

Ao prezado prof. dr. Gabriel Póto
homenagem do A. Ferreira

Alberto Affonso Ferreira

MT

"SOLUÇÕES HIPERTÔNICAS E PRESSÃO INTRA-OCULAR.
CONTRIBUIÇÃO DA TÉCNICA ANESTESIOLÓGICA À
CIRURGIA OFTÁLMICA".

Tese de Doutorado apresen-
tada à Faculdade de Medicina
da Universidade de Campinas.

Campinas - São Paulo

1 9 6 9

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

U N I V E R S I D A D E D E C A M P I N A S

REITOR - *Prof. Dr. ZEFERINO VAZ*

COORDENADOR GERAL - *Prof. Dr. PAULO GOMES ROMEO*

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES - *Prof. Dr. ANTONIO AUGUSTO DE ALMEIDA*

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor *Prof. Dr. Silvio dos Santos carvalho*
Diretor-Associado *Prof. Dr. Carlos Aldrovandi*

DEPARTAMENTOS E DISCIPLINAS

CLÍNICA E CIRURGIA:

.Clínica Médica	<i>Prof. Dr. Silvio dos Santos Carvalho</i>
.Clínica Cirúrgica	<i>Prof. Dr. David Rosenberg</i>
.Clínica Dermatológica	<i>Prof. Dr. Raymundo Martins Castro</i>
.Clínica de Doenças Infecciosas	<i>Prof. Dr. Vicente Amato Neto</i>
TOCOGINECOLOGIA	<i>Prof. Dr. Bussamara Neme</i>
PEDIATRIA	<i>Prof. Dr. Carlos Elycio Castro Correa</i>
MEDICINA SOCIAL E PREVENTIVA	<i>Prof. Dr. Miguel Tobar Acosta</i>
NEUROLOGIA	<i>Prof. Dr. Oswaldo de Freitas Julião</i>
OFTALMOLOGIA	<i>Prof. Dr. Antonio Augusto de Almeida</i>
OTORRINOLARINGOLOGIA	<i>Prof. Dr. Gabriel Oliveira da Silva Pônto</i>
ORTOPEDIA E REABILITAÇÃO	<i>Prof. Dr. João Delfino de Alvarenga Rossi</i>
MEDICINA LEGAL E DO TRABALHO	<i>Prof. Dr. Manuel Pereira</i>

NOTA: A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

À memória de meu Pai

A minha Espôsa

A meus Filhos

"Il est trop facile de désigner un phénomène que l'on comprend mal par le terme de "neurovasculaire" de façon que tout le monde, y compris les auteurs eux-mêmes, en arrivent à croire qu'ils ont compris ce qu'ils ont observé.

Il faut bien admettre qu'un phénomène hydro-mécanique, de prime d'abord, doit s'expliquer par les lois de la physique. On n'a le droit de faire appel à d'autres modes d'explications qu'après échec de celles-ci".

Hans Goldmann

Doc. Ophthal, VII-VIII, 1954, p66

ÍNDICE

Abreviaturas e Convenções	3
Introdução	5
Síntese Bibliográfica	7
Método de Estudo	
Casuística	13
Experimentação Animal	15
Observações Clínicas	16
Protocolos e Resultados	
Experimentação Animal	17
Observações Clínicas	22
Conclusões	
Experimentação Animal	23
Observações Clínicas	26
Discussão e Comentários das Soluções Osmóticas	
Propriedades Físicoquímicas	28
Características	30
Considerações Sobre As Forças de Starling	34
Alterações Hidrelectrolíticas.....	36
Velocidade de Infusão e Sua Importância..	37
Reações Tóxicas	39
Critério de Avaliação do Poder Hipotônico	41
Conclusões	44
Bibliografia	45

ABREVIATURAS E CONVENÇÕES

g.	= grama
H.A.	= Humor Aquoso
h. ou hs	= hora ou horas
kg.	= quilograma
l.	= litro
ml.	= mililitro
mm.	= milímetro
Hg.	= mercúrio
Mol.	= molécula-grama
mMol.	= milimol
Osm.	= Osmol
mOsm.	= miliosmol
min.	= minuto ou minutos
P.A.	= Pressão Arterial
P.V.C.	= Pressão Venosa Central
P.I.O.	= PIO ou Pressão Intra-ocular
seg.	= segundo ou segundos
cmH ₂ O	= pressão em centímetros de água
mmHg	= pressão em milímetros de mercúrio
Reflexão	= "rebound" = efeito contrário
Osmolalidade	= pressão exercida pela molécula grama de uma substância dissolvida em um litro.
Osmolaridade	= pressão exercida pela molécula grama de uma substância dissolvida em quantidade de solvente até ocupar o volume de 1 litro.
pressão arterial	= pressão lateral = pressão hidrostática
Solução hipertônica	= Solução hiperosmótica = a que contém concentração maior de partículas osmoticamente ativas que a do plasma sanguíneo.

A feitura da presente tese foi orientada seguindo os princípios estabelecidos por:

- Moraes, I.N. - Redação de trabalho científico. Simpósio de Cirurgia. Organizado por Psillakis, J.M. & Quaglia, S.R. Editado pelo Departamento de Cirurgia da APM. São Paulo, 1967. p. 411.
- Polak, M & Ramos, de Oliveira, S.M. - Citações bibliográficas das publicações médicas. Simpósio de Cirurgia. Organizado por Psillakis, J.M. & Quaglia, S.R. Editado pelo Departamento de Cirurgia da APM. São Paulo, 1967. p. 400.

INTRODUÇÃO

As soluções hipertônicas (hiperosmóticas) têm sido utilizadas em Medicina com finalidades diversas: determinar hipotensão ocular; reduzir a pressão intracraniana; atuar como tratamento dos estados de hipotensão arterial, melhorando a volemia e diminuindo a viscosidade sanguínea e ainda, em Urologia, facilitar e acelerar provas renais.

Ao lado destas indicações cumpre ressaltar a grande divulgação dos métodos destinados à obtenção de hipotonia ocular mediante utilização de soluções de manitol, glicose hipertônica, glicerina, álcool etílico, ascorbato de sódio e uréia. Oftalmologistas de todo o mundo preconizam, constantemente, as vantagens de uma droga sobre a outra, emitindo impressões que muitas vezes estão em completo desacordo com as propriedades físico-químicas da substância.

Proponho-me na presente tese a :

1. estabelecer condições mínimas que devam ser consideradas quando se comparam os efeitos de drogas que agem osmoticamente;
2. provar a importância da velocidade de administração da solução como fator que modifica sua eficácia osmótica;
3. mostrar que, no critério de avaliação de uma droga que tem por fim baixar a pressão intra-ocular (PIO), deve levar-se em consideração a pressão inicial.

Sinto-me na obrigação de tornar público meus agradecimentos a todos que, pelo exemplo, pela dedicação, pelo apôio e pela paciência me auxiliaram na realização desta tese. Portanto, meu agradecimento:

Ao Dr. Masami Katayama

Aos professores: Antonio Augusto de Almeida, Oswaldo Vital Brasil, Gabriel Oliveira da Silva Porto, Paulo Mangabeira Albernaz, Sílvio Carvalhal e Francisco José Monteiro Salles.

Aos doutores: Alfredo da Silva Porto, João Lopes Vieira, Aurea R. Matos, John C. Lane, Oswaldo Andries, Olímpio José dos Santos e Laércio L. de Moraes.

As senhoras e aos senhores: Luiz Cangiani, Edda Scatena, Orivaldo Passadore e Maria Angélica Dinelli.

SÍNTESE BIBLIOGRÁFICA

O estado de hidratação do humor vítreo e a formação do humor aquoso dependem muito do gradiente osmótico entre o plasma e o interstício, no caso representados pelo próprio humor aquoso e outros fluidos do globo ocular. (Adler, 1965)⁽⁴⁾.

Se a pressão osmótica dos líquidos intra-oculares se tornar menor do que a do plasma, haverá diminuição dos fluidos do globo ocular e correspondente queda da pressão intra-ocular (PIO). Este fato foi muito bem demonstrado experimentalmente por Hertel⁽⁵⁰⁾ em 1914 e Duke-Elder⁽²⁷⁾ em 1926. Quando o equilíbrio osmótico for restabelecido (após a utilização da droga), o efeito hipotensor desaparece e, na dependência do agente empregado, pode advir uma fase de hipertensão, provocada pela inversão das condições iniciais.

O agente ideal para aumentar a pressão osmótica do plasma deveria ser atóxico, possuir pequeno peso molecular, penetrar muito pouco na barreira sangue-humor aquoso, permitindo assim maior e mais prolongado efeito da droga (Duke-Elder, 1962)⁽²⁹⁾. Hertel, após várias experiências no coelho, injetou em si próprio uma solução de uréia. Naquela época, as soluções aquosas de uréia possuíam grande teor de amônia, o que condicionava o aparecimento de inúmeras reações colaterais indesejáveis. Conseguiu, entretanto, provar que as soluções hipertônicas de cloreto de sódio diminuíam a PIO e que as hipotônicas produziam sua elevação.

Passo em revista os principais agentes empregados com finalidade hipotensora ocular.

URÉIA

Muito estudada outrora, de 1914 a 1955 a uréia ficou no ostracismo. Sõmente em 1956 os neurocirurgiões passaram a empregá-la novamente, visando hipotensão intracraniana. Aos americanos, Galin, Aizawa e MacLean (1959, 1960)^(34,35,36) são imputadas as primeiras publicações sôbre o uso de uréia em Oftalmologia. Posteriormente, inúmeros trabalhos apareceram na literatura médica, de Galin e cols. (1961, 1963)^(37,38), Hill e cols. (1961)⁽⁵¹⁾, Kornblueth e col. (1962)⁽⁵⁷⁾, Marshall e col. (1962)⁽⁶⁷⁾, estabelecendo suas precisas indicações, doses e reações tóxicas. No Brasil, as soluções de uréia tiveram fervorosos adeptos: Carvalho e cols. (1963)⁽¹⁸⁾, Abreu e col. (1965)⁽¹⁾. Hoje seu uso está praticamente abolido em nosso meio (Ferreira e cols. (1968)⁽³³⁾).

MANITOL

Foram Weiss, Schaeffer e Wise (1962)⁽⁹⁴⁾ os primeiros, nos Estados Unidos, e possivelmente no mundo, a utilizarem o manitol como hipotensor ocular. Apareceram posteriormente muitas outras publicações: Galin e cols. (1963)⁽³⁸⁾, Adams e cols. (1963)⁽³⁾, Berger e cols. (1968)⁽⁹⁾. Sõmente apõs a comprovação evidente de seus efeitos, ã que, na França, Paufigue e cols. (1964)⁽⁷⁶⁾ passaram a utilizar as soluções hiperosmõticas de manitol para produzir hipotensão ocular, (Lefranc (1968)⁽⁵⁹⁾),

Em nosso país muitos autores publicaram monografias sobre o assunto: Pereira (1963)⁽⁷⁹⁾, Coutinho (1965)⁽²¹⁾, Cardoso (1966)⁽¹⁹⁾ e Rebouças (1969)⁽⁸³⁾.

Nos serviços em que trabalho usa-se esta droga desde 1963 conquanto nada de específico haja sido publicado.

GLICEROL

Mercê de seu custo reduzido, aliado às facilidades de administração (per os), o glicerol (glicerina) foi largamente empregado como hiperosmosante sanguíneo capaz de produzir marcada baixa das pressões intracraniana e intra-ocular. A glicerina foi indicada para pacientes em regime de ambulatório, afetados de glaucoma.

A escola italiana de Bietti, vem, desde 1963⁽¹⁰⁾ se preocupando com o estudo da glicerina. Os trabalhos mais recentes devem-se a Virno, Della-Roca e cols. (1963, 1965, 1966)^(89,90,23), pertencentes à mesma escola. Nos Estados Unidos, apareceram as publicações de Thomas (1963)⁽⁸⁷⁾, Drance (1964)⁽²⁶⁾, MacCurdy e cols. (1966)⁽⁶⁴⁾, D'Alena e col. (1966)⁽²²⁾ e, na França, Hanoune (1968)⁽⁴⁶⁾.

Entre nós, merecem assinalados os trabalhos de Brick e col. (1964)⁽¹⁴⁾, Abreu e col. (1965)⁽²⁾, Ferreira e col. (1965)⁽³⁰⁾ e Gonçalves (1966)⁽⁴³⁾.

Além de todos estes trabalhos referentes à administração oral da glicerina, Virno e cols. (1965)⁽⁹⁰⁾ têm publicado interessantes trabalhos sobre o uso de glicerina intravenosa, com a mesma finalidade hipotensora ocular e craniana.

GLICOSE

Antes do aparecimento do manitol em nosso meio, a glicose a 50% era rotineiramente utilizada nos serviços de neurologia para baixar a pressão intracraniana. Tive inúmeras oportunidades de utilizar a glicose intravenosa, e a redução da PIO foi sempre evidente (Abreu e cols. 1965)⁽¹⁾. O próprio Galin (1960)⁽³⁶⁾ realizou estudos comparativos da eficácia entre a uréia e a sucrose, quanto aos seus efeitos na PIO.

ASCORBATO DE SÓDIO

Os primeiros estudos sobre os efeitos da vitamina C na forma de ascorbato de sódio, sobre a PIO, foram de Virno e cols. (1966)^(91,92). Baseado no elevado gradiente de concentrações de ascorbato entre o plasma e o humor aquoso, foi esta vitamina utilizada como hipotensora ocular. Ainda sobre a mesma matéria, magnífico trabalho de Bietti apareceu em 1967. Na Alemanha, Hisdorf (1967)⁽⁵²⁾ e, no Japão, Suzuki (1967)⁽⁸⁶⁾, ocuparam-se do assunto.

ISOSSORBITOL

Para tornar fácil a administração de drogas em pacientes glaucomatosos, os americanos têm utilizado soluções de isossorbitol, per os, passíveis de ser repetidas sem inconvenientes (Becker e cols. 1967) ⁽⁷⁾.

ÁLCOOL ETÍLICO

O primeiro autor que utilizou as propriedades hipotensoras oculares do etanol (álcool etílico) foi Palm, em 1947 ⁽⁷⁴⁾. Posteriormente surgiram vários trabalhos de americanos: Peczon e col. (1965) ⁽⁷⁸⁾, Houle e col. (1967) ⁽⁵³⁾ e Krupin e cols. (1967) ⁽⁵⁸⁾. Ainda sob o aspecto dos efeitos do etanol sobre a atividade da atepase (ATP-ase), existe monografia experimental de Israel e cols. (1965) ⁽⁵⁴⁾.

Entre nós, excelentes trabalhos experimentais de Ramos e Ramos (1967) ⁽⁸¹⁾ serviram de base para uma pequena observação em pacientes normais e glaucomatosos de Ferreira e cols. (1968) ⁽³²⁾.

ESTUDOS COMPARATIVOS DE DROGAS

Com o aparecimento de inúmeros produtos capazes de baixar altas pressões oculares, ocorreu a inevitável comparação entre as mesmas, sob os mais diversos aspectos. Assim, os americanos publicaram vários

trabalhos: Galin e cols. (1960,1963,1966) (36,38,39) , Havener (1966)⁽⁴⁹⁾, Leopold (1968)⁽⁶⁰⁾ e Becker e cols. (1968)⁽⁸⁾.

Na Europa existem trabalhos no mesmo sentido, de : Paufigue e cols.(1964)⁽⁷⁶⁾, Bietti (1967)⁽¹⁰⁾, Ganem (1968)⁽⁴⁰⁾, Morax (1968)⁽⁶⁸⁾ e Offret (1968)⁽⁶⁹⁾.

Entre as publicações brasileiras devo citar, ainda na mesma ordem de idéias, os escritos de Lima (1964)⁽⁶³⁾, Coutinho (1965)⁽²¹⁾, Abreu e col.(1965)⁽¹⁾, Gonçalves (1966)⁽⁴⁴⁾ e Ferreira (1967)⁽³¹⁾.

CENTRO DIENCEFÁLICO REGULADOR DA "PI0"

Em 1955, um trabalho experimental de Von Sal-Imann e cols. ⁽⁹³⁾ levantou a hipótese da existência de um centro diencefálico regulador da PI0. Ainda que sua existência seja negada ou posta em dúvida por muitos estudiosos, certas drogas têm seus efeitos explicados por ação nêsse centro regulador.(Peczon e col.(1964)⁽⁷⁷⁾ e Houle e col. (1967)⁽⁵³⁾). Assim, alguns trabalhos brasileiros, de alto valor, têm aparecido: Magalhães e cols. (1963)⁽⁶⁵⁾, Ramos (1965)⁽⁸⁰⁾ e Ramos e cols..... (1968)⁽⁸²⁾.

DESIDRATAÇÃO DOS HUMORES OCULARES

As soluções hiperosmóticas produzem nítida desidratação dos humores oculares. Vários autores já observaram tal fato: Kinsey e cols. (1949)⁽⁵⁵⁾, além

dos clássicos fisiologistas Adler (1965)⁽⁴⁾, Clement (1965?)⁽²⁰⁾. Relatando variações de sinérese vítrea, Gifford em 1946⁽⁴¹⁾, foi o primeiro a chamar a atenção sobre as pressões do humor vítreo. Posteriormente autores de língua espanhola escrevem sobre a matéria: Urrets-Zavalía (1961)⁽⁸⁸⁾ e Marin-Amat (1966)⁽⁶⁶⁾. Na escola francesa, Ourgaud e cols. (1961)⁽⁷²⁾ e Brini e cols. (1968)^(15,16,17) publicaram verdadeiros tratados sobre o assunto. Entre nós, Osório (1964)⁽⁷⁰⁾ escreveu um estudo sobre a importância do vítreo na manutenção da pressão intra-ocular (PIO).

MÉTODO DE ESTUDO

Casuística

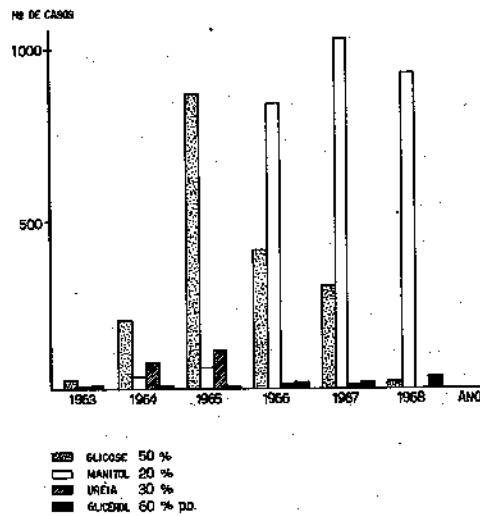
Constam de minhas observações os pacientes submetidos à terapêutica hipotensora ocular com soluções osmoticamente ativas, no Instituto Penido Burnier, durante o período compreendido entre 1962-1968.

DROGAS OSMÔTICAMENTE ATIVAS SOBRE A "PIO"

		1963	1964	1965	1966	1967	1968	Nº DE CASOS
GLICOSE	50%	23	214	871	408	310	24	1.850
MANITOL	20%	2	33	61	844	1.026	932	2.898
UREIA	30%	5	82	117	10	3	0	217
GLICERINA per os	50%	-	2	3	7	18	37	67
TOTAIS		30	331	1.052	1.269	1.357	993	5.032

QUADRO ESTATÍSTICO
INSTITUTO PENIDO BURNIER

SOLUÇÕES HIPEROSMÓTICAS USADAS NO
 INSTITUTO PENIDO BARNIER DURANTE O
 PERÍODO DE 1963 A 1968.



As drogas utilizadas 5.032 vezes, foram: uréia a 30%, glicose a 50%, manitol a 20%, glicerina a 50% em solução fisiológica, per os.

As dosagens variaram de acordo com o esquema abaixo:

- uréia a 30%-0,75 g/kg peso, no período de 15-30 minutos, solução aquosa.
- glicose a 50%-dose de 1,5 g/Kg peso, no período de 20-30 minutos.
- manitol a 20%-dose de 0,5-1,0 g/Kg peso, no período de 10-15 minutos.
- glicerina a 50%-dose de 1,0 g/Kg peso, per os, ingerida de uma única vez. A glicerina foi sempre indicada em doentes de ambulatório, com moderada hipertensão ocular. Acrescentei sempre algumas gotas de limão com a finalidade de melhorar o sabor.

Experimentação Animal

A análise experimental foi realizada nos laboratórios da Clínica Eduardo Lane, aproveitando cães, pelo fato de se tratarem de animais mais acessíveis. Todos os animais foram anestesiados com injeção intravenosa de pentotal sódico a 2%, na dose de 30 mg/Kg peso. Seguiu-se intubação orotraqueal sob laringoscopia direta e a ventilação foi mantida espontânea, sem suplementação de oxigênio. Sempre que necessário, foram administradas doses complementares de barbitúrico.

Procedia-se então à dissecação de veia safena, pela qual era inserido cateter de polietileno o qual, além de permitir o registro da pressão venosa, possibilitava a introdução de soluções. Em seguida realizava-se a laparotomia, com dissecação e individualização dos ureteres, que eram cateterizados para colheita de urina. O volume urinário era recolhido em recipientes graduados, em intervalos de 10 minutos.

O controle visual das alterações cardíacas e do pulso arterial foi obtido com osciloscópio do "Cardioverter Lown, American Optical Co.". Inseria-se então uma agulha tipo Amsler na câmara anterior do globo ocular, tangencialmente à córnea, na região limbar. Encontrei dificuldade nesta operação, que me levou a desprezar grande número de experiências. A PIO era tomada, conectando a agulha a um "pressure transducer". O registro foi obtido num dos canais do "321 Dual Channel Amplifier-Recorder, Sanborn Co.", calibrado em cm. de água

de pressão. O outro canal era aproveitado para o registro da pressão venosa ou pressão arterial, nos casos em que foi dissecada a artéria femoral (calibração em mmHg).

Estabelecidas as condições basais com valores de diurese, pressão intra-ocular, pressão arterial ou venosa, pulso e ECG, foi administrado o manitol a 20%, na dose de 1,0 g/Kg peso, com velocidade que permitisse administração total em tempo que variou entre 55-65 segundos.

Observações clínicas

Na tentativa de verificar que a rapidez da diurese se deve, em grande parte, à eliminação do soluto administrado, à semelhança do que ocorreu experimental em cães, realizamos duas observações clínicas:

caso nº 1 : doente de 46 anos, feminino par- da, submetendo-se a colecistectomia calculosa. Os exames pré-operatórios revelaram função renal normal, dosagens de glicose, uréia sanguínea, urina e hemograma, sem alterações.

caso nº 2 : doente de 18 anos, feminino, branca, submetendo-se à artroplastia da mandíbula. Os exames pré-operatórios não revelaram alterações.

Técnica e tática

Anestesia geral por inalação (vaporizador universal de Takaoka) associada a anestesia intravenosa. Respiração controlada pelo ventilador de Takaoka. A quantidade total de fluidos administrada foi de 500 ml. As pacientes haviam sido submetidas a dieta de fome (18 horas) e de sede (6 horas). Ao término da operação, introduziu-se nas pacientes sonda vesical e aguardou-se que o gotejamento de urina se tornasse constante e regular. Anotou-se o número de gôtas e a seguir administrou-se solução de glicose a 50%, na dose de 0,5 g/Kg pêso, no tempo de 55 segundos. A diurese era medida a cada minuto, e as gôtas de urina colocadas em contacto com papel sensível à glicose (glicofita) até o aparecimento de reações evidentemente positivas.

PROTÓCOLOS DAS EXPERIÊNCIAS

CÃO nº 1 : 12.000 g

Pressão inicial da câmara anterior - 18 cm água.

Diurese inicial - 1 ml/10 minutos.

Pressão venosa - 12 cm água.

Injeção de manitol a 20%, 1 g/Kg, I.V., em 75 segundos.

Pressão na câmara anterior:

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| a. Imediatamente após a injeção | 15 cm água. |
| b. 1 minuto após a injeção | 13 cm água |
| c. 20 minutos após a injeção | 15 cm água. |

Diurese: 0 a 9 minutos	16,6 ml
10 a 19 minutos	10,0 ml
20 a 29 minutos	7,6 ml
30 a 39 minutos	5,7 ml
40 a 49 minutos	4,6 ml
50 a 59 minutos	4,6 ml

Pressão venosa inalterada.

Pulso arterial: inicial - 140. No momento da injeção foi a 150. Nos intervalos seguintes, sem alteração.

E.C.G. : Inalterado.

CAO nº 2 : 14.500 g.

Pressão inicial da câmara anterior - 19 cm água.

Diurese inicial - 2 ml/10 minutos.

Pressão arterial - 105 mmHg.

Injeção de manitol a 20%, 1 g/Kg, I.V., em 60 segundos.

Pressão na câmara anterior:

a. imediatamente após a injeção	15 cm água.
b. no minuto seguinte	16 cm água.
c. no minuto seguinte	17 cm água.
d. no 20º minuto	17 cm água.

Diurese:

0 a 9 minutos	14,0 ml.
10 a 19 minutos	10,0 ml.
20 a 29 minutos	6,0 ml.

Pressão arterial, pulso arterial e ECG sem alterações significativas.

CÃO nº 3 : 12.000 g.

Pressão inicial da câmara anterior - 18 cm água.

Diurese inicial - 1,3 ml/10 minutos.

Pressão arterial - 95 mmHg

Injeção de manitol a 20%, 1 g/kg, I.V., em 60 segundos.

Pressão da câmara anterior:

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| a. Imediatamente após a injeção | 18 cm água. |
| b. 1 minuto após a injeção | 18 cm água. |
| c. no minuto seguinte | 18 cm água. |

Diurese:

0 a 9 minutos	13 ml.
10 a 19 minutos	10 ml.
20 a 29 minutos	6,5 ml.
30 a 39 minutos	3,1 ml.
40 a 49 minutos	1,8 ml.

Pressão arterial: manteve-se inalterada.

Pulso: variação ao redor de 10 batimentos.

Após a 1ª hora de experiência, foi realizada nova injeção de manitol, na mesma dose, em 65 segundos.

Pressão inicial da câmara anterior : 17 cm água.

Diurese: 0 a 9 minutos 16,9 ml.

CÃO nº 4 : 12.900 g.

Pressão inicial da câmara anterior - 17 cm água.

Diurese inicial - 3,5 ml cada 10 minutos.

Pressão venosa - 11 cm água.

Antes da injeção de manitol, foi realizada a introdução de solução fisiológica de cloreto de sódio, a 9 por mil,

na câmara anterior, a fim de testar a ausência de escape pelo orifício feito pela agulha até provocar pressões acima de 25 cm água. Após o retorno à pressão inicial, isto é, 17 cm água, foi injetado o manitol a 20%, 1 g/Kg, em 55 segundos.

Pressão na câmara anterior:

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| a. Imediatamente após a injeção | 16 cm água. |
| b. 1 minuto após a injeção | 15 cm água. |
| c. no minuto seguinte | 16 cm água. |

Diurese: intervalos de 10 minutos.

0 a 9 minutos	47 ml.
10 a 19 minutos	30 ml.
20 a 29 minutos	26 ml.
30 a 39 minutos	26 ml.
40 a 49 minutos	24 ml.
50 a 59 minutos	20,5 ml.

Pressão venosa: alterações sem significação (mais ou menos 1 cm água).

CÃO nº 5 : 11.000 g.

Pressão inicial da câmara anterior - 19 cm água.

Diurese inicial - 6,8 ml cada 10 minutos.

Pressão venosa inicial - 11 cm água.

Injeção de manitol a 20%, 1 g/Kg peso, em 50 segundos.

Pressão na câmara anterior:

- | | |
|---------------------------------|-------------|
| a. Imediatamente após a injeção | 18 cm água. |
| b. 1 minuto após a injeção | 19 cm água. |
| c. no minuto seguinte | 17 cm água. |

Pressão venosa 5 minutos depois do término da injeção
13 cm água.

Diurese: intervalos de 10 minutos.

0 a 9 minutos	82 ml.
10 a 19 minutos	54 ml.
20 a 29 minutos	48 ml.
30 a 39 minutos	48 ml.
40 a 49 minutos	41 ml.
50 a 59 minutos	34 ml.

CAO nº 6 : 14.500 g

Pressão inicial da câmara anterior - 14 cm.

Diurese inicial - 6,2 ml cada 10 minutos.

Pressão arterial - 90 mmHg.

Pressão venosa - 10 cm água.

Injeção de manitol a 20%, 1 g/Kg peso, em 60 segundos.

Pressão na câmara anterior:

- Imediatamente após a injeção 13 cm água.
- 1 minuto após a injeção 12 cm água.
- 5 minutos após término da injeção 14 cm água.

Pressão venosa - 11 cm água, 5 minutos após o término
da injeção de manitol.

Diurese: intervalos de 10 minutos.

0 a 9 minutos	76 ml.
10 a 19 minutos	62 ml.
20 a 29 minutos	43 ml.
30 a 39 minutos	27 ml.
40 a 49 minutos	19 ml.
50 a 59 minutos	16 ml.

RESULTADOS DAS OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

CASO : nº 1

Diurese inicial - 16 gôtas por minuto

Reação à glicofita - negativa

Diurese após injeção de glicose:

1º ao 2º minuto	64 gôtas
2º ao 3º minuto	88 gôtas
3º ao 4º minuto	91 gôtas
5º ao 6º minuto	88 gôtas
10º ao 11º minuto	72 gôtas
15º ao 16º minuto	54 gôtas
20º ao 21º minuto	42 gôtas
25º ao 26º minuto	30 gôtas
29º ao 30º minuto	27 gôtas

Reação à glicofita fortemente positiva a partir da gôta do 55º segundo.

CASO : nº 2

Diurese inicial - 11 gôtas por minuto.

Reação à glicofita - negativa

Diurese após injeção de glicose:

1º ao 2º minuto	40 gôtas
2º ao 3º minuto	66 gôtas
3º ao 4º minuto	70 gôtas
5º ao 6º minuto	76 gôtas
10º ao 11º minuto	70 gôtas
15º ao 16º minuto	50 gôtas
20º ao 21º minuto	32 gôtas
25º ao 26º minuto	19 gôtas
29º ao 30º minuto	28 gôtas

Reação à glicofita fortemente positiva a partir da gôta do 50º segundo.

CONCLUSÕES

Experiências em cães

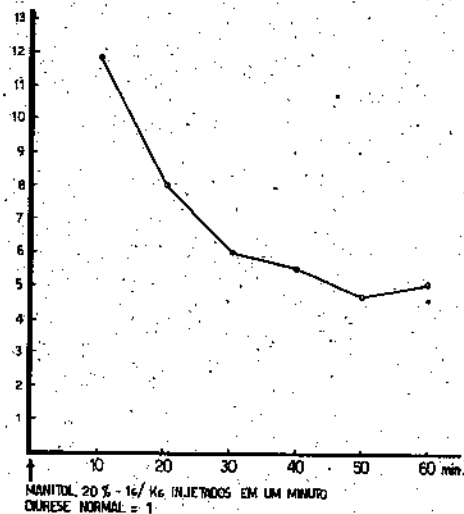
1. A diurese provocada pela injeção rápida (1 minuto) da solução de manitol é imediata, durando no mínimo 120 minutos (tempo de minha observação), após um período de jejum de 18 horas.

2. Nos primeiros 10 minutos, a diurese média dos casos foi de 11,9 vezes a diurese inicial média, antes da infusão; no último intervalo de 10 minutos foi de 4,7 vezes a diurese inicial.

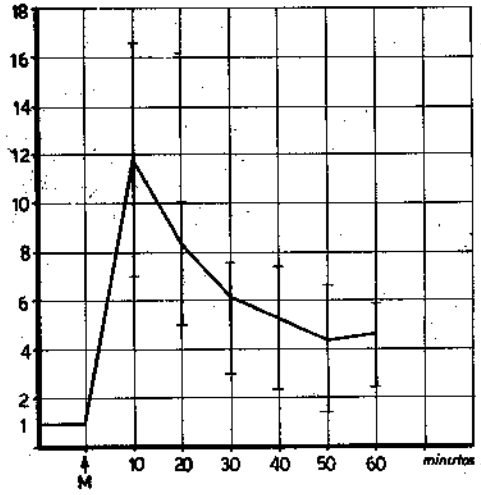
RELAÇÃO DIURESE PRE-INFUSÃO (=1)
DE MANITOL E PÓS-INFUSÃO.

CAES =>	A	B	C	D	E	F	MÉDIA	
TEMPO	0-10'	16,6	7	10	13,4	12	12,2	11,9
	11-20'	10	5	8	8,5	8	10	8,3
	21-30'	7,6	3	5	7,4	7	7	6,1
	31-40'	5,7		2,4	7,4	7	4,4	5,3
	41-50'	4,6		1,4	6,8	6	3	4,4
	51-60'	4,6			5,9	5	2,6	4,7

AUMENTOS RELATIVOS DE
DIURESE EM CAES.



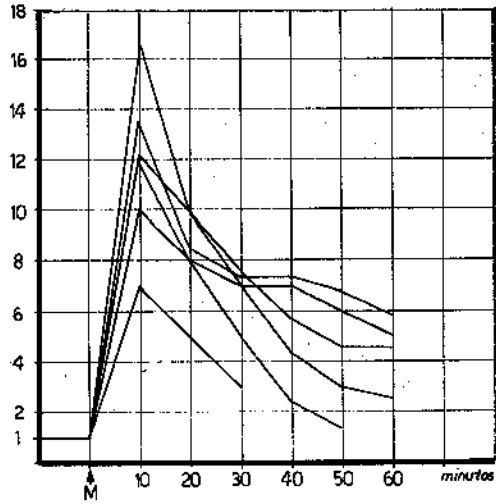
AUMENTOS
RELATIVOS



DIURESE : RELAÇÃO PRÉ-INFUSÃO (1) E
PÓS-INFUSÃO DE MANITOL 20%,
1g/kg EM 1MIN. (M) (6 CÃES).

DIURESE : RELAÇÃO PRÉ-INFUSÃO (1) E
PÓS-INFUSÃO DE MANITOL
1g/kg INJETADOS EM 1 MINUTO (M) (6 CÃES)

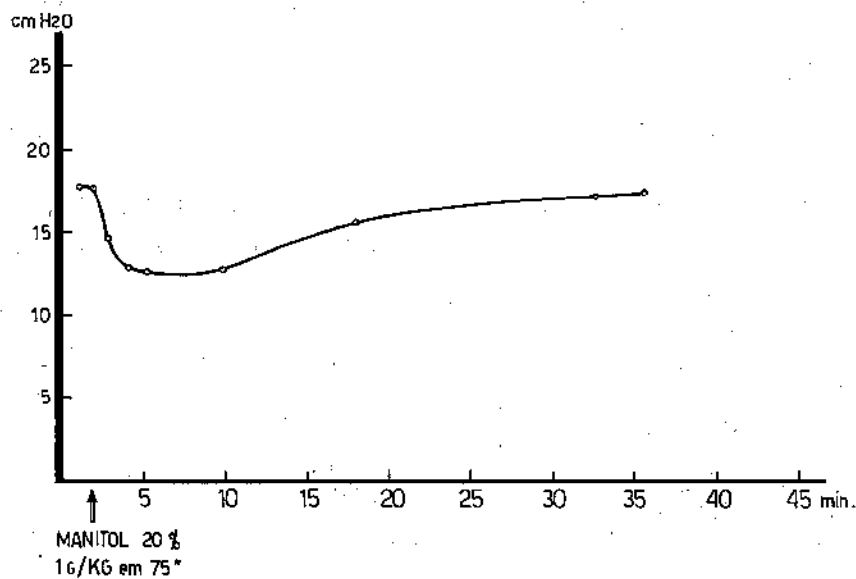
AUMENTOS
RELATIVOS



3. As quedas da PI0 foram paralelas aos aumentos de volumes urinários.

VARIAÇÃO DA PRESSÃO NA CÂMARA ANTERIOR DO ÔLHO APÓS INJEÇÃO RÁPIDA DE MANITOL A 20% - 1g/Kg.

CÃO Nº 1 - 12 kg
ANESTESIA: NEMBUTAL 30 mg/Kg



4. A pressão venosa periférica, a pressão arterial, o ECG e a respiração não apresentaram alterações que sugerissem sobrecarga cardíaca.

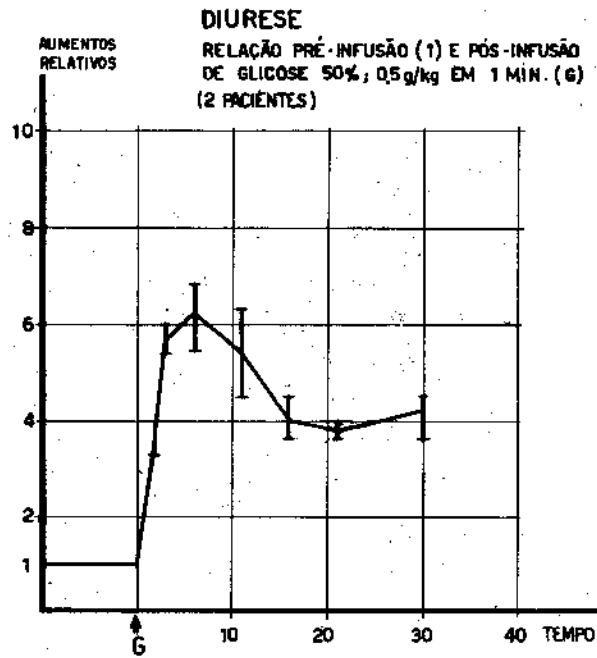
5. Com a infusão de manitol a 20%, na dose de 1,0 g/Kg peso, o volume urinário eliminado na primeira hora foi de 2,2 vezes o volume da solução administrada.

6. Após 2 horas de observação, não apareceu o fenômeno de reflexão (rebound).

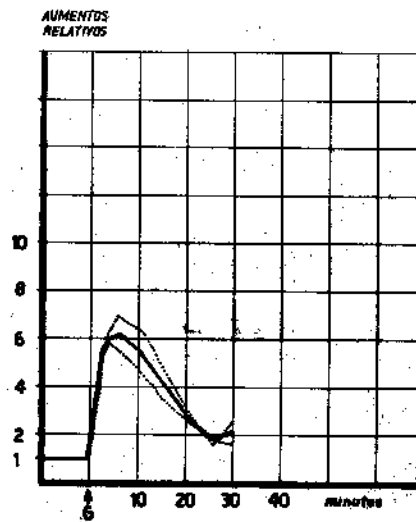
7. Além da dose útil (1 g/Kg) aumentos superiores causaram quedas insignificantes da pressão da câmara anterior, além da esperada.

Observações clínicas

Ainda que tenha realizado somente duas observações clínicas, cuja finalidade foi transportar para o homem o que já havia sido verificado em cães, achamos poder concluir o seguinte.



DIURESE : RELAÇÃO PRÉ-INFUSÃO (1) E
 PÓS-INFUSÃO DE GLICOSE
 50% 0,5 g kg EM 1 MINUTO (G).
 (2 PACIENTES)



1. A diurese osmótica é máxima nos primeiros 10 minutos após a administração da solução.

2. A urina resultante contém alto nível do soluto, mostrando que o fenômeno diurético é devido à sua eliminação (glicose).

Essas conclusões vêm corroborar experiências realizadas por Berger e cols. ⁽⁹⁾ em 6 voluntários que se submeteram a períodos de 20 horas de fome e sede, aos quais foram administrados 25 gramas de manitol, de uma solução a 20%, resultando uma diurese de 5-7 vezes maior do que a inicial. Essa urina continha valores de sódio e potássio 3-5 vezes maiores do que a inicial; concomitantemente as taxas de uréia eram 2-4 vezes maiores do que a inicial, antes da infusão do manitol.

DISCUSSÃO E COMENTÁRIO

Com finalidade estritamente didática, dividiremos este capítulo em sub-ítems.

Propriedades fisicoquímicas das soluções osmóticas

Conhecimentos precisos sobre pressão osmótica, pressão oncótica, forças de Starling, etc, não justificam as dúvidas comumente encontradas em publicações clínicas. Hoje em dia é possível, com absoluta segurança, predizer com base nos estudos da concentração, da dose, do grau de dissociação electrolítica, passagem de substâncias a-

través das membranas orgânicas, os efeitos de determinada droga nos vários setores do organismo, de acordo com a pressão osmótica por ela exercida. Exemplo: uma solução aquosa de uréia a 30%, na dose de 1 g/kg de peso, administrada a um doente de 60 Kg. exercerá nos primeiros minutos uma força correspondente a 1 Osmol, ou seja uma pressão de 17.024 mmHg (Guyton - 1965)⁽⁴⁵⁾. Esta pressão distribui-se rapidamente pelas superfícies dos capilares abertos e, a seguir, diretamente sobre as membranas celulares. Em termos de comparação, Francis Adler demonstrou que a variação de 5 mM/L. do teor de cloreto de sódio na concentração entre o plasma e o H.A., irá produzir alterações de 170 mmHg. na pressão do globo ocular, que modificará, substancialmente, o mecanismo de formação da secreção.

Estas pressões jamais poderiam alcançar estes valores na corrente circulatória, que, ao nível dos capilares, nunca ultrapassa 50-55 mmHg. Dentro deste raciocínio, verificaremos ainda que a administração venosa de 60 gramas de manitol produzirá uma pressão osmótica de 333mOsm. correspondentes a 5.666 mmHg. Como o manitol penetra pouco o compartimento intracelular, sua eficácia terapêutica será a mesma do que a da uréia, embora de peso molecular diferente.

As soluções osmoticamente ativas têm propriedades de exercer sua ação em todo o organismo. Por esta razão os transudatos são influenciados pelas soluções hipertônicas. Sabemos ser a diurese um índice seguro de eficácia de uma droga osmoticamente ativa. Como decorrência deste fato, não necessitamos de complexas explicações

para justificar efeitos benéficos dos medicamentos sobre a PIO, como pretendem alguns autores estabelecer para o álcool etílico e ascorbato de sódio, substâncias reconhecidamente diuréticas e osmoticamente ativas. (Ramos e cols⁽⁸¹⁾, Havener 1966⁽⁴⁷⁾, Deutsch (1966)⁽²⁵⁾).

Em conclusão, pode-se atualmente infundir líquidos que se distribuam somente para o intravascular (soro-albumina), para o extracelular (manitol) ou para todos os compartimentos (uréia). Como se trata de substâncias osmoticamente ativas, elas exercerão nos respectivos compartimentos as mesmas propriedades.

CARACTERÍSTICAS DAS SOLUÇÕES OSMÓTICAS

Uréia

Peso molecular: 60; cada grama fornece 16,6mOsm. As soluções de uréia foram as primeiras a ser utilizadas e também as primeiras a ser abandonadas. Os motivos foram: a presença de amônia nas soluções aquosas; a penetração em todos os compartimentos orgânicos, com consequente fenômeno de reflexão (Rebound); às reações colaterais indesejáveis frequentes; a necrose de tecido quando extravasada de uma veia e contraindicada nos casos de insuficiência renal.

Manitol

Peso molecular: 182; cada grama fornece 5,5mOsm. É hoje em dia a solução osmótica mais utilizada em medi-

cina com as mais variadas indicações. Melhores e mais minuciosas informações são descritas em todo o texto.

Glicose

Pêso molecular: 182; cada grama fornece 5,5mOsm. Antes do manitol, era o agente osmosante mais empregado entre nós. Atualmente, reserva-se seu uso como droga polarizadora celular, isto é, restabelece o gradiente electrolítico entre os dois lados da membrana celular.

Como efeitos indesejáveis, a glicose a 50% produz esclerose nas veias de punção, eleva a taxa de glicemia, obrigando nos diabéticos ao uso suplementar de algumas unidades de insulina, e finalmente, penetra no espaço intracelular facultando também o fenômeno de reflexão (efeito contrário).

Glicerina

(Glicerol ou Propanotriol) Pêso molecular: 92; cada grama fornece 10,8 mOsm. Estudos muito bem feitos em 1963 sobre esta droga são de autoria de um farmacologista italiano, Michele Virno, assistente do professor Bietti, da Universidade de Roma, que deixou bem estabelecidas as indicações e complicações da administração oral e intravenosa da droga, visando hipotensão craniana e ocular.

Nossa experiência com a glicerina é muito pequena: 67 casos (vide quadro e histograma), indicados para pacientes com moderada hipertensão ocular em regime ambulatorio. É usada solução a 50% em soro fisiológico, com

gôtas de limão, sempre que possível bem gelada para atenuar o intenso sabor doce da mistura. A administração oral de glicerina produz efeito irritante sobre a mucosa gastrintestinal, com conseqüente aumento do peristaltismo, provocação de azia, náuseas, cólicas e diarréias. Virno e cols⁽⁹⁰⁾ introduzindo glicerina na veia de cães, conseguiu baixar as pressões intracraniana e intra-ocular, mas por outro lado, relata o aparecimento de hematúria, provavelmente em conseqüencia de passagem de hemácias por diapedese e rexis no filtrado glomerular. (De-la-Rocca e cols.)⁽²³⁾.

A associação glicerol-vitamina C consegue por potencialização dos efeitos diurético e hipotensor eliminar esta hematúria (Virno e cols.)⁽⁹¹⁾, Palombi e col. (1968)⁽⁷⁵⁾.

Álcool Etílico

Pêso molecular: 46; cada grama fornece 21,6.. mOsm. É de admirar que, apesar do álcool nunca ter sido proscrito das dietas recomendadas a doentes de glaucoma, as publicações encontradas nunca fizeram referências que justificassem, com clareza, prescrição. Partindo dos estudos de Ramos⁽⁸¹⁾, pudemos, após exaustiva pesquisa bibliográfica, encontrar referências relativas ao emprêgo do etanol para o tratamento de abôrto iminente e como hipotensor ocular.

Ferreira e cols.⁽³²⁾ utilizaram o álcool etílico a 15% como medicação pré-operatória em pacientes normais e glaucomatosos. Concomitantemente ao aumento da diurese, observou-se queda indiscutível da PI0. Devido

aos inconvenientes conhecidos da droga, não é ela indicada como rotina em pacientes glaucomatosos.

Tenho a impressão de que o efeito hipotensorocular do etanol se deva a sua ação osmótica e, secundariamente, à ação sobre a formação reticular (Peczon e col.⁽⁷⁸⁾, Havener⁽⁴⁷⁾, Leopold⁽⁶²⁾).

Vitamina C

A Vitamina C, na forma de ascorbato de sódio, têm peso molecular de 198. Cada grama fornece 10,1 mOsm. O ascorbato em solução dissocia-se em sódio e ascorbato. Não temos experiência com a droga. Achamos, no entanto, de interesse os seguintes comentários: a dose recomendada por Virno e cols.⁽⁹⁰⁾ de 0,5 g/Kg. peso, intravenosa, foi efetiva para reduzir a PIO, mas inúmeros doentes tiveram perturbações gastrintestinais. Além disso, o elevado custo da medicação, em nosso meio, excede em muito o poder aquisitivo da maioria.

O ascorbato de sódio nas doses prescritas é potente diurético por sua ação osmótica, podendo também aumentar a facilidade de escoamento do humor aquoso, agindo localmente sobre as mucopolissacárides das trabéculas (Virno e cols.)⁽⁹²⁾.

Isossorbitol

O isossorbitol é vendido nos Estados Unidos da América do Norte sob o nome de "Hydronal".

Tem pêsso molecular de 146; cada grama fornece 6,8 mOsm. Pode ser administrado oralmente sem provocar fenômenos irritativos gastrintestinais. Não temos experiência com o mesmo. Teoricamente, todavia, ele não oferece vantagens sôbre o manitol. devido ao fato de distribuir-se por todos os compartimentos orgânicos. Seu uso deve ficar restrito aos casos em que a glicerina provocou reações indesejáveis. Maiores informações são encontradas nas publicações de Becker ⁽⁷⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES SÔBRE AS FÔRÇAS DE STARLING E PRESSÃO INTRA-OCULAR

O humor aquoso é mais hipertônico do que o plasma em cêrca de 5 mM/L em NaCl (Kinsey, 1950)⁽⁵⁶⁾. Esta pequena diferença é capaz de criar grande gradiente de pressão entre dois líquidos separados por membrana permeável à água. Teoricamente, esta diferença de 5 mM/L em NaCl pode provocar, no globo ocular, pressão de 170 mmHg. Ainda na formação do aquoso, levando em conta as idéias de Starling, até hoje, em grande parte, vigentes, podemos considerar que a pressão hidrostática fornecida pela corrente sanguínea tem ação sinérgica com a osmótica do aquoso. Assim, um total de 220 mmHg (dos quais 50 mmHg dados pela pressão hidrostática ao nível da extremidade arteriolar do capilar e 170 pela pressão osmótica resultante do gradiente de 5 mM/L de NaCl entre aquoso e plasma) pode ser aplicado no globo ocular, ao nível dos capilares. Tal porém não se dá, desde que haja constante escoamento de fluídos do olho.

É muito significativo, também, relembrar, que a alteração dêsse gradiente de sōmente uma unidade (1mOsm) pode provocar mudanças de 17 mmHg para mais ou para menos, na interaçāo das fôrças de Starling:

Assim, como exemplo, quando injetamos manitol na dose de 1 grama por quilograma de p̄so, a concentraçāo plasmática dessa droga serā alterada de 28 mOsm/L ; em t̄rmos de pressāo; teríamos 476 mmHg para agir em sentido inverso ao da passagem de fluído para o interior do globo ocular.

Qualquer mudançā na concentraçāo de electrōlito do sangue, quer por hemodiluiçāo, quer por hemoconcentraçāo, produzirā enormes alteraçōes na pressāo intra-ocular. Assim se explica o alto teor de respostas da prova d'āgua na provocaçāo de crise glaucomatosa, idealizada por Schmidt-Marx.

Tōda diminuiçāo no escoamento do aquoso pelo canal de Schlemm resulta em imediata elevaçāo da PIO; se o escoamento estiver totalmente bloqueado, poder - se - ia ter pressōes tão elevadas quanto 220 mmHg.

Tem sido, por isso, difícil explicar, com base ũnicamente na teoria de filtraçāo ou da diālise, pressōes mais altas que 50 mmHg, que ē o m̄ximo de pressāo hidrostática da extremidade arteriolar do capilar.

A importāncia da pressāo osmōtica do aquoso pode ser demonstrada em casos de afecçōes inflamatorias do

segmento anterior do globo ocular, nas quais o aquoso está cheio de células e fibrina, com evidente dificuldade de escoamento camerular e, paradoxalmente, há normo ou mesmo hipotonia ocular. Esse fenômeno é explicado por uma equalização das pressões osmóticas do plasma e do aquoso. Duke-Elder (1955)⁽²⁸⁾ acredita não haver evidência de que a acetazolamida tenha qualquer efeito no mecanismo secretório do aquoso; há, provavelmente, redução na hipertonicidade do aquoso, sua pressão osmótica equilibrando-se com a do plasma.

ALTERAÇÕES HIDRELECTROLÍTICAS E SOLUÇÕES OSMÓTICAS

O uso em medicina de soluções osmoticamente ativas tem sido, nesses últimos tempos, cada vez mais frequente. Assim, o manitol é atualmente usado como diurético osmótico na prevenção e tratamento da oligúria que frequentemente se segue a acidentes graves, a reações transfusionais, queimaduras, insuficiência renal, choque (em especial o séptico) e, na vigência do pós-operatório imediato das grandes operações. Após seu advento e uso, o número de mortes por insuficiência renal diminuiu sensivelmente.

Durante muitos anos os estudiosos de Fisiologia e Patologia Clínica, preocupados com alterações metabólicas, desviaram sua atenção, unicamente, para o equilíbrio hidrelectrolítico, explicando uma infinidade de perturbações sistêmicas por desvios iônicos, de ambos os lados das membranas celulares.

Com o passar dos anos tem sido demonstrado também o papel importante que o metabolismo hídrico desempenha na manutenção da homeostasia. Assim, todo mecanismo de transporte de água por uma membrana, que separa compartimentos orgânicos, mōrmente quando se trata de transporte passivo entre capilar e interstício, subentende a influência total, ou quase total de fōrças osmōticas. Por isso, Black (1967)⁽¹¹⁾ estabelecendo em seu livro "Essentials of Fluid Balance", que os princĩpios sōo mais importantes que os pormenores, diz, no capĩtulo sōbre o papel biolōgico dos electrōlitos: "Este poder osmōtico dos electrōlitos ĩ de grande importāncia na saũde e doenęa. Muitos efeitos do excesso ou depleęō de electrōlitos, especialmente o sōdio, podem ser explicados em tērmos de osmolalidade." (12).

"Ē importante relembrar que a medida essencial do efeito osmōtico ĩ o nũmero de partĩculas presentes na unidade de volume, nōo sua massa total. Comparando as proteĩnas e o sōdio plasmāticos, hā cērcas de 20 vēzes mais proteĩnas por pēso, mas, em virtude do grande pēso molecular da proteĩna e a pequena massa do sōdio, a osmolalidade da proteĩna ĩ de menos de 2 mM/L, enquanto a do sōdio ĩ de cērcas de 140 mM/L." (13).

VELOCIDADE DE INFUSÃO E SUA IMPORTANCIA NA UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÕES OSMÓTICAS

Todos os fatōres que modificam a pressōo osmōtica, atē agora discutidos, sōo do conhecimento dos pesquisadores: fĩsicos, farmacologistas e fisiologistas.

Pouco tem sido escrito, no entanto, sôbre a influência da velocidade de infusão como causa capaz de alterar as pressões e conseqüentemente os efeitos das soluções hipertônicas. Ressaltam as seguintes exceções: A. Boba (1962)⁽⁷⁹⁾ relata no capítulo do "Mannitol Symposium", publicado pelo Walter Reed Army Institute of Research e o Walter Reed Army Medical Center (Washington, D.C.), que os fluxos urinários de cães, após a infusão de Manitol a 10% aumentam muito e que são tanto mais intensos quanto maior a velocidade da administração do osmótico.

Abreu & Ferreira (1) chamam atenção sôbre a eficácia de pequenas doses de soluções hiperosmóticas, injetadas rapidamente na veia, durante o ato cirúrgico, para prevenir hêrnias de vítreo ou insinuações do mesmo. Usavam então, 40 a 80 ml. de glicose a 50%.

William Havener, em seu esplêndido trabalho sôbre Ocular Pharmacology (48), declara que seu anestesista administrou a um dos seus pacientes 40 ml. de manitol a 20% em dois minutos, e que o olho previamente muito duro tornou-se hipotônico. Recomenda, pois, seu uso, até que haja a desejada hipotonia do globo ocular, durante o ato cirúrgico. Mais recentemente, Becker e cols. (8) discorrendo sôbre o gradiente osmótico, estabelecem como condição, a velocidade de administração da solução, pois a absorção é bastante mais rápida.

Outra citação aparece numa Mesa Redonda levada a efeito na Clínica de Oftalmologia do Hotel Dieu de Paris, sob a presidência do professor G. Offret (69), em

que um dos participantes, J. Ganem, estabelece que a velocidade de infusão da uréia e do manitol têm essencial importância para estabelecer o gradiente osmótico. Todas as considerações relatadas por estes autores de reconhecida capacidade se estribam na experiência clínica. O uso repetido, em grande número de casos, permitiu - lhes concluir que quanto mais veloz a administração de uma solução osmótica, mais rápido o efeito aparecerá, devido a um aumento do gradiente osmótico entre os líquidos separados pelo endotélio capilar.

Com base nestes dados, realizei duas experiências clínicas (ver quadro anexo) mostrando que a velocidade de infusão é importante para manter o gradiente osmótico e que a eliminação das drogas administradas faz-se em minutos, pelo menos para a glicose.

REAÇÕES TÓXICAS DAS SOLUÇÕES OSMÓTICAS

Graças às suas características e à falta de toxicidade, o manitol a 20% intravenoso e a glicerina a 50% ingerida são as soluções osmóticas que se utilizam rotineiramente. Este fato pode ser melhor avaliado através do histograma. As soluções de uréia e glicose foram abandonadas pelos motivos já expostos. Não temos nenhuma experiência com solução de glicerina intravenosa "in vivo". Apliquei só uma vez injeção intravenosa de glicerina a 25%, em cão, sob anestesia geral. Sobreveio, imediatamente, bloqueio renal, com oligúria e hematúria, fibrilação cardíaca, revertida espontaneamente em poucos minutos. Não me sentí autorizado a utilizar, depois desta experiência, o glicerol intravenoso no homem.

As ações do isossorbitol e da vitamina C, descritas por vários autores, não me convenceram de sua superioridade em relação ao manitol.

Os raros casos de reações tóxicas relatados com manitol dizem sempre respeito à possibilidade de provocar a denominada "nefrose osmótica", ocorrência que experimentalmente, foi verificada quando, em cães, foram administradas quantidades de 12 g/Kg. peso por dia, durante três dias. Nessa dose, houve êxito letal de 50 % dos animais. Doses de 6 g/Kg peso diárias, administradas cinco dias por semana, durante 30 dias, foram bem toleradas aparentemente. Os animais sacrificados apresentaram, no entanto, histologicamente, as modificações renais rotuladas de "nefrose osmótica". Estas alterações são rapidamente reversíveis, pois todos os animais sacrificados após 48 horas da última infusão de manitol, não apresentaram as referidas alterações (Pereira) ⁽⁷⁹⁾.

O elevado número de observações humanas de nosso serviço, a inocuidade comprovada em pacientes de ambulatório e as doses pequenas utilizadas, autorizam-me a considerar a solução de manitol a 20%, em doses que não ultrapassem 2 gramas por quilograma de peso em 24 horas, perfeitamente tolerada por pacientes de qualquer idade.

São citadas na literatura, (Marshall ⁽⁶⁷⁾, D'Alena ⁽²²⁾), reações gerais reversíveis, após a infusão de uréia, manitol e glicerina, não tendo ficado perfeitamente estabelecidos quais os fatores que poderiam explicar tais reações, incluindo dores anginais, hematomas sub-durais.

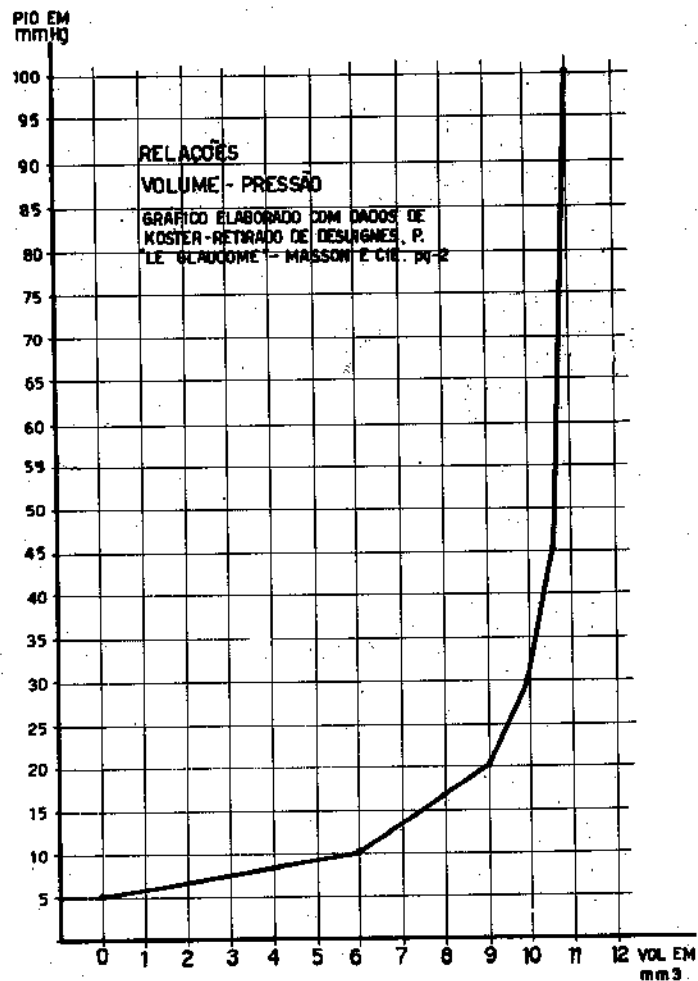
Entre nós, H. Rocha (1966)⁽⁸⁴⁾ relata um caso de morte atribuída a administração de uréia, 1 grama por quilograma de peso, 60 gotas por minuto, durante uma operação sob anestesia geral.

CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO DO PODER HIPOTÔNICO DE UMA DROGA PELA QUEDA DA PRESSÃO INTRA-OCULAR (PIO)

Ainda que a Lei Física de Hooke $\frac{dL}{L} = \frac{1}{E} \times \frac{dF}{S}$

não se aplique totalmente para o comportamento do globo ocular em suas relações Volume-Pressão, podem-se estudar, no laboratório, estas relações introduzindo quantidades extremamente precisas de fluídos no olho, e medindo a PIO (Ourgaud)⁽⁷¹⁾.

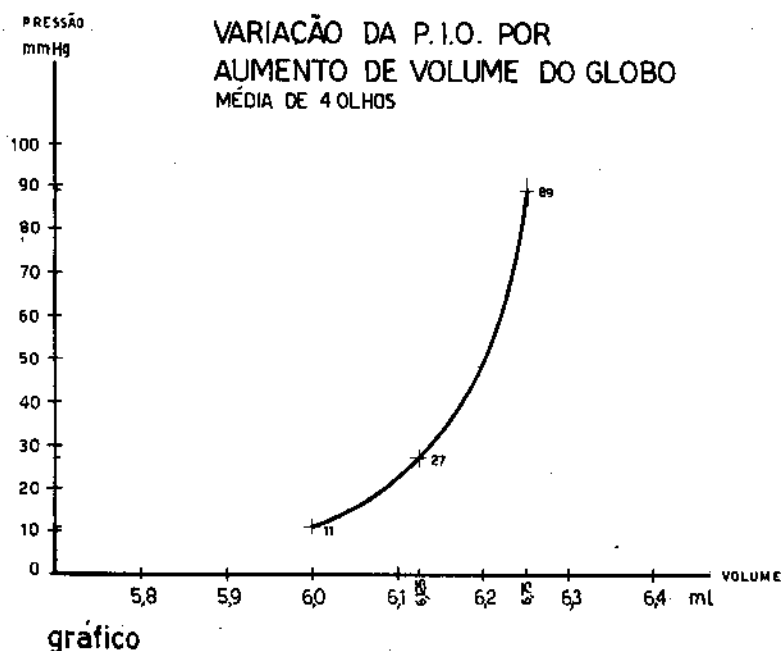
A microbureta de Dallemagne permite medir com precisão o volume de líquido introduzido, enquanto o manômetro eletrônico mostra com exatidão o nível de pressão resultante da injeção. Dados de Koster⁽²⁴⁾ referidos no livro "LE GLAUCOME" de Paul Desvignes, transportados por mim no gráfico anexo confirmam a veracidade destas afirmativas.



Ainda segundo Ourgaud-Etienne, estabeleceu-se que a introdução de uma quantidade sempre igual de líquido não determina modificação constante da PI0; o aumento da pressão é mais significativo nas pressões elevadas do que nas baixas.

Dizendo-se de outra maneira, o globo ocular não obedece totalmente a Lei de Hooke; a relação entre os logarítimos da pressão e do volume não é uma reta, mas uma curva.

Com base nestas observações, podemos hoje estabelecer que, para as avaliações do poder hipotensor ocular de uma droga, a pressão inicial é o fator principal a ser considerado, pois doses iguais de uma determinada droga provocarão hipotensão intra-ocular, maior num olho hipertenso, que num olho com pressão normal. Experiências realizadas, há algum tempo, em olhos humanos, imediatamente antes e após a sua enucleação, introduzindo pequenos volumes de líquidos isotônicos na câmara anterior do globo, ou no vítreo através de punção, permitiram-me obter dados que proporcionaram curva tipo exponencial (Ferreira, 1967)⁽³¹⁾.



Abreu e col.⁽¹⁾ demonstraram esta discrepância: administrando glicose a 50% em olhos glaucomatosos, a queda da PIO foi de 32 mmHg, mas em olhos normais, foi somente, em média, de 5 mmHg.

CONCLUSÕES

Com base na minha experiência, confirmada por observações em animais de laboratório e em casos clínicos, julgo-me autorizado a concluir:

1. Quando se comparam os efeitos de drogas que agem por mecanismo osmótico, devem ser levados em consideração inúmeros fatores enumerados no presente estudo.
2. A velocidade de administração de uma droga osmoticamente ativa é muito importante para produzir efeito enérgico e rápido.
3. A avaliação da ação de uma droga ou de qualquer medida clínica que tenha como principal objetivo baixar a pressão intra-ocular (PIO), deve forçosamente levar em consideração a pressão intra-ocular inicial.

BIBLIOGRAFIA

1. ABREU, J.M.Q. & FERREIRA, A.A. - Tratamento Médico do Glaucoma. Arq. Inst. Penido Burnier, XIX: 46, 1965.
2. ABREU, M. & FERREIRA, A.A. - Novos Agentes no Tratamento do Glaucoma. Arq. Inst. Penido Burnier, XIX: 83, 1965.
3. ADAMS, R.E., KIRSCHNER, R.J. & LEOPOLD, I.H. - Ocular Hypotensive Effect of Intravenously Administered Mannitol. Arch. Ophthal. 69: 55, 1963.
4. ADLER, F.A. - Physiology of the Eye. 4th. ed. The C. V. Mosby Co. St. Louis, 1965. p. 161.
5. IDEM. IDEM. p. 162
6. IDEM. IBIDEM. p. 163
7. BECKER, B., KOLKER, A.E. & KRUPIN, T. - Isosorbide: An Oral Hyperosmotic Agent. Arch. Ophthal., 78:147 , 1967.
8. IDEM. - Hyperosmotic Agents. In LEOPOLD, I.H., ed. - Symposium On Ocular Therapy. Vol. 3. The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1968, pp. 42-53.
9. BERGER, B., EVERS, W. & MUELLER, C.B. - Mannitol Induced Diuresis in Hypertensive Men. Surgery, 64:381, 1968.

10. BIETTI, G.B. - Progressi Nell'uso di Sostanze Per Ottenerse Un Abassamento del Tono Oculare. Arq. Port. Oftal., 19:5, 1967.
11. BLACK, D.A.K. - Essentials of Fluid Balance. 4th. ed. Blackwell Scientific Public., Oxford and Edinburg, 1967. p. VII.
12. IDEM. IDEM., p. 15
13. IDEM. IBIDEM. p. 16.
14. BRICK, M. & CANTADOR, C.C. - Efeito Hipotensor do Glicerol Oral. Anais XIII Cong. Bras. Oftalm., Guanabara, 1964. pp. 319-322.
15. BRINI, A., BRONNER, A., GERHARD, J.P. & NORDMANN, J. Biologie et Chirurgie du Corps Vitree. Masson et Cie., Ed., Paris, 1968. p. 189.
16. IDÉM. IDEM., pg. 237
17. IDEM. IBIDEM. p. 238.
18. CARVALHO, C. A., MAGALHÃES, P.B., RAMOS, A.O., FRANÇA NETO, A.S. & GIEBRESCHET, A.M. - Alterações dos Ions Na, K e Cl no Humor Aquoso e no Plasma de Coelho sob Ação de Uréia Hipertônica na Veia. Rev. Bras. Oftal. XXII:243, 1963.
19. CARDOSO DE MELO, O.C. - Efeito do Manitol na Pressão Intraocular. Rev. Bras. Oftal. XXV: 41, 1966.

20. CLEMENT, F. - Trabajos Experimentales Sobre La Evacuación del Humor Acuoso. Bol. Soc. Oftal. Madrid, 18:32, 1965 (?).
21. COUTINHO, D. - Tratamento Clínico do Glaucoma Primário de Ângulo Fechado. Rev. Bras. Oftal. 24: 257, 1965.
22. D'ALENA, P. & FERGUSON, W. - Adverse Effects After Glycerol Orally And Mannitol Parenterally. Arch. Ophthal. 75:201, 1966.
23. DELLA-ROCCA, L., PECORI-GIRALDI, J., CANTORE, G.P. & VIRNO, M.- Studio Funzionale ed Istologico Dell'apparato Renale Doppo Somministazione di Glicero- lo per Via Endovenosa Nel Coniglio. Gazzetta Inter. Med. e Chirur. LXXI:944-958, 1966.
24. DESVIGNES, PAUL. - Le Glaucome: Étude Critique Sur Les Hypertensions Oculaires. Masson & Cie. Paris, 1960. pp. 1-13.
25. DEUTSCH, S., GOLDBERG, M., STEPHEN, G.W. & WU, WEN- HSIEN. - Effects of Halothane Anesthesia on Renal Function In Normal Man. Anesthesiology, 27: 793-804, 1966.
26. DRANCE, S.M. - Effects of Oral Glycerol On Intraocu- lar Pressure In Normal and Glaucomatous Eyes . Arch. Ophth. 72:491, 1964.
27. DUKE-ELDER, S. - The Reaction of the Intraocular Pres- sion to Osmotic Variation in the Blood. Brith.J. Ophthal. 10:30, 1926.

28. IDEM., ed. Glaucoma: Symposium. Springfield, III. Charles C. Thomas Publ. 1955, p. 147.
29. IDEM. - System Of Ophthalmology. The Foundations Of Ophthalmology, Henry Kimpton, London, 1962. p. 628.
30. FERREIRA, A.A. & QUEIROZ, F., L.S. - Glaucoma Agudo. Arq. Inst. Penido Burnier. XIX:101, 1965.
31. FERREIRA, A.A. - Drogas Osmoticamente Ativas Na PIO. Anais do 1º Cong. Bras. Farmacol. São Paulo, .. 1967. pp. 103-106.
32. FERREIRA, A.A., PORTO, A., KATAYAMA, M. & TROJAN, O. Efeito Hipotensor Ocular do Etanol. Tema Livre 1º Cong. Luso-Hispano-Brasileiro de Oftalm. Pôrto, 1968.
33. FERREIRA, A.A., FREITAS, J.A.H. & FREITAS, M.M. - Drogas Osmoticamente Ativas na Pressão Intraocular. Tema Livre do 1º Cong. Luso-Hispano-Brasileiro de Oftalm. Pôrto, 1968.
34. GALIN, M.A., AIZAWA, F. & MAC LEAN, J. - Oral Urea As An Osmotic - Ocular Hypotensive Agent. Arch. Ophth. 62:1099, 1959.
35. IDEM.- Urea as an Osmotic Ocular Hypotensive Agent In Glaucoma. Arch. Ophth. 62:347, 1959.
36. IDEM.- A Comparison of Intraocular Pressures Reduction Following Urea And Sucrose Administration. Arch. Ophth. 63:281, 1960.

37. GALIN, M.A., NANO, H. & DAVIDSON, R. - Aqueous and Blood Urea Nitrogen Levels After Intravenous Urea Administration. Arch. Ophth. 65:805, 1961.
38. GALIN, M.A., DAVIDSON, R. & PASMNIK, J. - An Osmotic Comparison of Urea And Mannitol. Am. J. Ophth. 55:244, 1963.
39. GALIN, M.A., DAVIDSON, R. & SHACHTER, N. - Ophthalmologic Use of Osmotic Therapy. Am. J. Ophth. 62:629, 1966.
40. GANEM, J. - Les Hypotenseurs Gēnēraux En Chirurgie Oculaire. La Revue Chibret. 55:51, 1968.
41. GIFFORD, Jr., H. - A Study Of The Vitreous Pressure In Cataract Surgery. Amer. Ophth. Soc. 44:435 , 1946.
42. GOLDMANN, H. - Ce Que Nous Mesurons En Dynamomētrie. Documenta Ophthal. 7-8:66, 1954.
43. GONÇALVES, J.O.R. - Glicerol Oral No Glaucoma. Rev. Bras. Oftal. 25:145, 1966.
44. IDEM. - Glaucoma Maligno X Manitol. Rev. Bras. Oftal. 25:139,1966.
45. GUYTON, ARTHUR C. - Textbook Of Medical Physiology. 2 th. ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1965. p. 43.
46. HANOUNE, JEAN-CLAUDE. - Glycērol et Ophtalmotonus. Tese, Marseille. La Revue Chibret, 54:52, 1968.

47. HAVENER, WILLIAM H. - Ocular Pharmacology. The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1966. p. 338.
48. IDEM. IDEM. pp. 367-386.
49. IDEM. IBIDEM. p. 388.
50. HERTEL, E.W. - Von Graefes Arch. Ophthal. 88:197, 1914. In DUKE-ELDER, S. - System of Ophthalmology, VII; Henry Kimpton, 1962. p. 628.
51. HILL, K., WHITNEY, J. & TROTTER, R. - Intravenous Hypertonic Urea In The Management Of Acute Angle-Closure Glaucoma. Arch. Ophth. 65:497, 1961.
52. HILSDORF, C. - Lowering Of The Intraocular Pressure By 20% Sodium Ascorbate As An Intravenous Drip Infusion. Klin. Mbl. Augenheik. 150:325, 1967.
53. HOULER, R.E. & GRANT, W.M. - Alcohol, Vasopressin And Intraocular Pressure. Invest. Ophthalm., 6: 145, 1967.
54. ISRAEL, Y., KALANT, H. & LAUFER, I. - Effects Of Ethanol On Na, K and Mg-Stimulated Microsomal ATPase Activity. Biochem. Pharmacol. 14:1083, 1965.
55. KINSEY, V.E. & BARANY, E. - Rate Of Flow Of Aqueous Humor. II. Deviation Of Rate Of Flow An Its Physiologic Significance. Amer. J. Ophthalm. 32: 189, 1949.

56. KINSEY, V.E. - The Physiology Of The Aqueous Humor And a New Concept Of The Maintenance Of The Intraocular Pressure. Arch. Opth. 44:215, 1950.
57. KORNBLUETH, W. & GOMBOS, G. - The Use Of Intravenous Hypertonic Urea In Cataract Extraction. Am. J. Ophthalm. 54:753, 1962.
58. KRUPIN, T., KOLKER, A.E. & BECKER, B. - Alcohol And Intraocular Pressure. Invest. Ophthalm. 6:559, 1967.
59. LEFRANC, JACQUES. - Le Mannitol En Ophtalmologie. Tese, Rennes, 1966. La Revue Chibret, 54 :55 , 1968.
60. LEOPOLD, I.H. - Symposium On Ocular Therapy. Vol.3 The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1968. p. 43.
61. IDEM. IDEM. p. 47.
62. IDEM. IBIDEM, p. 48.
63. LIMA, H.C. - O Tratamento Médico do Glaucoma Primário. Anais XIII Cong. Bras. Oftal., Guanabara, 1964. p. 64.
64. MAC CURDY, D.K., SCHNEIDER, B. & SCHEIE, H.G.-Oral Glycerol: The Mechanism Of Intraocular Hypotension. Am J. Opth. 61:1244, 1966.
65. MAGALHÃES, P.B., CARVALHO, C.A., RAMOS, L. & RAMOS, A.O. - O Efeito Hipotensor Ocular do Pentobarbital Sódio Em Coelhos. Rev. Bras. Oftalm., .. XXII:225, 1963.

66. MARIN-AMAT, M. - El Significado De La Circulación Y De La Eliminación Del Humor Acuoso. Bol. Soc. Oftalm. de Madrid 17:8, 1966.
67. MARSHALL, S. & HINMAN, Jr., F. - Subdural Hematoma Following Administration Of The Urea For Diagnosis Of Hypertension. J.A.M.A. 182:813, 1962.
68. MORAX, P. V. - Les Hypotenseurs Généraux En Chirurgie Oculaire. La Revue Chibret., 55:42, 1968.
69. OFFRET, G. - Les Hypotenseurs Généraux En Chirurgie Oculaire. Table Ronde de La Clinique Ophthalmologique de L'Hotel-Dieu de Paris. La Revue Chibret, 55: 41-42, 1968.
70. OSÓRIO, L.A. - O Papel do Vitreo No Glaucoma. Rev. Bras. Oftal. XXIII:31, 1964.
71. Ourgaud, A.G. & ETIENNE, R. - Exploration Fonctionnelle de l'Oeil Glaucomataux. Masson et Cie. Ed. II. Paris, 1961. pp. 122-133.
72. IDEM. IDEM. pp. 711-724.
73. IDEM. IBIDEM. p. 1395.
74. PALM, E. - On The Passage Of Ethyl Alcohol From Blood Into Aqueous Humor. Acta. Ophthal. 25: 139, 1947.

75. PALOMBI, R. & BUCCI, M.G. - II Tracciato Elettrocardiografico Dopo Somministrazione Endovenosa De glicerolo-Ascorbato di Na, Come Mezzo Ipotonizzante Oculare Ed Intracranico. Boll. D'Oculistica. 32:41, 1968.
76. PAUFIQUE, L., Ravault, M.P. & Voinot, J. - Utilization Du Mannitol En Ophthalmologie: Étude Personnelle: Comparaison Avec Les Effects Del'Urée Intraveineuse. Ann. Oculist.m 197:241, 1964.
77. PECZON, J.D. & GRANT, W.M. - Sedatives, Stimulants And Intraocular Pressure In Glaucoma. Arch.Ophthalmol. 72:178, 1964.
78. IDEM. - Glaucoma, Alcohol And Intraocular Pressure. Arch. Ophthalmol. 73:495, 1965.
79. PEREIRA, V.G. - Aplicações Terapêuticas Do Manitol. Cad. Ter. Labor., 6:77, 1963.
80. RAMOS, L. - Hipotensão Ocular Produzida em Coelhos Por Derivados da Fenotiazina. Tese, Fac. Med. USP. São Paulo, 1964. Arq. Bras. Oftal. 28:1-71: 1965.
81. RAMOS, L. & RAMOS, A.O. - Queda Da Pressão Intraocular (PIO) Produzida Pelo Etanol Em Coelhos. Anais do 1º Cong. Bras. Farmacol. São Paulo, 1967, p. 20.
82. RAMOS, L., SAKATE, M., BASTOS, W.P. & RAMOS, A.O. - Effects Of Propericiazine On Intraocular And Blood Pressure. Rev. Bras. Pesq. Med. Biol. 1: 139, 1968.

83. REBOUÇAS, J. ALMEIDA. - Catarata: Extração Intracapsular Sob Hipotensão Osmótica. Anais do XV Cong. Bras. Oftal., Pôrto Alegre, 1969. pp. 367-369.
84. ROCHA, HILTON. - A Uréia E Os Inibidores Da Anidrase Carbônica Em Terapêutica Antiglaucomatosa. In GONÇALVES, PAIVA. Glaucoma: Coletânea de Trabalhos e Notas. Fundo Ed. Prociencx. São Paulo, 1966. p. 354.
85. IDEM. IDEM. p. 357.
86. SUZUKI, I., KITASAWA, Y. & KAWANISHI, K. - The effect of Intravenous Ascorbic Acid On IOP In Man. Acta. Soc. Ophth. Japon, 71:481, 1967.
87. THOMAS, R. - Glycerin. Arch. Ophthalm. 70:625, 1963.
88. URRETS, ZAVALIA. - Déshidratacion Pré-Operatoire Du Vitrée. Indications, Techniques, Étude Critique Des Resultats Obtenues. Bull. de la Soc. Franc. d'Ophthal. 74:326, 1961.
89. VIRNO, M., CANTORE, G.; BIETTI C. & BUCCI, M. - Oral Glycerol, on Ophthalmology: A Valuable New Method For The Reduction Of The Intraocular Pressure. Am. J. Ophth. 55:1133, 1963.
90. VIRNO, M., BUCCI, M., PECORI-GIRALDI, J. & CANTORE, G.P. - Azione Ipotonizzante Oculare Del Glicerolo Somministrato Per Via Endovenosa. Boll. D'Oculista. XLIV:225-236, 1965.

91. IDEM. Intravenous Glycerol-Vitamin C (Sodium Salt) As Osmotic Agents To Reduce Intraocular Pressure. Am. J. Ophth. 62:824, 1966.
92. VIRNO, M., DELLA-ROCCA, L., PECORI-GIRALDI, J. & CANTORE, G. Scomparsa Dell'Ematuria Provocata Dal Glicerolo Endovenoso Nel Coniglio Mediante Assosiazione Glicerolo-Ascorbato Di Sodio. Gazz. Internaz. di. Med. e Chir.m 71:1160, 1966.
93. VON SALLMANN, L, & LOWENSTEIN, O. - Response Of Intraocular Pressure, Blood Pressure And Cutaneous Vessels To Electric Stimulation Of The Diencephalon. Am. J. Ophthal. 39:11, 1955.
94. WEISS, D.I., SHAFFER, R.N. & WISE, B.L. - Mannitol Infusion To Reduce Intraocular Pressure . Arch. Ophth. 68:341, 1962.