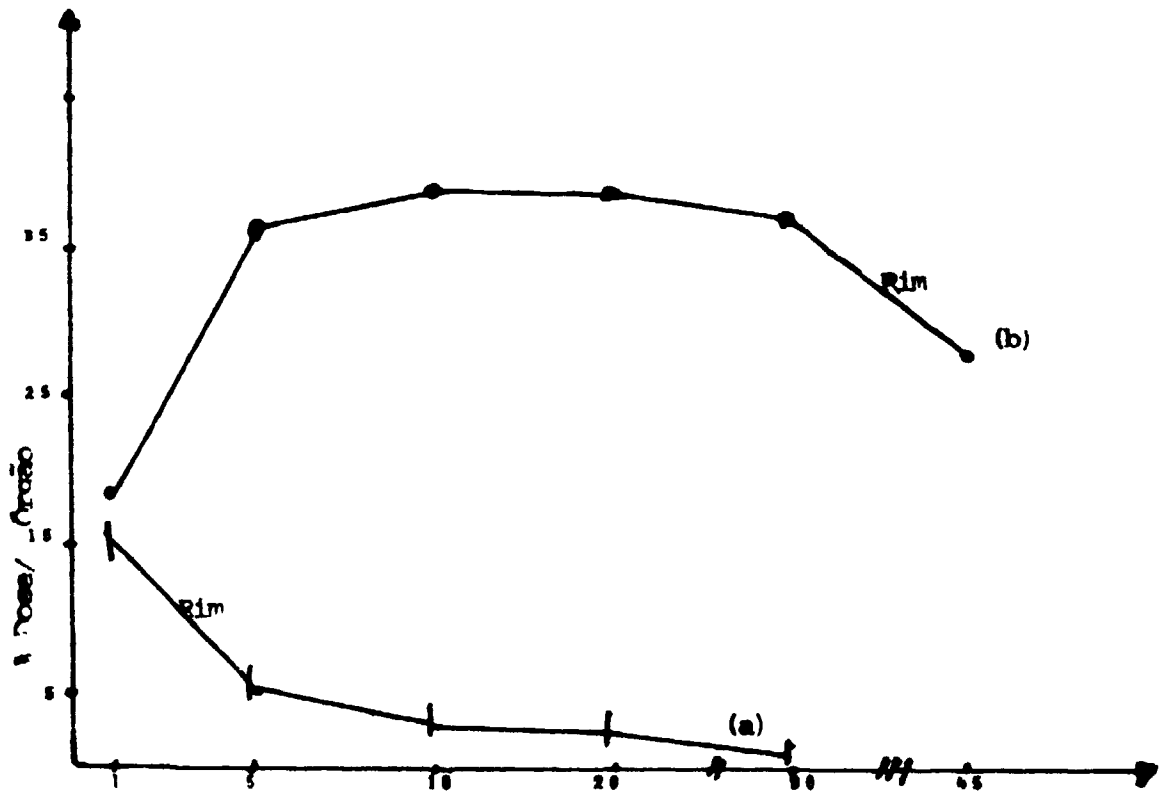


FIGURA 2 - Curvas de decaimento sanguíneo e depuração renal do DTPA-^{99m}Tc em ratos anestesiados com:
 a. éter b. uretana

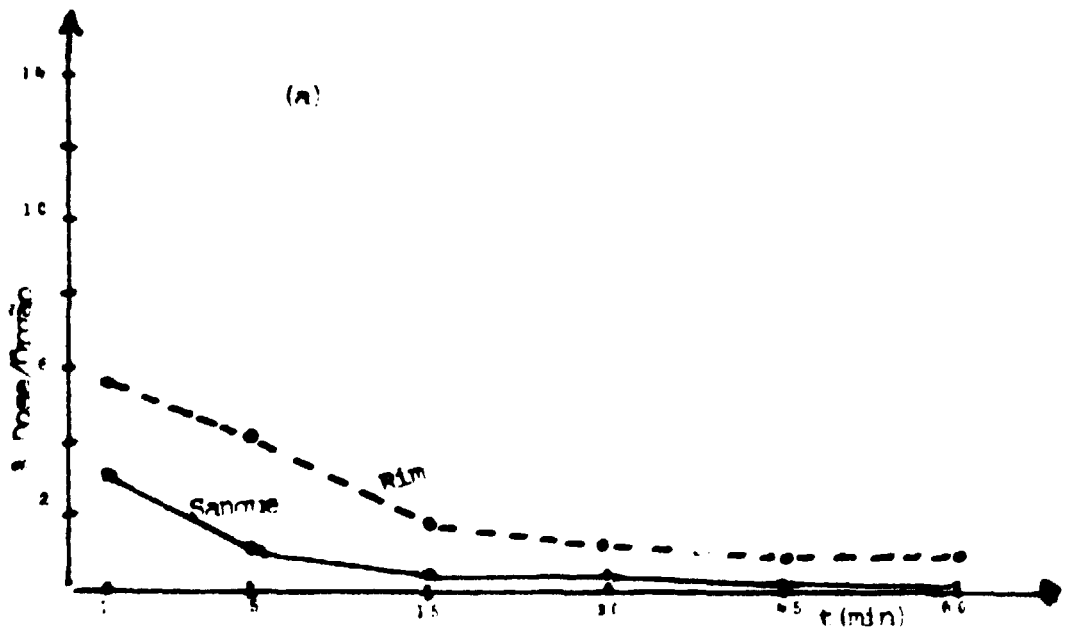
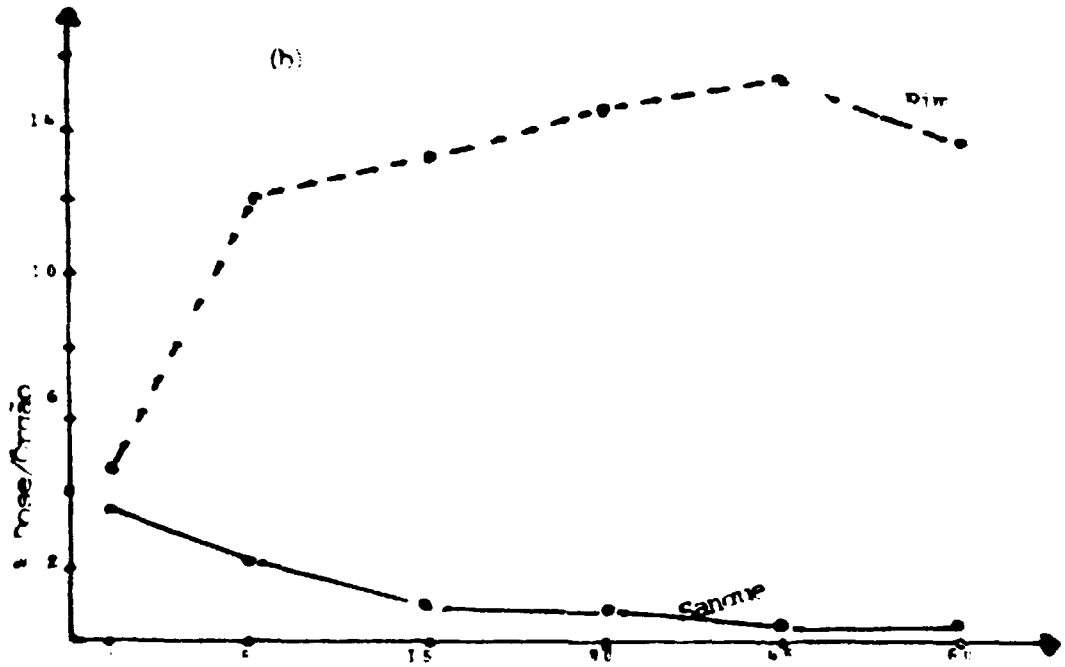
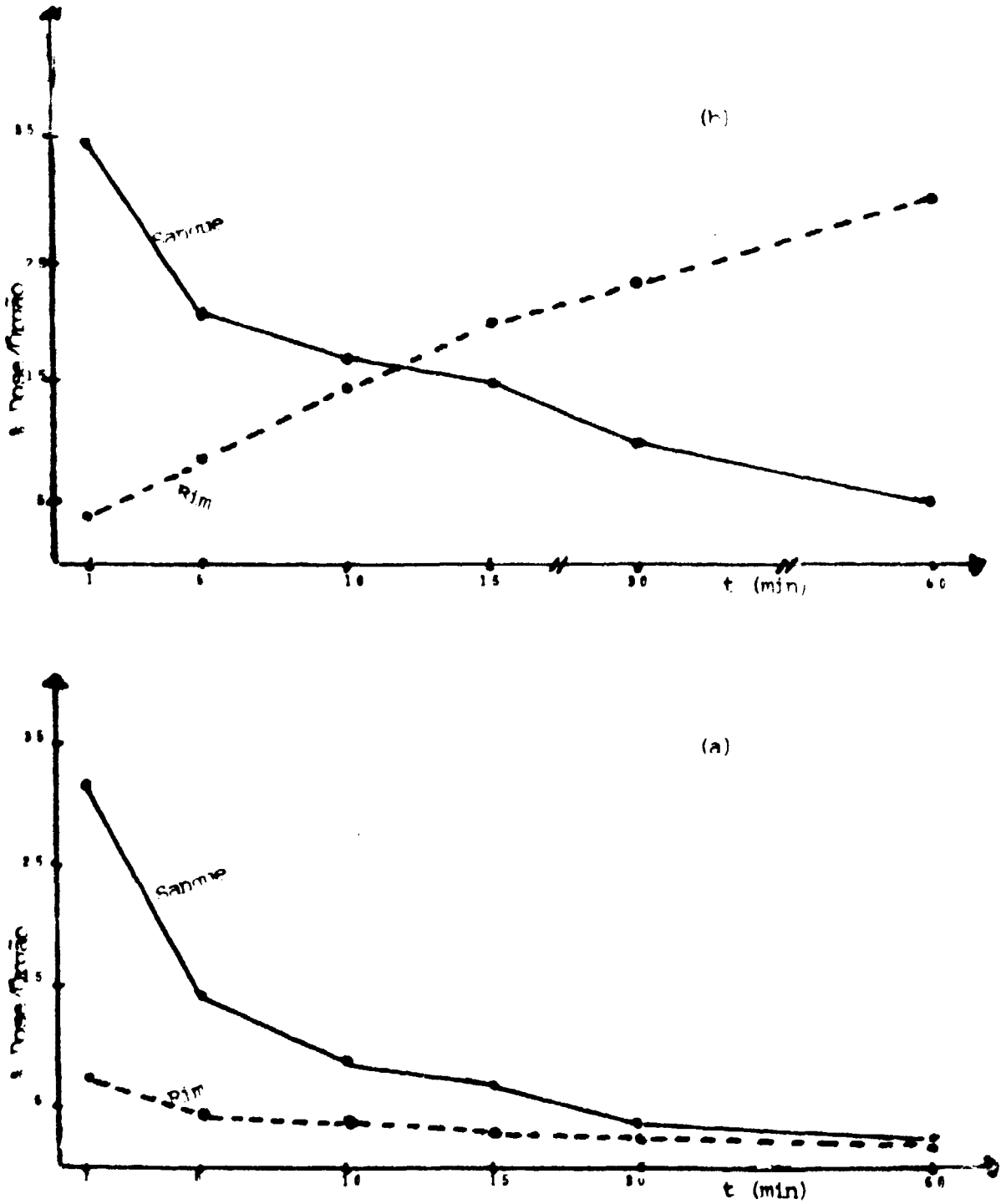


FIGURA 3 - Curvas de decaimento sanguíneo e depuração renal do
 PAHIDA- ^{99m}Tc em ratos anestesiados com:
 a. éter b. uretana



CONCLUSÕES

1. Filtração renal - pela análise dos dados dos três radiofármacos estudados pode-se deduzir que o incremento da radioatividade renal seria uma resposta à liberação do hormônio antidiurético, pela ação dos anestésicos ao nível hipofisário (ADH). Pode ser, também que exista outros mecanismos farmacodinâmicos interferindo neste sistema.

Este estudo será melhor elucidado no prosseguimento deste trabalho.

2. Depuração sanguínea - o transporte deste radiofármaco pela corrente sanguínea parece não ser influenciado de maneira tão significativa pelos anestésicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COHEN, I.; Wepierre, J.; Lindenbaum, A. Relations entre les phases de l'anesthésie a l'uretane ^{14}C et son accumulation dans le système nerveux central. Biochemical Pharmacology, 16, 175 - 183, 1967.
2. ZANINI, A.C.; Oga, S. Farmacologia Aplicada 3a. edição, Atheneu Editora, São Paulo Ltda, 1985.
3. GOODMAN, L.S.; Gilman, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 4a. edição, Editora Guanabara Koogan S.A., 1973.
4. ALMEIDA, M.A.T.M.; HAMADA, E.S.; MURAMOTO, E.; COLTURATO, M.T.; HERRERIAS, R. Síntese e Preparação de conjuntos de reativos liofilizados do ácido p-(Bis-carboximetil)aminometil carboxiamino hippúrico. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Julho/ '1988. (publicação IPEN-177).