

Wesley Semboloni Bitencourt

**Efeitos da dexmedetomidina em rins isquêmicos e sobre a
concentração plasmática do hormônio antidiurético.
Estudo experimental em cães anestesiados e hipovolêmicos**

*Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.*

Prof. Dr. Geraldo Rolim Rodrigues Júnior

Orientador

Botucatu-SP

2010

*Aos meus pais Jairo e Vera,
À minha esposa Shirley,
Ao meu filho Pedro Henrique.*

Aos meus colegas anestesiólogistas

Claudemir, e Regina.

Muito Obrigado pela compreensão

*Ao Prof. Dr. Geraldo Rolim Rodrigues Júnior,
pelo apoio, incentivo e paciência durante
a realização deste trabalho.*

Muito Obrigado.

Agradecimentos

Agradecemos a todos que colaboraram com a realização deste trabalho, direta ou indiretamente, e em particular:

- À CAPES, pela concessão da Bolsa de Mestrado.

- À Prof^a Dra. Lídia Raquel de Carvalho do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, pela orientação estatística e análise dos dados.

- Aos Funcionários do Laboratório Experimental do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Jurandir Antônio, e em especial ao Cristiano Correa de Oliveira, pela inestimável ajuda na realização deste trabalho.

- Aos funcionários da Secretaria e do Serviço de Computação do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Sônia Maria Martins da Silva, Joana Jacirene Costa Teixeira, Neli Aparecida Pavan, pelo carinho e respeito dispensado.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da seqüência experimental.....	33
Figura 2	Saturação periférica de oxigênio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	42
Figura 3	Pressão expiratória final de CO ₂	43
Figura 4	Hematócrito.....	44
Figura 5	Temperatura central (° C). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	45
Figura 6	Frequência Cardíaca. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	46
Figura 7	Pressão arterial média. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	47
Figura 8	Pressão média do átrio direito. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	48
Figura 9	Pressão média da artéria pulmonar. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	49
Figura 10	Pressão da artéria pulmonar ocluída. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	50
Figura 11	Índice cardíaco. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	51
Figura 12	Índice de resistência vascular sistêmica. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	52
Figura 13	Débito urinário. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	53
Figura 14	Depuração de para-aminohipurato. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	54
Figura 15	Depuração de creatinina. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	55
Figura 16	Resistência vascular renal. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	56
Figura 17	Fluxo sanguíneo renal. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	57
Figura 18	Fração de Filtração. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	58
Figura 19	Osmolalidade Urinária. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	59
Figura 20	Depuração Osmolar. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados	60
Figura 21	Depuração água livre. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	61

Figura 22	Depuração de sódio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	62
Figura 23	Excreção urinária de sódio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	63
Figura 24	Excreção fracionária de sódio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	64
Figura 25	Depuração de potássio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	65
Figura 26	Excreção urinária de potássio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	66
Figura 27	Excreção fracionária de potássio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	67
Figura 28	Sódio plasmático. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	68
Figura 29	Potássio plasmático. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	69
Figura 30	Osmolalidade plasmática. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	70
Figura 31	Lactato. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	71
Figura 32	Dosagem de hormônio antidiurético. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados antropométricos e sexo.....	41
Tabela 2	Saturação periférica de oxigênio (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	42
Tabela 3	Pressão expiratória final de CO ₂ (mmHg).....	43
Tabela 4	Hematócrito (%).....	44
Tabela 5	Temperatura central (° C). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	45
Tabela 6	Frequência Cardíaca (bat.min ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	46
Tabela 7	Pressão arterial média (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	47
Tabela 8	Pressão média do átrio direito (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	48
Tabela 9	Pressão média da artéria pulmonar (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	49
Tabela 10	Pressão da artéria pulmonar ocluída (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	50
Tabela 11	Índice cardíaco. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	51
Tabela 12	Índice de resistência vascular sistêmica. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados (dina.s.cm ⁻⁵ .m ²).....	52
Tabela 13	Débito urinário (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	53
Tabela 14	Depuração de para-aminohipurato (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados..	54
Tabela 15	Depuração de creatinina. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹).....	55
Tabela 16	Resistência vascular renal (mmHg.min ⁻¹ .kg ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados	56
Tabela 17	Fluxo sanguíneo renal (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	57
Tabela 18	Fração de Filtração. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	58
Tabela 19	Osmolalidade Urinária (mOsm.kg.H ₂ O ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	59
Tabela 20	Depuração Osmolar (ml.min ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	60

Tabela 21	Depuração água livre ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	61
Tabela 22	Depuração de sódio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	62
Tabela 23	Excreção urinária de sódio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	63
Tabela 24	Excreção fracionária de sódio (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	64
Tabela 25	Depuração de potássio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	65
Tabela 26	Excreção urinária de potássio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	66
Tabela 27	Excreção fracionária de potássio (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	67
Tabela 28	Sódio plasmático (mEq^{-1}). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	68
Tabela 29	Potássio plasmático (mEq^{-1}). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	69
Tabela 30	Osmolalidade plasmática ($\text{mOsm}\cdot\text{kg}\cdot\text{H}_2\text{O}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	70
Tabela 31	Lactato ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	71
Tabela 32	Dosagem de hormônio antidiurético ($\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	72

Bitencourt WS. Efeitos da dexmedetomidina em rins isquêmicos e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético. Estudo experimental em cães anestesiados e hipovolêmicos. Botucatu, 2010. 164p Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

RESUMO

A insuficiência renal é uma entidade grave, com incidência elevada. As altas taxas de morbidade e mortalidade associadas a esse evento justificam a realização de pesquisas na tentativa de prevenir a sua ocorrência. Os agonistas α_2 -adrenérgicos, quando utilizados como adjuvantes na anestesia, aumentam o débito urinário, podendo reduzir a incidência ou diminuir a gravidade da insuficiência renal aguda peri-operatória. O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre a função renal e a concentração plasmática do hormônio antidiurético em cães hipovolêmicos e submetidos à isquemia e reperfusão renais, empregando-se dose semelhante àquela utilizada na prática em anestesiologia. Dezoito cães adultos, anestesiados com propofol, cloridrato de fentanil, isoflurano e brometo de rocurônio, foram distribuídos, de forma aleatória e encoberta, em dois grupos com 9 cães: Grupo Placebo: injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, em 1 hora; Grupo Dex: injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, em 10 minutos seguida de injeção de 20 ml da mesma solução com a mesma dose de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), em 1 hora. Foram realizados cateterismos, instalação de aparelhos de registro, preparação cirúrgica com lombotomia direita para nefrectomia e lombotomia esquerda para ligadura da

artéria renal esquerda, por período de 30 minutos, com reperfusão, e cateterização do ureter esquerdo para coleta de urina, foi retirado 20 ml.kg^{-1} de sangue. Foram estudados os atributos hemodinâmicos cardiovasculares, a função renal e a concentração plasmática de hormônio antidiurético em 5 momentos: M1 (controle), após período de estabilização; M2, após injeção da solução em estudo; M3, imediatamente após o término do desclameamento da artéria renal esquerda; M4, 30 minutos após desclameamento, e M5, 45 minutos após o desclameamento. A frequência cardíaca diminuiu no grupo Dex, no M2, aumentando nos momentos subsequentes. No grupo Placebo, houve aumento progressivo na frequência cardíaca. A pressão arterial média não apresentou diferença significativa entre os grupos. A pressão da artéria ocluída diminuiu em ambos em M5. O débito urinário, a depuração de PAH, depuração de creatinina, fluxo sanguíneo renal, depuração de sódio, não apresentaram diferença significativa entre os grupos, mas diminuíram em ambos os grupos em M3, momento após a isquemia renal. A osmolalidade urinária foi menor no grupo Dex em M2. A concentração plasmática do hormônio antidiurético não apresentou diferença significativa. Conclui-se que no cão, nas condições empregadas, a dexmedetomidina não promove aumento do débito urinário, não previne as alterações deletérias da isquemia e reperfusão renais, e não altera a concentração plasmática de hormônio antidiurético.

Palavras chave: Cão; dexmedetomidina; hormônio antidiurético; hipovolemia; Isquemia renal.

Bitencourt WS. Effect of dexmedetomidine on ischemic kidneys and plasma concentration of antidiuretic hormone. Experimental study in hypovolemic anesthetized dogs. Botucatu, 2010. 164p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) Faculdade de Medicina, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

SUMMARY

Renal failure is a serious entity with a high incidence. High morbidity and mortality rates associated with this event call for research studies in order to prevent its occurrence. When α_2 - adrenergic agonists are used as an adjuvant to anesthesia, they increase urinary output and may either reduce the incidence or the seriousness of acute renal failure per-operatively. The objective of this study was to evaluate dexmedetomidine effects on function and plasma concentration of vasopressin in hypovolemic dogs subjected to renal ischemia and reperfusion. Doses were similar to those used in anesthetic practice. A total of 18 male dogs anesthetized with propofol, fentanyl hydrochloride, isoflurane and rocuronium bromide were randomly and blindly allocated to 2 groups with 9 dogs each: Placebo group – injection of 20 ml of sodium chloride solution at 0.9% concentration in 10 minutes, followed by injection of 20 ml of the same solution in 1 hour; Dex group – injection of 20 ml of sodium chloride solution at 0.9% concentration containing $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dexmedetomidine in 10 minutes followed by injection of 20 ml of the same solution using the same dose of dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) in 1 hour. Catheterizations were performed and monitoring devices were installed. Right lumbotomy for nephrectomy and left lumbotomy for ligation of renal artery for 30 minutes with reperfusion and catheterization of the left ureter for urine collection were performed. A total of 20

ml.kg⁻¹ of blood was withdrawn. Cardiovascular hemodynamics, renal function and plasma concentration of antidiuretic hormone were evaluated in 5 different periods: P1 (control), after a period of stabilization; P2, after injection of the study solution; P3, immediately after unclamping of left renal artery; P4, 30 minutes after unclamping, and P5, 45 minutes after unclamping. Heart rate decreased in the DEX group in P2 with an increase in the subsequent periods. The Placebo group had a progressive increase in heart rate. No statistically significant difference was found in mean arterial pressure between groups. Pressure in the occluded artery decreased in both groups in P5. No statistically significant difference was found in urinary output, PAH clearance, creatinine clearance, renal blood flow, sodium clearance between groups, but it decreased in both groups in P3. Urinary osmolality was lower in the Dex group at P2. No statistically significant difference was found in plasma concentration of antidiuretic hormone. In conclusion, considering the conditions employed, dexmedetomidine does not promote an increase in urinary output, or prevent deleterious effects of renal ischemia and reperfusion, nor alter plasma concentration of antidiuretic hormone.

.

Key words: Dogs; Dexmedetomidine; antidiuretic hormone; hypovolemia, renal ischemia.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 - INTRODUÇÃO E LITERATURA.....	17
2 - OBJETIVO.....	24
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1 - Animais Utilizados	25
3.2 - Grupos Experimentais	25
3.3 - Seqüência Experimental.....	26
3.3.1 Primeira Fase.....	26
3.3.2 Segunda Fase.....	29
3.4 - Atributos Estudados.....	31
3.4.1 Atributos Demográficos.....	31
3.4.2 Atributos Hemodinâmicos	31
3.4.3 Atributos Renais.....	31
3.4.4 Atributos Ventilatórios e de Oxigenação.....	32
3.4.5 Temperatura.....	32
3.5 - Momentos Estudados.....	32
3.6 -Técnicas Utilizadas.....	34
3.6.1 Preparo do Animal.....	34
3.6.2 Administração de Líquidos e Soluções.....	36
3.6.3 Medidas dos Atributos Estudados.....	36
3.6.4 Sacrifício do Animal.....	38
3.7 Métodos Utilizados.....	38
3.7.1 Hematócrito.....	38
3.7.2 Para-Aminohipurato de Sódio.....	38
3.7.3 Creatinina.....	38
3.7.4 Sódio e Potássio.....	39
3.7.5 Osmolalidade Plasmática	39
3.7.6 Dosagem Plasmática de Hormônio Antidiurético.....	39
3.8 Fórmulas Empregadas.....	39
3.9 Estatística.....	40

RESULTADOS.....	41
4.1 – Dados Antropométricos e Sexo.....	41
4.2 – Saturação Periférica de Oxigênio.....	42
4.3 – Pressão Expiratória Final de CO ₂	43
4.4 – Hematócrito.....	44
4.5 – Temperatura Central.....	45
4.6 - Frequência Cardíaca	46
4.7 – Pressão Arterial Média.....	47
4.8 – Pressão Média do Átrio Direito	48
4.9 – Pressão Média da Artéria Pulmonar	49
4.10 – Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída.....	50
4.11 – Índice Cardíaco	51
4.12 – Índice de Resistência Vascular Sistêmica.....	52
4.13 – Débito Urinário.....	53
4.14 – Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio.....	54
4.15 – Depuração de Creatinina.....	55
4.16 – Resistência Vascular Renal.....	56
4.17 – Fluxo Sanguíneo Renal.....	57
4.18 – Fração de Filtração.....	58
4.19 – Osmolalidade Urinária.....	59
4.20 – Depuração Osmolar.....	60
4.21 – Depuração de Água Livre.....	61
4.22 – Depuração de Sódio.....	62
4.23 – Excreção Urinária de Sódio.....	63
4.24 – Excreção Fracionária de Sódio.....	64
4.25 – Depuração de Potássio.....	65
4.26 – Excreção Urinária de Potássio.....	66
4.27 – Excreção Fracionária de Potássio.....	67
4.28 – Sódio Plasmático.....	68
4.29 – Potássio Plasmático.....	69
4.30 – Osmolalidade Plasmática.....	70
4.31 – Lactato.....	71
4.32 – Hormônio Antidiurético.....	72
5 – DISCUSSÃO.....	73
5.1 – Da Metodologia.....	73
5.1.1 – Grupos Experimentais.....	73

5.1.2 – Hidratação	75
5.1.3 – Ventilação	75
5.1.4 – Temperatura.....	76
5.2 – Dos Resultados.....	77
5.2.1 – Atributos hemodinâmicos.....	77
5.2.1.1 – Frequência Cardíaca.....	78
5.2.1.2 – Pressão Arterial Média.....	80
5.2.1.3 – Pressão Atrial Direita, Pressão de Artéria Pulmonar e Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída.....	84 84
5.2.1.4 – Índice Cardíaco.....	84
5.2.1.5 – Índice de Resistência Vascular Sistêmica.....	87
5.2.2 – Atributos Renais.....	89
5.2.2.1 – Débito Urinário, Depuração de Para-Aminohipurato, Depuração de Creatinina, Fração de Filtração, Resistência Vascular Renal, Fluxo Sanguíneo Renal..	89
5.2.2.2 – Osmolalidade Urinária, Depuração Osmolar e Depuração de Água Livre.....	96
5.2.2.3 – Depuração de Sódio, Excreção Urinária de Sódio e Excreção Fracionária de Sódio.....	100
5.2.2.4 – Depuração de Potássio, Excreção Urinária de Potássio e Excreção Fracionária de Potássio.....	103
5.2.3 – Atributos Sanguíneos.....	105
5.2.3.1 – Hematócrito, Sódio Plasmático, Potássio Plasmático, Osmolalidade Plasmática, Lactato, Concentração Plasmática de Hormônio antidiurético.....	105
6 – CONCLUSÃO.....	109
7 – REFERÊNCIAS.....	110
8 – APÊNDICE.....	135

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma entidade grave que se desenvolve em 2,0% a 7,0% dos pacientes durante a internação hospitalar, em 18% a 47% dos casos ela está relacionada a evento cirúrgico, tendo como principal tipo a necrose tubular aguda. Apesar dos grandes avanços nos cuidados médicos pré e peri-operatórios alcançados nas últimas décadas, não foi observada redução significativa na incidência de insuficiência renal aguda no pré e pós-operatórios, principalmente em pacientes submetidos a grandes cirurgias vasculares e cardíacas. Além disto, não houve diminuição significativa na mortalidade desses pacientes.

Nash et al. (2002) definiram como IRA o aumento de $0,5 \text{ mg.dL}^{-1}$ na creatinina basal e encontraram incidência de 7% nas internações hospitalares. Nesse estudo, quanto maior o aumento de creatinina durante a internação, maior a mortalidade. Pacientes que apresentaram aumento na concentração plasmática de até 1 mg.dL^{-1} , tiveram mortalidade em torno de 10%; aumentos de $1,1$ a 2 mg.dL^{-1} , apresentaram mortalidade de 22% e os pacientes com insuficiência renal mais grave, com creatinina maior que $2,1 \text{ mg.dL}^{-1}$, apresentaram mortalidade de 30%. Naqueles que necessitaram de diálise a mortalidade foi de 38%.

Metnitz et al.(2002) analisando 17126 pacientes, em torno de 50% cirúrgicos, internados em 30 unidades de terapia intensiva da Áustria por um período de 2 anos, relataram que 4,9% dos pacientes necessitaram de tratamentos dialítico, com mortalidade de 62,8%, demonstrando forte evidência de que, a insuficiência renal dialítica exerce efeito específico e independente na mortalidade.

Chertow et al. (2005) estudaram retrospectivamente o comportamento da creatinina em 9210 pacientes e constataram que aumentos discretos da creatinina de 0,3 a 0,49 mg.dl⁻¹, estiveram associadas a uma mortalidade 4 vezes maior, valor ajustado para idade, sexo e comorbidades. Kheterpal et al. (2009) estudaram 75952 pacientes submetidos a cirurgia de grande porte não-cardíaca e demonstraram que 1% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal aguda, com aumento de 7,5 vezes o risco de óbito no grupo com insuficiência renal.

Vários estudos demonstraram o maior risco de insuficiência renal em cirurgia cardíaca e vascular. Godet et al. (1997) relataram incidência de 20 a 25% de insuficiência renal aguda em 475 pacientes submetidos à cirurgia de aorta. Chertow et al (1997) encontraram incidência de 1,1% de insuficiência renal aguda que necessitou de diálise. A mortalidade destes pacientes foi de 63,7% enquanto pacientes que não apresentaram insuficiência renal apresentaram mortalidade de 4,3%. Mangano et al. (1998) estudaram 2222 pacientes submetidos à circulação extra-corpórea e visualizaram insuficiência renal aguda em 7,7% dos pacientes, com mortalidade de 63%. Lassnigg et al.(2004) observaram 4118 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e avaliaram o impacto das alterações da creatinina no pós-operatório. Os pacientes que mantiveram a creatinina estável apresentaram mortalidade hospitalar de 2,6%, enquanto naqueles que tiveram elevação da creatinina até 0,5 mg.dL⁻¹ esta chegou a 6%. Nos que apresentaram elevação da creatinina igual ou maior que 0,5 mg.dL⁻¹ a mortalidade chegou a 8,9%.

Alguns fatores que precipitam a insuficiência renal após cirurgia cardíaca são conhecidos. As alterações hemodinâmicas desempenham importante papel no desencadeamento da insuficiência renal aguda, causando vasoconstrição de arteríolas renais e a alteração do fluxo sanguíneo renal (FSR), induzindo a

hipoperfusão de partes do parênquima renal por mecanismo de redistribuição do FSR. Além da hipovolemia e desidratação, que são causas frequentes dessa vasoconstrição renal, a função renal também é afetada por alterações hormonais, tais como: aumento do hormônio antidiurético, da aldosterona, da angiotensina, das catecolaminas e a diminuição do fator natriurético e óxido nítrico (Lema 1998).

Chertow et al. (2005) também avaliaram impacto de menores aumentos da creatinina no custo das internações hospitalares. Aumento de $0,5 \text{ mg.dl}^{-1}$ ou mais da creatinina foi descrito em 9% dos pacientes, durante a internação, no entanto o gasto com esses pacientes representou 5% do orçamento total do hospital. Uma estimativa do centro norte-americano de estatística em saúde, utilizando dados conservadores de incidência de IRA hospitalar, incidência esta 20% menor que o avaliado no estudo, calculou o custo anual com IRA em torno de 10 bilhões de dólares (Chertow, 2005).

A elevada taxa de morbidade e mortalidade associada à insuficiência renal aguda nesses pacientes (Chertow et al,1997; Mangano et al.,1998; Lassnigg et al., 2004; Metnitz et al., 2002; Kheterpal et al., 2009), além do aumento dos custos anuais (Chertow et al.,2005), justifica os gastos e esforços em pesquisas na tentativa de encontrar formas de preveni-la, já que uma vez instalada, a insuficiência renal aguda não teve o seu prognóstico alterado por novos tratamentos.

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos, sintetizados na década de 60, foram inicialmente utilizados como descongestionantes nasais, efeito esperado de vasoconstrição por ação local α -adrenérgica. Porém foi observado em paciente que utilizou alta dose de clonidina sedação intensa, bradicardia e hipotensão. Estudos posteriores demonstraram que a clonidina era uma droga anti-hipertensiva potente, tendo sido lançada no mercado em 1966 com esta finalidade (Scholz et al.). Hoje o

uso de agonistas α_2 -adrenérgicos se expandiu, eles inibem o tônus simpático, reduzindo a necessidade anestésica e induzindo analgesia e ansiólise (Maze, 1991). É boa opção na prevenção da isquemia miocárdica peri-operatória (Ellis et al., 1994). A clonidina reduz a produção de catecolaminas circulantes, promovendo com isso, diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca (Wallace et al., 2004).

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos têm sido capazes de reduzir a incidência de insuficiência renal aguda isquêmica. Solez et al. (1980) utilizando coelhos desidratados submetidos à isquemia renal através de pinçamento da artéria renal esquerda por 1 hora e nefrectomia direita observaram que a clonidina foi capaz de diminuir a incidência e a gravidade da insuficiência renal aguda. O grupo que recebeu clonidina apresentou maior débito urinário, maior depuração de creatinina, maior depuração de água livre e maior fluxo sanguíneo para a região medular externa renal depois de retirado o pinçamento da artéria renal, quando comparado com o grupo controle, entretanto não houve alteração na concentração do hormônio antidiurético.

Outros estudos também demonstraram efeitos dos α_2 -agonistas sobre a função renal. Em cães, a administração de clonidina venosa resultou em aumentos na taxa de filtração glomerular (Strandhoy et al., 1982), no fluxo sanguíneo para medula renal (Kover et al., 1989), e no débito urinário. Jalonen et al. (1997) relataram aumento no débito urinário em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e que receberam dexmedetomidina por via endovenosa.

Kulka et al. (1996), estudando 48 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extra-corpórea, observaram que os pacientes que receberam como pré-medicação $4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ IV de clonidina 1 hora antes da cirurgia apresentaram débito urinário e depuração de creatinina maiores e

dosagens de catecolaminas menores que o grupo placebo na primeira noite de pós-operatório. A escolha dos pacientes tratados foi feita de forma aleatória, entretanto houve menor tempo de circulação extracorpórea no grupo clonidina, podendo ser fator de confusão na análise dos resultados.

A dexmedetomidina é enantiômetro dextrógiro da medetomidina e um α_2 agonista mais seletivo que a clonidina. Sua relação de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ é de 1620:1, enquanto a clonidina é de apenas 220:1 (Virtanen et al., 1988). A dexmedetomidina age em receptores α_2 pré e pós-sinápticos. Possuindo propriedades analgésica, sedativa e ansiolítica (Vickery et al., 1988, Ebert et al., 2000), a dexmedetomidina reduz a necessidade de anestésicos gerais inalatórios e venosos (Aantaa et al., 1990) e opióides (Curtis et al., 2002). Em voluntários sadios, a dexmedetomidina decresce em até 90% a concentração plasmática de catecolaminas (Scheinin et al., 1987, Ebert et al., 2000). Talke et al. (2000) observaram em pacientes submetidos à cirurgia vascular e que receberam dexmedetomidina, diminuições na frequência cardíaca e nas concentrações de norepinefrina (2 a 3 vezes menores) em comparação ao grupo placebo.

A dexmedetomidina promove diversas alterações no sistema cardiovascular, dependendo da dose e velocidade de infusão. Tal variação se dá pelo fato da sua ação em receptores adrenérgicos pré e pós-sinápticos. Devido ao aumento da complexidade nos procedimentos cirúrgicos, com conseqüente aumento das alterações hemodinâmicas e liberações de mediadores, a prevenção de danos em órgãos vitais deve ser sempre priorizada.

A dexmedetomidina possui várias aplicações. Em procedimentos neurocirúrgicos minimamente invasivos, como pequenas craniotomias, procedimentos endoscópicos, intervenção estereotáxica (Sturaitis et al., 2002;

Tanskanen et al., 2006), ou em procedimentos onde seja necessária a participação do paciente (Mack et al., 2004), possuindo características de neuroproteção (Bekker & Sturaitis, 2005). A dexmedetomidina tem sido utilizada como sedativo na unidade de terapia intensiva (Venn & Grounds, 2001; Herr et al, 2003; Corbertt et al, 2005). Pandharipande et al. (2007) relataram menor tempo de ventilação mecânica em pacientes que receberam como sedação contínua dexmedetomidina quando comparado com lorazepam.

Em cirurgia cardíaca a dexmedetomidina tem se mostrado útil como medicação adjuvante da anestesia (Ruesch & Levy, 2002; Ickeringill et al., 2004). O uso de $0,4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ durante o procedimento e $0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ na UTI reduziu o tempo de ventilação mecânica e o tempo de permanência na UTI (Ickeringill et al., 2004). Wijeyesundera et al. (2003) realizaram uma meta-análise com 3395 pacientes, em 23 estudos, e concluíram que agonistas α_2 -adrenérgicos reduziram a mortalidade e a incidência de infarto na cirurgia vascular e também reduziram a incidência de isquemia durante a cirurgia cardíaca. Entretanto, com o uso intraoperatório da dexmedetomidina em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, apesar da diminuição do tônus simpático e da resposta hiperdinâmica ao trauma anestésico-cirúrgico, houve aumento da hipotensão (Jalonen et al., 1997).

A dexmedetomidina provoca alterações no sistema urinário, à semelhança de outros α_2 -agonistas. Horváth et al (1996) relataram aumento do débito urinário em ratos que receberam dexmedetomidina na dose de $300 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via subcutânea. Villela et al. (2005) estudaram em cães que receberam dexmedetomidina $2 \mu\text{g.kg.min}^{-1}$ por 1 hora precedidos da mesma dose em *bolus* e relataram aumento do débito urinário. Esse aumento no débito urinário pode ser decorrente da diminuição da resposta ao trauma anestésico-cirúrgico, com diminuição das catecolaminas

plasmáticas (Kulka et al., 1996). Por outro lado, Peskind et al (1987) sugeriram sua ação sobre a diminuição da secreção do hormônio antidiurético e, segundo Chen et al (1989) tal aumento seria decorrente de sua ação sobre a liberação de peptídeo natriurético. Rouch et al. relataram (1997) em modelo experimental de túbulo coletor isolado de rato, que a dexmedetomidina inibiu a absorção de água mediada pelo hormônio antidiurético.

Frumento et al. (2006) descreveram aumento do débito urinário em pacientes submetidos a cirurgia torácica eletiva e que receberam injeção de dexmedetomidina, na dose de $0,4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ por 24 horas.

Apesar de vários estudos realizados demonstrarem inibição da liberação de mediadores inflamatórios do trauma anestésico-cirúrgico e aumento do débito urinário com uso de dexmedetomidina, são escassos os trabalhos experimentais realizados em que se utilize dose de dexmedetomidina semelhante àquela praticada na sala de operação, e que demonstrem suas ações sobre a função renal e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético, na vigência de hipovolemia e isquemia e reperfusão renais.

2 OBJETIVO

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre a função renal e a concentração plasmática do hormônio antidiurético em cão hipovolêmico e submetido à isquemia e reperfusão renais, empregando-se dose semelhante àquela utilizada na prática em anestesiologia.

3 MATERIAL E MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, estando, portanto, de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

3.1 Animais Utilizados

Foram utilizados 18 cães adultos, de ambos os sexos, sem raça definida, com peso entre 15 e 29 kg, fornecidos pelo Biotério do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Na seleção dos animais foram excluídos aqueles que não apresentavam aspecto sadio.

3.2 Grupos Experimentais

Inicialmente foi realizada a preparação anestésico-cirúrgica. Houve indução com propofol e fentanil, intubação traqueal e manutenção anestésica com isoflurano e rocurônio, ventilação mecânica, monitorização ventilatória e hemodinâmica. Houve nefrectomia renal direita e exposição da artéria renal esquerda para posterior clampeamento.

Em uma segunda fase, os animais foram distribuídos por sorteio e de modo encoberto em dois grupos experimentais, com 9 animais em cada grupo. Um grupo placebo, que recebeu solução de cloreto de sódio 0,9%, e outro grupo que recebeu dexmedetomidina. As soluções contendo dexmedetomidina ou cloreto de sódio foram preparadas por outra pessoa do laboratório, de forma que o volume a ser infundido em cada grupo fosse o mesmo, impedindo que o pesquisador soubesse qual a solução que estava sendo empregada. Houve injeção de 20 ml de solução em um intervalo de 10 minutos, seguida de injeção contínua de mais 20 ml da mesma solução em um período de uma hora. Os grupos experimentais foram:

Grupo Placebo - Injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, em 10 minutos, seguida de injeção de 20 ml da mesma solução, em 1 hora.

Grupo Dex - Injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de peso corporal, em 10 minutos, seguida de injeção de 20ml da mesma solução, com a mesma dose de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}$), em 1 hora.

3.3 Sequência Experimental

3.3.1 Primeira Fase

- a) Jejum alimentar de 12 horas, com livre acesso a água.
- b) Pesagem do animal.

-
- c) Indução da anestesia intravenosa com propofol (6 mg.kg^{-1}) e fentanila ($5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$).
 - d) Posicionamento do animal na goteira de Claude Bernard.
 - e) A manutenção foi feita com isoflurano, 1,7 CAM (concentração alveolar mínima) durante o preparo cirúrgico do animal e, após término do período de preparação cirúrgica, reduzida para 0,6 CAM até o final do experimento, utilizando-se vaporizador calibrado específico da Ohmeda, com monitorização da fração inspirada e expirada do anestésico e de O_2 , através de módulo de análise de gases e agentes halogenados.
 - f) Instalação do biomonitor AS 3 da Datex-Engstrom para leitura e registro dos parâmetros ventilatórios, hemodinâmicos e de temperatura.
 - g) Medida da distância entre a extremidade do focinho e o ânus, pela superfície ventral, para determinação do comprimento animal.
 - h) Instalação do eletrocardiógrafo de três canais (derivação DII), do sensor do termômetro no terço inferior do esôfago, do captor da amostra de gases inspirados e expirados junto à válvula em Y do circuito respiratório, para análise da $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ e de sensor do oxímetro de pulso (SpO_2), que foi colocado na língua do animal.
 - i) Dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda com cateter de polietileno PE 240 e início da injeção contínua da solução de Ringer ($18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) e administração de rocurônio na dose inicial de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, seguida de injeção contínua de $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, utilizando bomba de infusão.
 - j) Dissecção e cateterismo da artéria femoral esquerda com cateter de polietileno PE 240 para medida contínua da pressão arterial média.
 - k) Dissecção e cateterismo da veia femoral direita para coleta de sangue para dosagens plasmáticas de hormônio antidiurético e hematócrito.

-
- l) Dissecção e cateterismo da veia jugular externa direita para passagem do introdutor 8,5 e passagem de cateter de Swan-Ganz 7 F até a artéria pulmonar, para medida do débito cardíaco por termodiluição e da pressão do átrio direito (PAD).
 - m) Lobotomia direita.
 - n) Nefrectomia direita.
 - o) Lobotomia esquerda.
 - p) Exposição da artéria renal esquerda para posterior colocação do clamp vascular atraumático e que permanecerá aberto até o momento do clampeamento.
 - q) Cateterização do ureter esquerdo
 - r) Diminuição da CAM de isoflurano de 1,7 para 0,6.
 - s) Após trinta minutos da solução de Ringer com infusão de $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, reduziu-se para a infusão para $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.
 - t) Fim do período de preparação cirúrgica.
 - u) Início do período de estabilização hemodinâmica com duração de 30 minutos
 - v) Ao término do período de estabilização, iniciou-se o primeiro momento (M1) de depuração do experimento, com duração de 15 minutos.
 - x) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação periférica de oxigênio com oximetria de pulso (SpO_2), dióxido de carbono expirado (P_{ETCO_2}), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofágica.
 - w) Estudo da função renal: coleta de urina por 15 minutos, e determinação do volume urinário ao fim do período.

3.3.2 Segunda Fase

- a) Injeção da solução de dexmedetomidina ou cloreto de sódio a 0,9% em 10 minutos, seguida da administração dessa mesma solução, conforme o grupo estudado, durante 1 hora.
- b) Ao término da injeção da primeira solução, com duração de 10 minutos, iniciou-se o segundo momento do experimento (M2), com duração de 15 minutos.
- c) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação periférica de oxigênio com oximetria de pulso (SpO_2), dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana
- d) Estudo da função renal: coleta de urina por 15 minutos, e determinação do volume urinário ao fim do período.
- e) Retirada do volume sanguíneo (20 ml.kg^{-1}) pela artéria femoral esquerda, imediatamente após o término do M2 e início do clampeamento da artéria renal.
- f) Clampeamento da artéria renal esquerda, em ambos os grupos, por um período de 30 minutos, imediatamente após o término do segundo momento (M2) de depuração.
- g) Desclampeamento da artéria renal esquerda.
- h) Imediatamente após o desclampeamento da artéria renal esquerda, iniciou-se o terceiro momento (M3) do experimento, com 15 minutos de duração.
- i) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação periférica de oxigênio com oximetria de pulso (SpO_2), dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana.

-
- j) Estudo da função renal: coleta de urina por 15 minutos, e determinação do volume urinário ao fim do período.
 - k) Imediatamente após o fim da infusão da solução de dexmedetomidina, coincidindo com o fim do terceiro momento (M3) do experimento e 30 minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda, iniciou-se o quarto momento (M4) do experimento, com 15 minutos de duração.
 - l) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação periférica de oxigênio com oximetria de pulso (SpO_2), dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana.
 - m) Estudo da função renal: coleta de urina por 15 minutos, e determinação do volume urinário ao fim do período.
 - n) Após quarenta e cinco minutos do desclameamento da artéria renal esquerda, iniciou-se o quinto momento do experimento.
 - o) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação periférica de oxigênio com oximetria de pulso (SpO_2), dióxido de carbono expirado ($P_{ET}CO_2$), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana.
 - p) Estudo do volume urinário: coleta de urina por 15 minutos, e determinação do volume urinário ao fim do período.
 - q) Sacrifício do animal por sobre-dose anestésica.

3.4 Atributos Estudados

3.4.1 Atributos Demográficos

- a) Comprimento do animal (cm)
- b) Peso do animal (kg)
- c) Superfície corporal (m²)
- d) Sexo do animal

3.4.2 Atributos Hemodinâmicos

- a) Frequência cardíaca (FC)
- b) Pressão arterial média (PAM)
- c) Pressão média do átrio direito (PAD)
- d) Pressão média da artéria pulmonar
- e) Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)
- f) Índice cardíaco (IC)
- g) Índice de resistência vascular (IRVS)

3.4.3 Atributos Renais

- a) Débito urinário (DU)
- b) Osmolalidade urinária (Uosm)
- c) Depuração de para-aminohipurato de sódio (DPAH)
- d) Depuração de creatinina (Dcr)
- e) Fração de Filtração
- f) Depuração osmolar
- g) Depuração de água livre

- h) Excreção urinária de sódio
- i) Depuração de sódio (DNa)
- j) Excreção fracionária de sódio (EFNa)
- k) Excreção urinária de potássio (EUK)
- l) Depuração de potássio (DK)
- m) Excreção fracionária de potássio (EFK)
- n) Fluxo sanguíneo renal (FSR)
- o) Resistência vascular renal (RVR)

3.4.4 Atributos Ventilatórios e de Oxigenação

- a) Saturação periférica de oxigênio (SpO_2)
- b) Pressão expiratória final de CO_2 ($P_{ET}CO_2$)

3.4.5 Temperatura

- a) Temperatura central (T)

3.5 Momentos Estudados

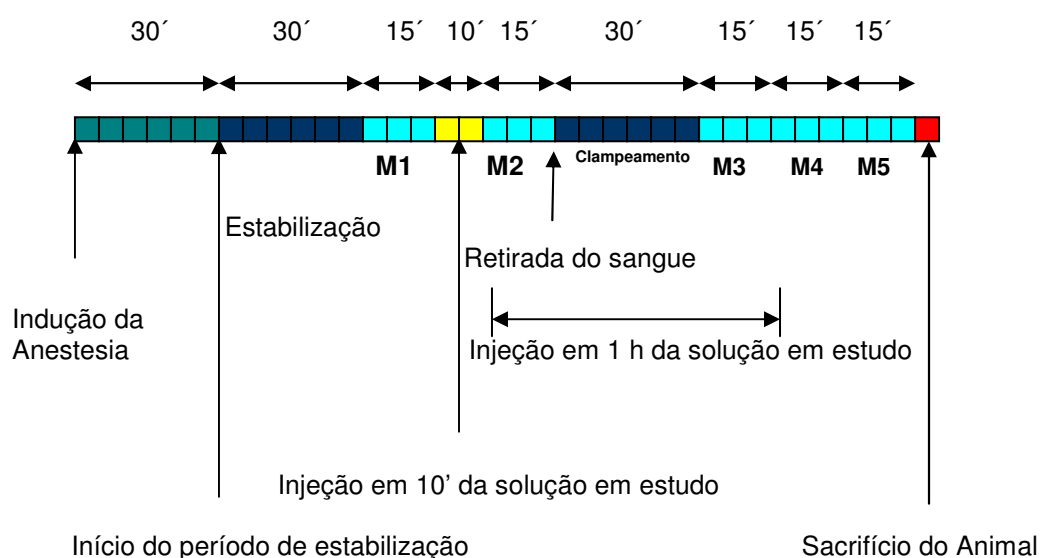
Os dados relativos aos atributos estudados (Figura 1) foram obtidos nos seguintes momentos, com 15 minutos de duração cada um:

M1 Imediatamente após o término do período de estabilização hemodinâmica

M2 Após a injeção, em dez minutos, da solução de 20 ml da solução em estudo, coincidindo com o início da infusão contínua da solução em estudo, e vinte e cinco minutos após o término do período de estabilização hemodinâmica.

- M3** Imediatamente após o desclameamento da artéria renal esquerda, setenta minutos após o término do período de estabilização hemodinâmica.
- M4** Foi obtido quinze minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda, oitenta e cinco minutos após o período de estabilização hemodinâmica.
- M5** Obtido 30 minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda, cem minutos após o período de estabilização hemodinâmica.

Sequência Experimental



Soluções em Estudo:

Placebo: controle
 Dexmedetomidina $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

Figura 1- Esquema da sequência experimental.

3.6 Técnicas Utilizadas

3.6.1 Preparo do Animal

- a) Após período de jejum de 12 horas, porém com livre acesso à água, e após pesagem, os cães foram anestesiados com injeção intravenosa de propofol, na dose de 6 mg.kg^{-1} , e citrato de fentanil, na dose de $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ de peso corporal, e colocados em decúbito dorsal horizontal sobre a goteira de Claude Bernard. Foi realizada entubação traqueal mediante laringoscopia direta, utilizando tubo traqueal com balonete de baixa pressão e alta complacência, com diâmetro interno de 8,5-9,0 mm. Iniciou-se ventilação mecânica controlada, ciclada a volume, com ar comprimido ($1,2 \text{ l.min}^{-1}$) e oxigênio ($0,8 \text{ l.min}^{-1}$). Para este fim foi empregado o aparelho de anestesia Ohmeda, modelo Excel 210 SE (EUA), com ventilador Ohmeda 7900 (EUA). A ventilação foi realizada com fração inspirada de oxigênio de 40%, volume corrente de 20 ml.kg^{-1} de peso corporal e frequência respiratória de 12 a 16 movimentos por minuto e foi monitorada pelo módulo de ventilação do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia) para manter a $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 35 e 45 mmHg. A manutenção da anestesia foi feita com isoflurano na concentração expirada de 1,7 CAM até o término de preparação cirúrgica e 0,6 CAM até o final do experimento. A inalação de isoflurano foi feita pelo uso de vaporizador calibrado, e específico para esse agente halogenado, da Ohmeda (EUA). As concentrações inspiradas e expiradas do isoflurano, O_2 e CO_2 foram monitoradas pelo módulo de Analisador de Gases do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia).
- b) Foram realizados dissecação e cateterismo das veias femorais direita e esquerda e da artéria femoral esquerda, as quais foram cateterizadas com

cateter de polietileno PE 240. Dissecção e cateterismo da veia jugular externa direita para passagem do introdutor 8,5 e passagem do cateter de Swan-Ganz 7F até a artéria pulmonar, para medida do débito cardíaco por termodiluição e da pressão do átrio direito. Pelo cateter da veia femoral direita foram administradas soluções de Ringer, na velocidade de $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, até o final do período de preparação cirúrgica, após o qual a velocidade foi reduzida para $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, até o final do experimento, por esta mesma via administrou-se rocurônio ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$, em *bolus* seguida de injeção contínua de $10 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). A artéria femoral esquerda foi utilizada para mensuração da pressão arterial média, sendo para este fim ligada, através de cateter, a transdutor de pressão conectado ao aparelho Datex-Engstrom AS/3 tipo D-VCN (Finlândia). Por esta artéria, também foi colhida amostra de sangue para gasometria. O cateter da veia femoral esquerda foi utilizado para colheita de sangue. A reposição do sangue para as amostras foi feita com igual volume da solução de Ringer heparinizada, que também lavou os cateteres.

- c) Após tricotomia da região, foi realizada lombotomia à direita para nefrectomia e lombotomia à esquerda para cateterização do ureter e dissecção do pedículo renal, para exposição da artéria renal esquerda para passagem de um *clamp* vascular não-traumático, o qual permaneceu aberto até o momento da ligadura da artéria renal nos cães por 30 minutos. O cateterismo ureteral, por sua vez, foi realizado com sonda de polivinil de número 6 ou 8, a depender do calibre do ureter.

3.6.2 Administração de Líquidos e Soluções

A hidratação dos animais foi realizada pela veia femoral esquerda com solução de Ringer com lactato, a um fluxo de injeção de $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, até o término do preparo cirúrgico, que teve duração de cerca de 30 minutos. Em seguida, foi injetado *prime* de creatinina (30 mg.kg^{-1}) e para-aminohipurato de sódio (4 mg.kg^{-1}), sendo mantida a hidratação, até o final do experimento, com solução de creatinina a 0,6% e de PAH a 0,24% em Ringer com lactato a um fluxo de injeção de $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, equivalendo à administração de $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de creatinina e de $0,24 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de PAH, utilizando-se bomba de injeção Santronic.

3.6.3 Medidas dos Atributos Estudados

a) Medidas da frequência cardíaca e das pressões intravasculares.

Durante o experimento, foi feito registro em papel dos valores da frequência cardíaca, da PAM e da PAD. Para medida e registro da frequência cardíaca e das pressões intravasculares, utilizou-se módulo específico do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia).

b) Medidas do débito cardíaco

A medida do débito cardíaco foi realizada pela técnica de termodiluição, considerando-se a média de três medidas subsequentes, empregando-se o módulo de débito cardíaco do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia), utilizando-se soro glicosado a 5% gelado como indicador, no volume de 10 ml, através de cateter de Swan-Ganz.

- c) Medidas da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e da pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$)

Durante o experimento, foi feito registro em papel dos valores da SpO_2 , obtidos por meio do sensor colocado na língua do animal, e da $P_{ET}CO_2$, obtida pela análise de amostra do ar expirado junto à válvula em Y do circuito respiratório, tendo sido empregados específicos do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia), para medidas e registro desses atributos.

- d) A medida da temperatura central

A medida e o registro da temperatura central foram realizados através de sensor apropriado do cateter de Swan-Ganz, com localização intra-cavitária, acoplado módulo específico do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia).

- e) Hematócrito

A medida do hematócrito foi realizada no sangue coletado do cateter instalado na veia femoral direita, em dois tubos capilares, foi levado à microcentrífuga Centremico da Fanem (Brasil), por 5 minutos, sendo a leitura realizada em régua marca Celm, com a unidade expressa em porcentagem.

- f) Medidas de depuração

Na metade do período de depuração, foram colhidos 10 ml de sangue da veia femoral direita, em tubos de centrífuga contendo duas gotas de heparina cada um, sendo desprezadas as primeiras gotas. Durante cada período de depuração, com 15 minutos de duração, a urina foi coletada em provetas graduadas.

g) Dosagem plasmática do hormônio antidiurético

Foram coletados 5 ml de sangue da veia femoral direita em tubos com 2 gotas de heparina, centrifugado em centrífuga refrigerada Eppendorf 580R (USA) a 4 °C, separado o plasma e foi mantido congelado a - 20 °C, até realização da dosagem do hormônio antidiurético.

3.6.4 Sacrifício do Animal

Terminado o experimento o animal foi sacrificado com sobre-dose anestésica.

3.7 Métodos Utilizados

3.7.1 Hematócrito

O hematócrito foi determinado pelo método de micro-hematócrito (Wintrobe, 1967), utilizando-se o aparelho Centremicro da Fanem (Brasil).

3.7.2 Para-aminohipurato de Sódio (PAH)

Para a dosagem de PAH foi utilizado o método descrito por Malnic (1986), empregando-se o espectrofotômetro 20 Genesys da Spectronic Instruments (USA).

3.7.3 Creatinina

Realizou-se a dosagem da creatinina segundo o método proposto por Schock & Camara (1957) e adotado por Malnic (1986), utilizando-se o espectrofotômetro 20 Genesys da Spectronic (USA).

3.7.4 Sódio e Potássio

Para a dosagem do sódio e potássio plasmáticos e urinários empregou-se o aparelho Analisador de eletrólitos da AVL Instruments (EUA).

3.7.5 Osmolalidade Urinária e Plasmática

Na determinação da osmolalidade plasmática e urinária, utilizou-se o osmômetro Osmette II da Precision System (EUA), que se baseia no método de diminuição do ponto de congelamento (Bowman et al., 1954), empregando 0,1 ml de plasma ou urina e expressando o resultado em Mosm.kg^{-1} de H_2O .

3.7.6 Dosagem Plasmática do Hormônio antidiurético

A dosagem plasmática do hormônio antidiurético foi realizada através da técnica de radioimunoensaio, tendo sido utilizado o kit DSL-1800 Arginine Vasopressin Radioimmunoassay, Texas, e a leitura foi realizada no aparelho Perkin-Elmer Cobra II Gamma Counter, modelo E5005 (USA). A concentração plasmática do hormônio antidiurético foi expressa em picogramas por ml de plasma.

3.8 Fórmulas Empregadas

Os atributos que não foram determinados diretamente foram obtidos por meio das fórmulas a seguir:

a) Índice Cardíaco

$$\text{IC} = \text{DC}/\text{SC}$$

$$\text{IC} = \text{Índice Cardíaco}$$

DC=Débito Cardíaco

SC=Superfície Corpórea

b) Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

$$\text{IRVS} = [(PAM - PAD) / IC] \times 79,92$$

IRVS=Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$)

PAM=Pressão arterial média

PAD=Pressão do átrio direito (mmHg)

IC=Índice Cardíaco ($\text{l.min}^{-1}.\text{m}^2$)

c) Superfície Corporal (BSA)

Foi obtida através da equação proposta por du Bois:

$$\text{BSA} = \text{Compr.} \times 0,725 \times P \times 0,425 \times 0,007184$$

Compr.=Comprimento do cão (cm)

P=peso (kg)

3.9 Estatística

Para as variáveis quantitativas de caracterização dos grupos foi utilizado o teste t de Student, para a variável sexo foi usado o teste exato de Fisher (Fisher & Belle, 1993).

Para as demais variáveis, para as que apresentavam distribuição normal e homogeneidade de variâncias foi utilizada a análise de perfil. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Dados Antropométricos e Sexo

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação aos valores antropométricos e a distribuição do sexo (Tabela 1).

Tabela 1 - Atributos antropométricos e distribuição do sexo nos grupos, com indicação do valores de p

Variável	Grupos		Valor p
	Controle	Dex	
	Média	Média	
SC*	0,68 ± 0,08	0,74 ± 0,11	0,22
Peso*	17,6 ± 2,6	20,1 ± 5,2	0,20
Comprimento*	100,0 ± 8,2	103,7 ± 9,3	0,38
Sexo (M/F)**	6/3	4/5	0,34

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

*Valores expressos em média±DP

**Valores expressos em distribuição de freqüências

4.2 Saturação Periférica de Oxigênio

Tabela 2 – Média e desvio-padrão dos valores da saturação periférica de oxigênio (%) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	98,7 ± 1,0	99,0 ± 0,7
M2	98,6 ± 0,9	99,2 ± 0,4
M3	98,6 ± 0,9	99,1 ± 0,3
M4	98,6 ± 0,9	98,9 ± 0,3
M5	98,7 ± 0,9	99,0 ± 0,5

p>0,05

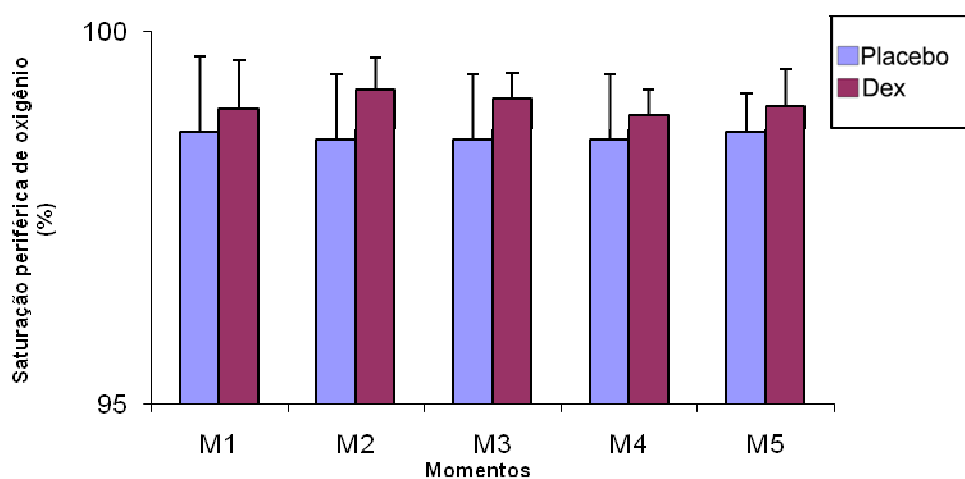


Figura 2 – Saturação periférica de oxigênio (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença estatisticamente significativa da saturação de periférica de oxigênio entre grupos e momentos (p>0,05).

4.3 Pressão Expiratória Final de CO₂

Tabela 3 – Média e desvio-padrão dos valores de CO₂ expirado (mmHg) segundo momentos e grupos.

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	36,7 ± 6,4 A	36,9 ± 4,9 A
M2	36,0 ± 6,0 AB	36,7 ± 4,6 A
M3	33,7 ± 4,5 AB	33,3 ± 4,4 B
M4	32,8 ± 5,0 C	33,4 ± 3,8 B
M5	33,4 ± 5,6 BC	33,9 ± 5,0 AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

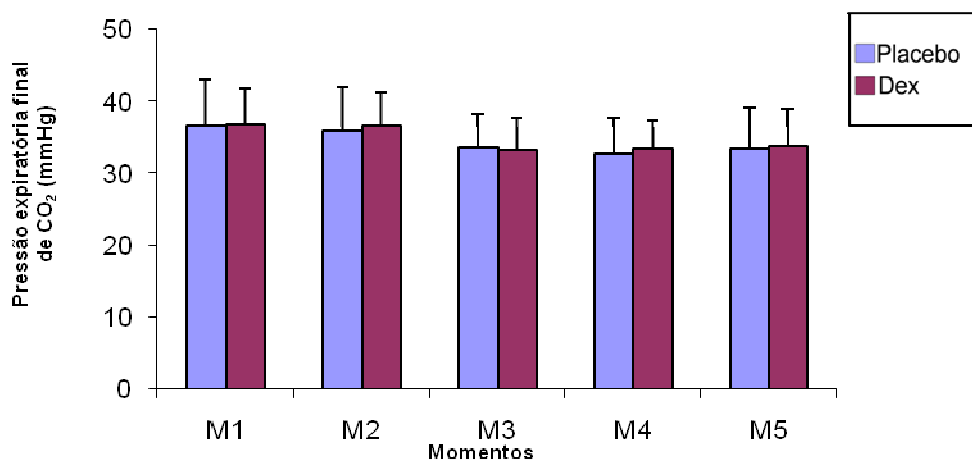


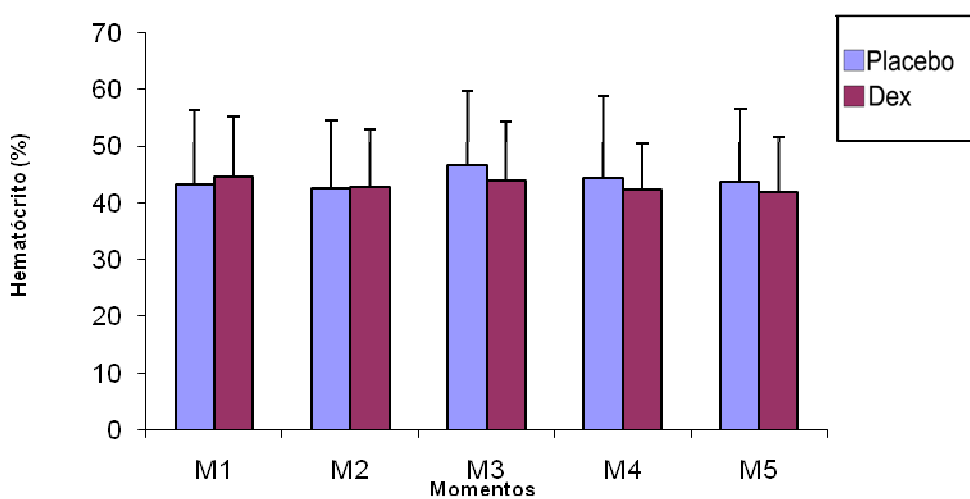
Figura 2 – Pressão expiratória final de CO₂ (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a pressão expiratória final de CO₂ não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, seus valores diminuiriam significativamente a partir de M4 no grupo Placebo e no grupo Dex seus valores foram menores em M3 e M4.

4.4 Hematócrito

Tabela 4 – Média e desvio-padrão dos valores do hematócrito (%) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	43,1 ± 13,2	44,7 ± 10,5
M2	42,6 ± 11,9	42,7 ± 10,2
M3	46,7 ± 13,1	43,9 ± 10,5
M4	44,3 ± 14,5	42,3 ± 8,2
M5	43,8 ± 12,8	41,8 ± 9,7



$p > 0,05$

Figura 4 – Hematócrito (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença significativa do hematócrito entre grupos e momentos ($p > 0,05$).

4.5 Temperatura Central

Tabela 5 - Média e desvio-padrão dos valores da temperatura central (°C) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo Média	Dex Média
M1	37,1 ± 0,8	37,0 ± 0,3
M2	36,6 ± 0,7	36,6 ± 0,4
M3	36,3 ± 0,9	36,4 ± 0,4
M4	36,1 ± 1,0	36,1 ± 0,5
M5	36,0 ± 1,0	36,0 ± 0,5

$p > 0,05$

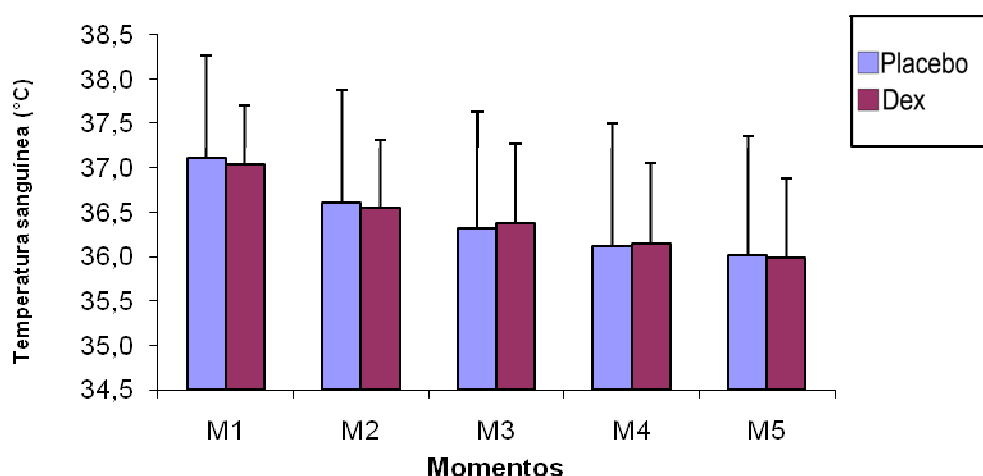


Figura 5 – Temperatura central (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença significativa da temperatura central entre grupos e momentos ($p > 0,05$).

4.6 Freqüência Cardíaca

Tabela 6 – Média e desvio-padrão dos valores da freqüência cardíaca (bat.min⁻¹) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo Média	Dex Média
M1	111,8 ± 32,6a B	108,4 ± 17,9a B
M2	125,1 ± 28,6a AB	97,9 ± 24,5b B
M3	146,6 ± 28,6a A	122,9 ± 32,9a AB
M4	143,2 ± 32,5a A	134,8 ± 42,7a A
M5	148,9 ± 29,7a A	142,1 ± 43,9a A

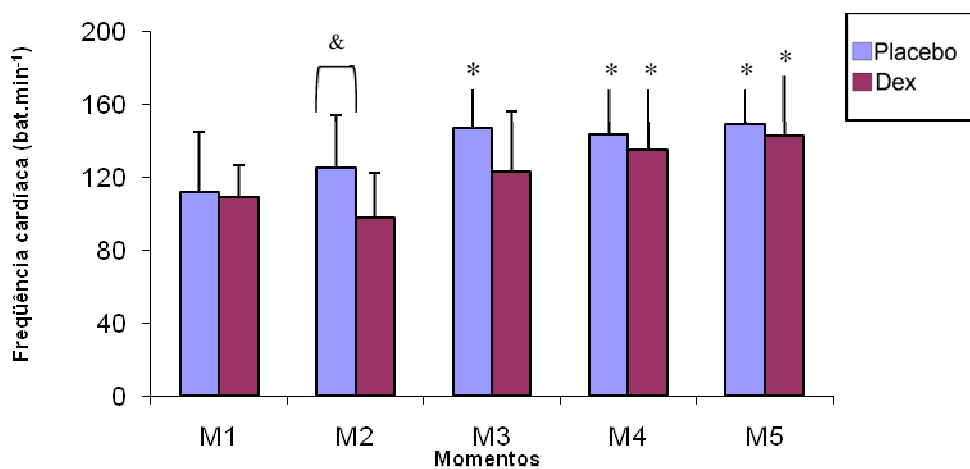


Figura 6 – Freqüência cardíaca (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos (*p<0,05).

Comentário geral: o grupo Dex apresentou valores significativamente menores da freqüência cardíaca do que o grupo Placebo, em M2. Dentro de cada grupo, seus valores aumentaram significativamente a partir do M3 no grupo Controle e a partir do M4 no grupo Dex.

4.7 Pressão Arterial Média

Tabela 7 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	96,7 ± 12,9 B	97,8 ± 8,0 B
M2	117,2 ± 19,1 A	114,4 ± 17,9 A
M3	112,8 ± 14,1 AB	111,4 ± 16,4 AB
M4	113,6 ± 20,3 A	107,8 ± 11,9 AB
M5	110,4 ± 15,7 AB	111,0 ± 14,9 AB

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

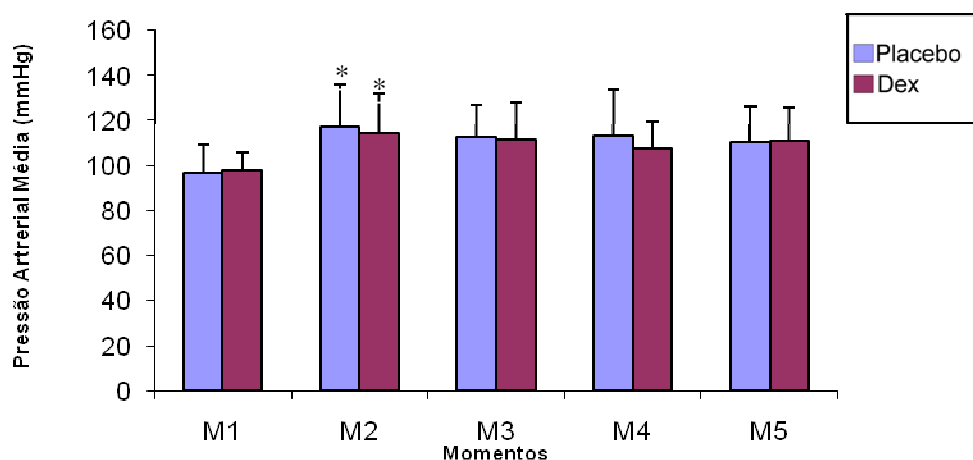


Figura 7 – Pressão arterial média (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença significativa da pressão arterial média entre os grupos. Dentre de cada grupo, seus valores aumentaram significativamente em M2 em comparação a M1 em ambos os grupos estudados.

4.8 Pressão Média do Átrio Direito

Tabela 8 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão média do átrio direito (mmHg) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	7,2 ± 4,4 A	6,8 ± 2,1 AB
M2	7,2 ± 4,0 A	7,9 ± 2,0 A
M3	6,2 ± 3,4 A	6,3 ± 2,1 B
M4	6,3 ± 3,0 A	6,1 ± 1,7 B
M5	6,4 ± 3,0 A	6,1 ± 1,4 B

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

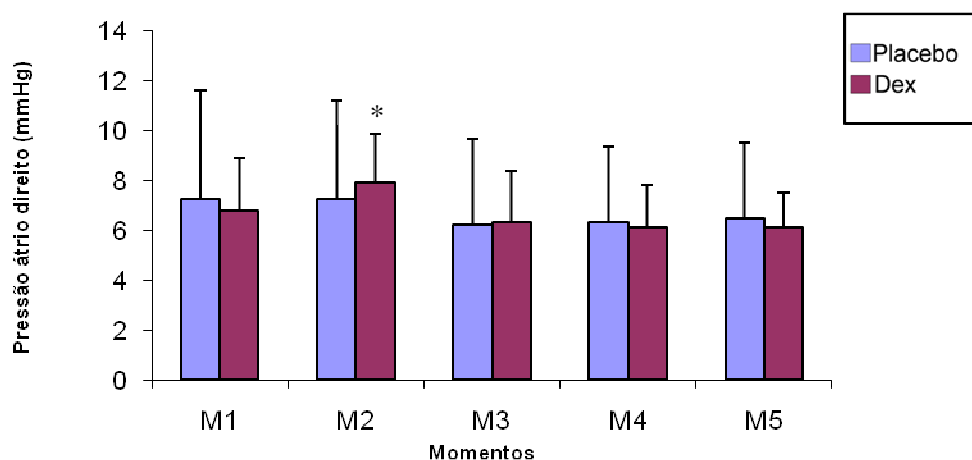


Figura 8 – Pressão do átrio direito (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença significativa da pressão de átrio direito entre os grupos. Não houve diferença significativa no grupo Placebo entre os momentos. No grupo Dex seus valores foram significativamente maiores em M2, porém retornando a valores semelhantes a M1 nos momentos seguintes.

4.9 Pressão Média da Artéria Pulmonar

Tabela 9 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão da média artéria pulmonar (mmHg) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo Média	Dex Média
M1	15,9 ± 4,3 AB	15,2 ± 1,7 AB
M2	17,8 ± 6,0 A	15,6 ± 2,3 A
M3	14,8 ± 4,9 B	13,2 ± 2,2 C
M4	15,1 ± 4,5 B	13,4 ± 1,6 BC
M5	15,2 ± 4,2 B	13,6 ± 1,5 BC

¹ Nota: letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

² Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

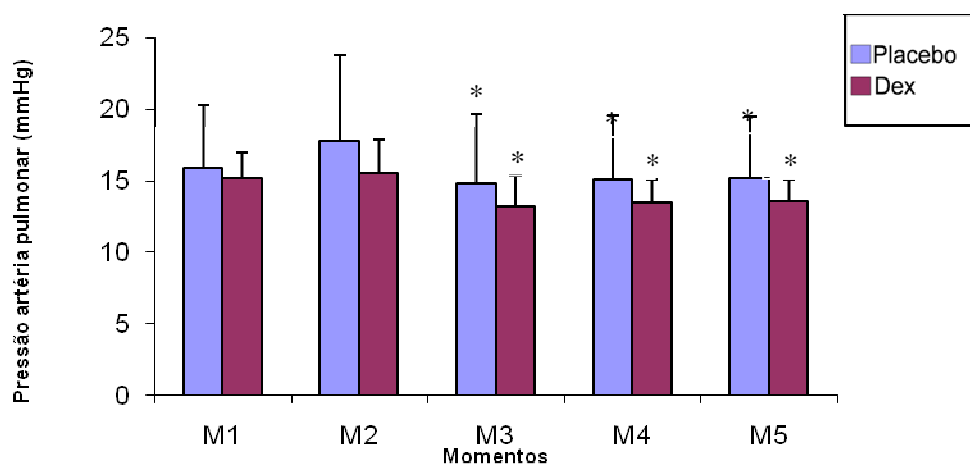


Figura 9 – Pressão da artéria pulmonar (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a pressão média da artéria pulmonar não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, seus valores diminuiram significativamente a partir de M3 tanto no grupo Placebo quanto no grupo Dex.

4.10 Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída

Tabela 10 - Média e desvio-padrão dos valores da pressão da artéria pulmonar ocluída (mmHg) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	8,2 ± 5,0 A	7,7 ± 1,9 AB
M2	8,0 ± 5,0 AB	8,3 ± 2,7 A
M3	6,4 ± 4,1 AB	6,1 ± 1,6 B
M4	6,4 ± 4,0 AB	5,6 ± 1,3 B
M5	6,3 ± 4,2 B	5,4 ± 1,1 B

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

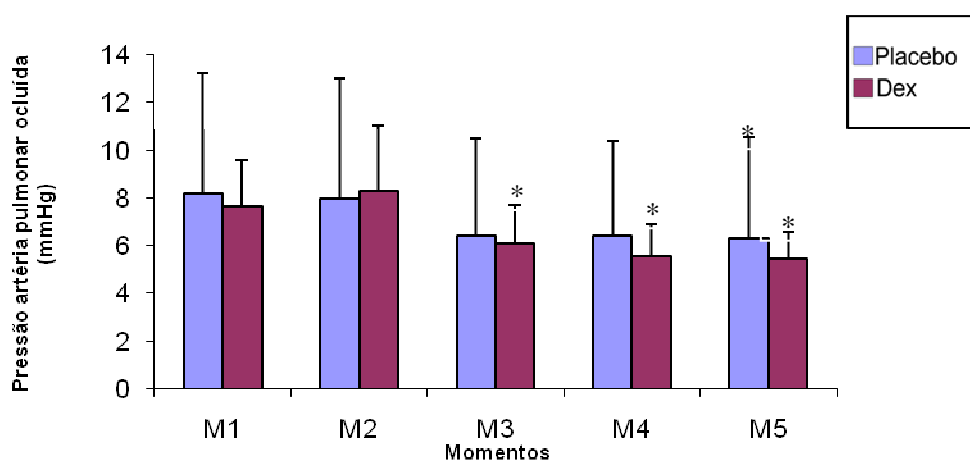


Figura 10 – Pressão arterial média (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a pressão arterial pulmonar ocluída não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, no grupo Placebo seus valores foram significativamente menores em M5. Já no grupo Dex os valores diminuíram de forma significativa a partir de M3.

4.11 Índice Cardíaco

Tabela 11 – Média e desvio-padrão dos valores do índice cardíaco ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	2,8 ± 0,8a B	3,1 ± 0,6a AB
M2	4,0 ± 0,9a A	3,2 ± 0,7b A
M3	2,7 ± 0,9a B	2,5 ± 0,9a B
M4	2,8 ± 0,9a B	2,7 ± 0,8a AB
M5	2,8 ± 1,0a B	2,7 ± 0,8a AB

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

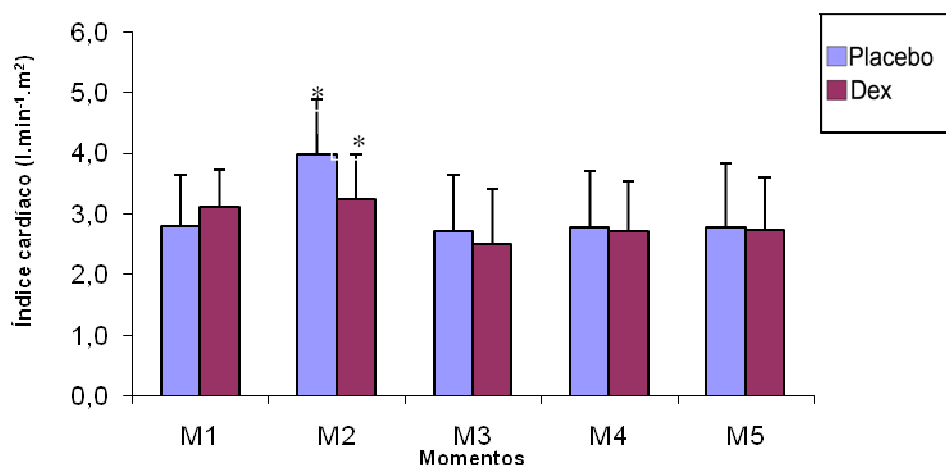


Figura 11 – Índice cardíaco (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: o índice cardíaco não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve aumento significativo de seus valores no M2 em ambos os grupos, retornando aos valores de M1 a partir de M3 no grupo Placebo.

4.12 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

Tabela 12 – Média e desvio-padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	2810,9 ± 1104,8 AB	2414,5 ± 563,9 B
M2	2336,6 ± 759 B	2720,2 ± 610,0 B
M3	3407,9 ± 1063,7 A	3581,6 ± 931,9 A
M4	3333,0 ± 1051,7 A	3160,8 ± 931,2 AB
M5	3268,7 ± 1017,1 A	3251,9 ± 865,3 AB

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

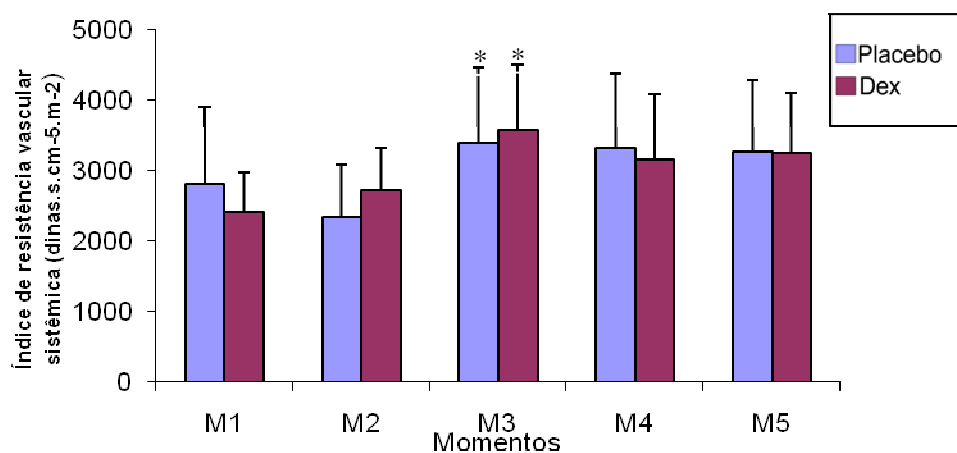


Figura 12 – Índice de resistência vascular sistêmica (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: o índice de resistência vascular sistêmica não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve um aumento significativo dos valores em M3 em ambos os grupos. No grupo Placebo este aumento persistiu nos momentos subseqüentes.

4.13 Débito Urinário

Tabela 13 - Média e desvio-padrão dos valores do débito urinário ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	0,020 ± 0,09 AB	0,020 ± 0,014 AB
M2	0,039 ± 0,029 A	0,035 ± 0,021 A
M3	0,009 ± 0,004 B	0,010 ± 0,009 B
M4	0,019 ± 0,013 AB	0,023 ± 0,017 AB
M5	0,028 ± 0,021 AB	0,024 ± 0,016 AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

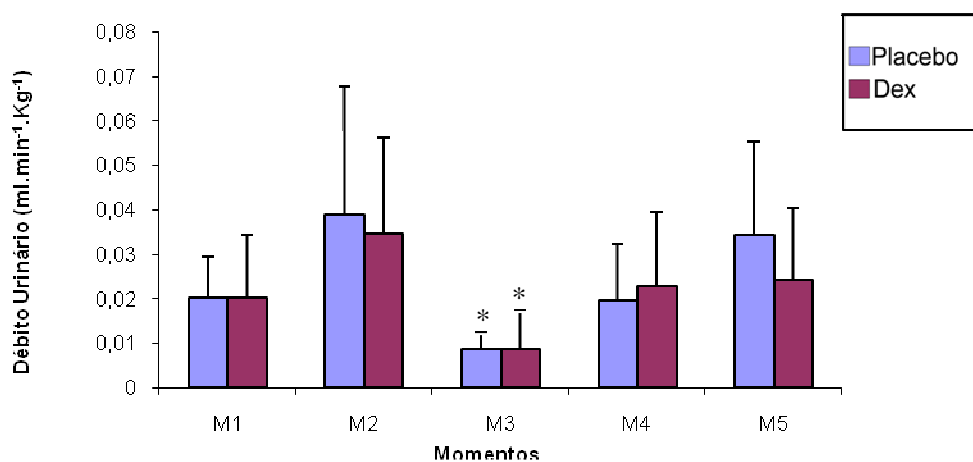


Figura 13 – Débito urinário (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: o débito urinário não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos valores em M3, em ambos os grupos.

4.14 Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio

Tabela 14 - Média e desvio-padrão dos valores da depuração de para-aminohipurato de sódio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	2,78 ± 1,83 A	4,05 ± 2,71 AB
M2	3,53 ± 1,31 A	5,89 ± 4,45 A
M3	2,70 ± 2,60 A	0,84 ± 0,68 B
M4	2,02 ± 0,98 A	1,96 ± 1,19 B
M5	2,45 ± 1,52 A	1,67 ± 1,48 B

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

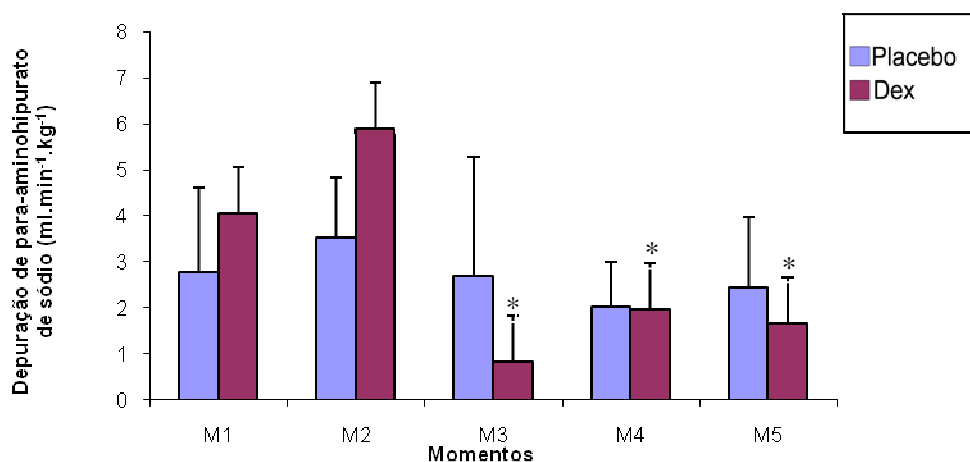


Figura 14 – Depuração de para-aminohipurato (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração de para-aminohipurato não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro dos grupos, houve diminuição significativa dos seus valores a partir de M3 no grupo Dex.

4.15 Depuração de Creatinina

Tabela 15 - Média e desvio-padrão dos valores da depuração de creatinina ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	1,02 ± 0,54 AB	1,11 ± 0,69 AB
M2	1,14 ± 0,68 A	1,16 ± 0,50 A
M3	0,36 ± 0,28 B	0,31 ± 0,22 B
M4	0,70 ± 0,36 AB	0,75 ± 0,47 AB
M5	1,02 ± 0,71 A	0,68 ± 0,40 AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

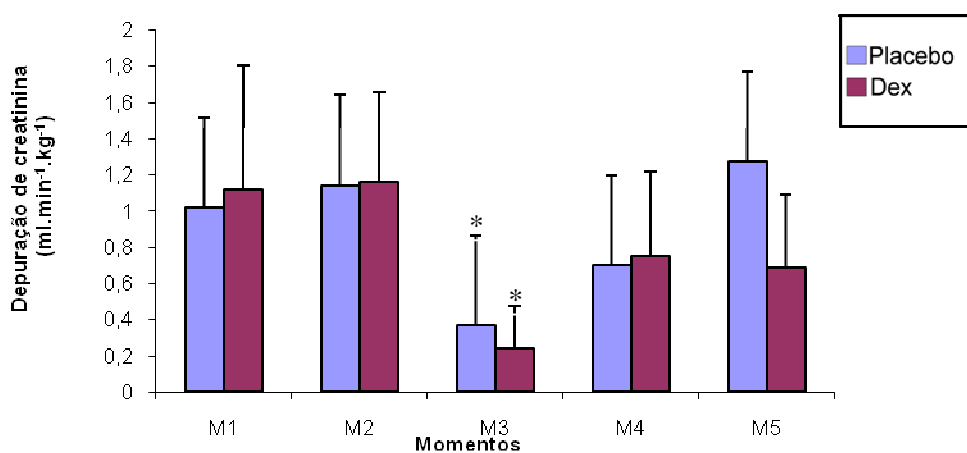


Figura 15 – Depuração de creatinina (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração de creatinina não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição estatisticamente significativa dos valores em M3, em ambos os grupos.

4.16 Resistência Vascular Renal

Tabela 16 - Média e desvio-padrão dos valores da resistência vascular renal ($\text{mmHg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	2,59 ± 3,31 A	1,49 ± 2,11 B
M2	1,46 ± 1,28 A	1,44 ± 1,37 B
M3	9,57 ± 15,43 A	15,44 ± 23,23 A
M4	5,24 ± 10,20 A	4,94 ± 7,45 AB
M5	4,21 ± 7,15 A	5,19 ± 5,07 AB

Nota: letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

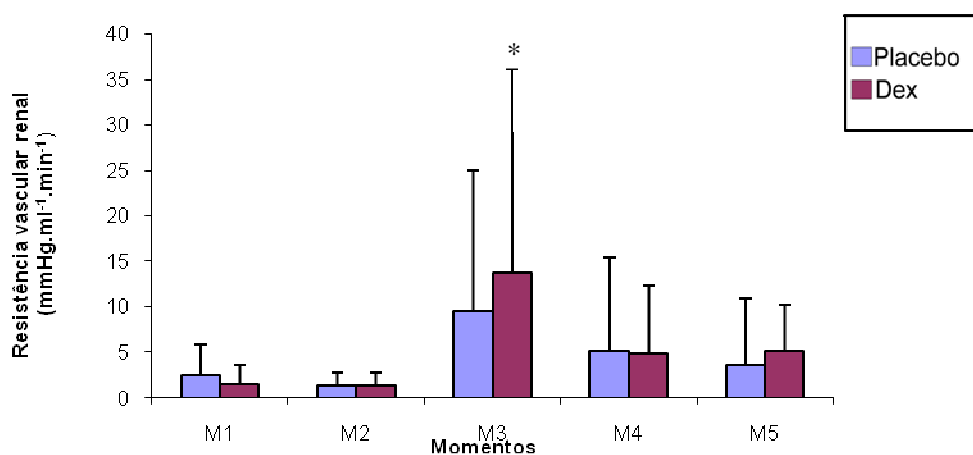


Figura 16 – Resistência vascular renal (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a resistência vascular renal não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo Dex houve aumento significativo dos valores em M3. No grupo Placebo não houve diferença significativa em cada momento.

4.17 Fluxo Sanguíneo Renal

Tabela 17 - Média e desvio-padrão dos valores do fluxo sanguíneo renal ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	5,49 ± 4,05 AB	7,46 ± 5,21 A
M2	10,30 ± 12,74 A	8,22 ± 5,98 A
M3	2,51 ± 2,23 B	1,28 ± 1,23 A
M4	3,93 ± 2,13 AB	3,38 ± 2,12 A
M5	4,35 ± 2,38 AB	2,88 ± 2,63 A

[†]Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

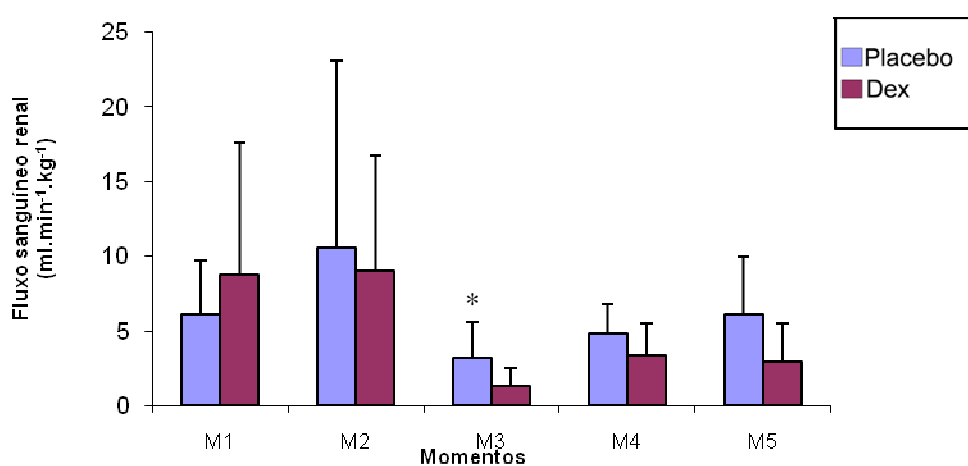


Figura 17 – Fluxo sanguíneo renal (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: o fluxo sanguíneo renal não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro dos grupos, houve diminuição significativa dos seus valores em M3 no grupo Placebo.

4.18 Fração de Filtração

Tabela 18 - Média e desvio-padrão dos valores da fração de filtração (%) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	0,40 ± 0,13a	0,35 ± 0,24a
M2	0,31 ± 0,16a	0,39 ± 0,29a
M3	0,34 ± 0,08a	0,69 ± 0,53a
M4	0,36 ± 0,15b	0,65 ± 0,76a
M5	0,40 ± 0,12	0,65 ± 0,50

Nota: Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento
Não houve diferença entre os momentos em cada grupo

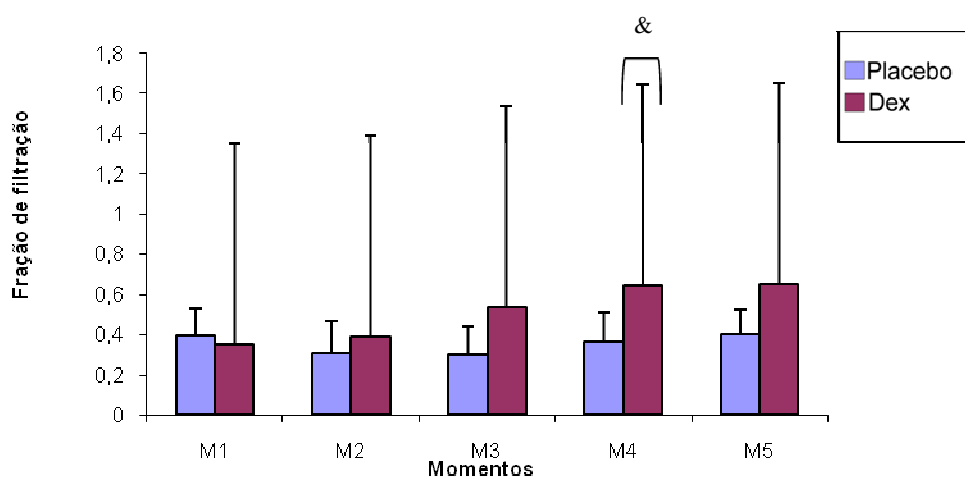


Figura 18 – Fração de filtração (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

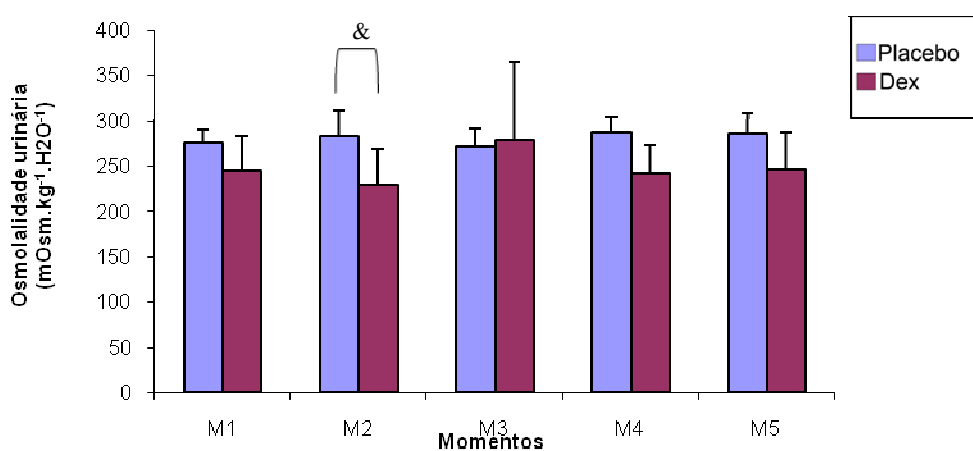
Comentário geral: a fração de filtração foi significativamente menor no grupo Placebo em relação ao grupo Dex em M4. Dentro de cada grupo, não houve diferença significativa entre os momentos.

4.19 Osmolalidade urinária

Tabela 19 - Média e desvio-padrão dos valores da osmolalidade urinária ($\text{mOsm} \cdot \text{kg}^{-1} \text{H}_2\text{O}^{-1}$) segundo momento e grupo

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	275 ± 15a A	245 ± 38a A
M2	283 ± 28a A	229 ± 39b A
M3	271 ± 20a A	279 ± 86a A
M4	287 ± 17a A	241 ± 31a A
M5	286 ± 22a A	246 ± 41a A

[†]Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento. Não houve diferença entre os momentos em cada grupo.

**Figura 19** – Osmolalidade urinária (média±SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a osmolalidade urinária foi significativamente menor em M2 no grupo Dex em relação ao grupo Placebo. Dentro de cada grupo não houve diferença significativa entre momentos.

4.20 Depuração Osmolar

Tabela 20 - Média e desvio-padrão dos valores da depuração osmolar ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	0,31 ± 0,14 AB	0,29 ± 0,18 A
M2	0,66 ± 0,59 A	0,49 ± 0,30 A
M3	0,13 ± 0,06 B	0,18 ± 0,24 A
M4	0,32 ± 0,24 AB	0,34 ± 0,24 A
M5	0,48 ± 0,37 AB	0,38 ± 0,23 A

[†]letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo
Não houve diferença entre os grupos em cada momento

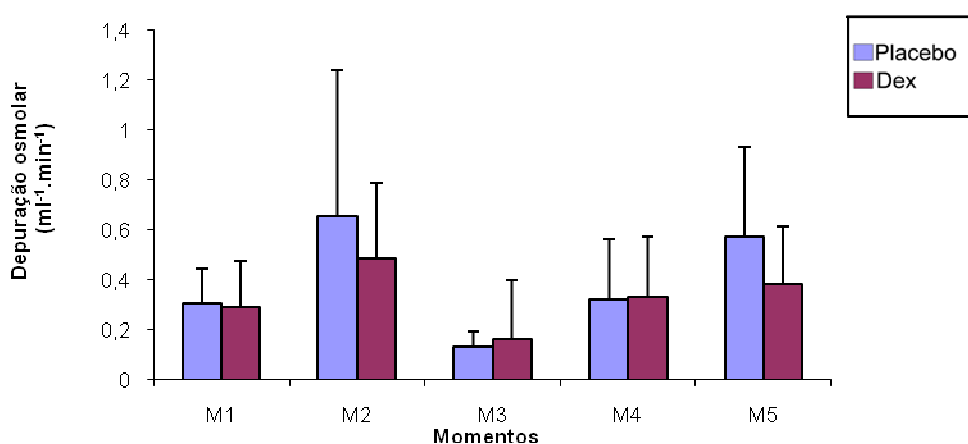


Figura 20 – Depuração Osmolar (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração osmolar não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos seus valores em M3 no grupo Placebo. No grupo Dex não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos.

4.21 Depuração de Água Livre

Tabela 21 - Média e desvio-padrão dos valores de depuração de água livre ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	0,02 ± 0,03a A	0,07 ± 0,08a AB
M2	0,02 ± 0,14b A	0,13 ± 0,11a A
M3	0,01 ± 0,01a A	0,02 ± 0,11a B
M4	0,00 ± 0,03a A	0,07 ± 0,05a AB
M5	0,00 ± 0,04a A	0,06 ± 0,04a AB

¹ letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

² Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

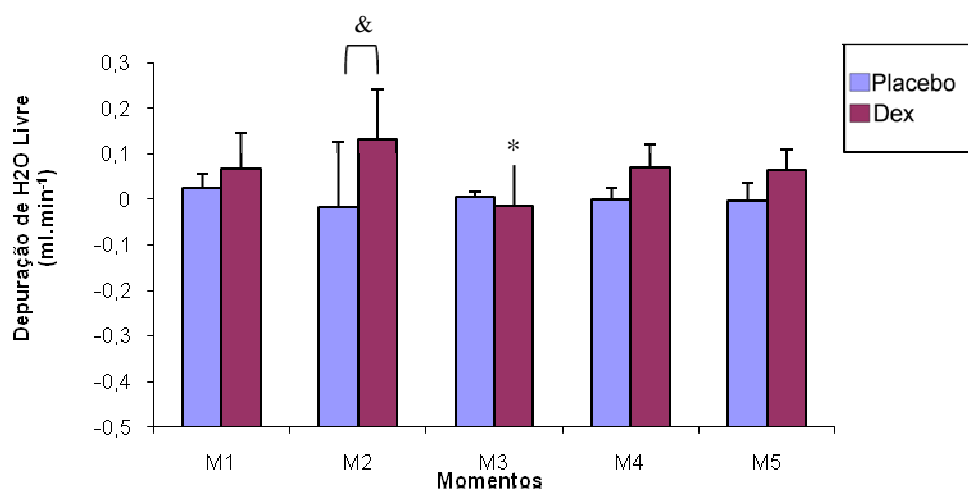


Figura 21 – Depuração de água livre (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração de água livre foi significativamente maior no grupo Dex em relação ao grupo Placebo, em M2. Dentro de cada grupo, no grupo placebo não houve diferença entre os momentos, entretanto no grupo Dex houve diminuição significativa dos seus valores em M3.

4.22 Depuração de Sódio

Tabela 22 - Média e desvio-padrão dos valores de depuração de sódio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	$0,28 \pm 0,16$ AB	$0,36 \pm 0,31$ AB
M2	$0,66 \pm 0,56$ A	$0,66 \pm 0,44$ A
M3	$0,12 \pm 0,07$ B	$0,14 \pm 0,07$ B
M4	$0,27 \pm 0,29$ AB	$0,33 \pm 0,17$ AB
M5	$0,43 \pm 0,42$ AB	$0,37 \pm 0,21$ AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

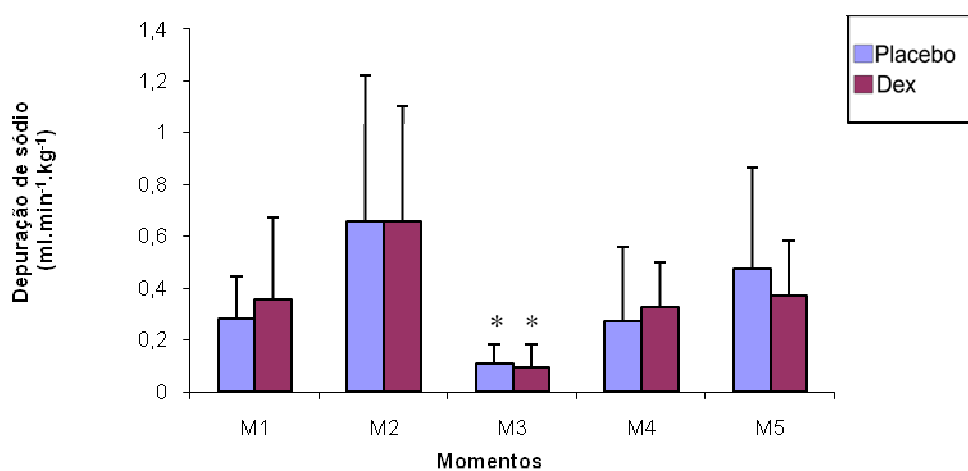


Figura 22 – Depuração de sódio (média \pm SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração de sódio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos valores, em ambos os grupos, em M3.

4.23 Excreção Urinária de Sódio

Tabela 23 - Média e desvio-padrão dos valores de excreção urinária de sódio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	38,7 \pm 22,6 AB	50,6 \pm 44,7 AB
M2	92,2 \pm 75,8 A	94,8 \pm 64,8 A
M3	16,9 \pm 9,5 B	20,1 \pm 10,0 B
M4	38,2 \pm 40,7 AB	44,9 \pm 23,5 AB
M5	60,1 \pm 57,9 AB	50,6 \pm 29,1 AB

Nota: letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

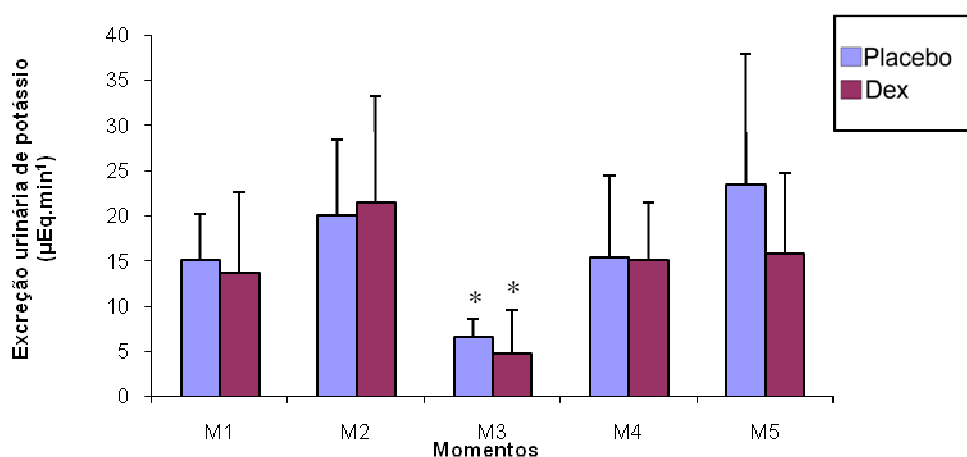


Figura 23 – Excreção urinária de sódio (média \pm SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a excreção urinária de sódio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos seus valores em M3.

4.24 Excreção Fracionária de sódio

Tabela 24 - Média e desvio-padrão dos valores de excreção fracionária de sódio (%) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	1,91 ± 1,22	2,16 ± 2,14
M2	3,50 ± 2,25	3,11 ± 1,98
M3	2,35 ± 1,60	3,53 ± 2,90
M4	2,00 ± 1,13	3,55 ± 3,92
M5	2,33 ± 1,34	3,17 ± 2,00

p>0,05

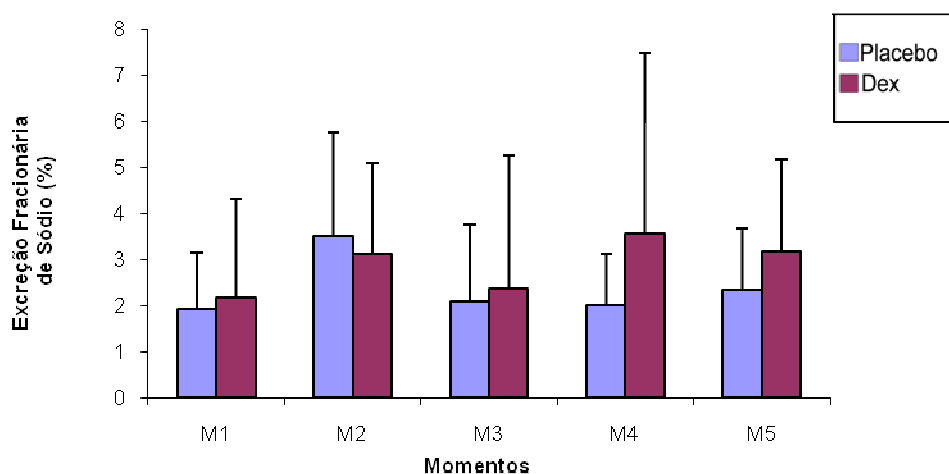


Figura 24 – Excreção fracionária de sódio (média±SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a excreção urinária de potássio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.25 Depuração de Potássio

Tabela 25 - Média e desvio-padrão dos valores de depuração de potássio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	4,12 ± 1,93 AB	4,33 ± 3,28 AB
M2	6,27 ± 3,71 A	6,56 ± 4,61 A
M3	2,18 ± 1,01 B	2,54 ± 1,21 B
M4	4,43 ± 3,10 AB	5,04 ± 2,74 AB
M5	5,95 ± 5,14 AB	5,34 ± 3,94 AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

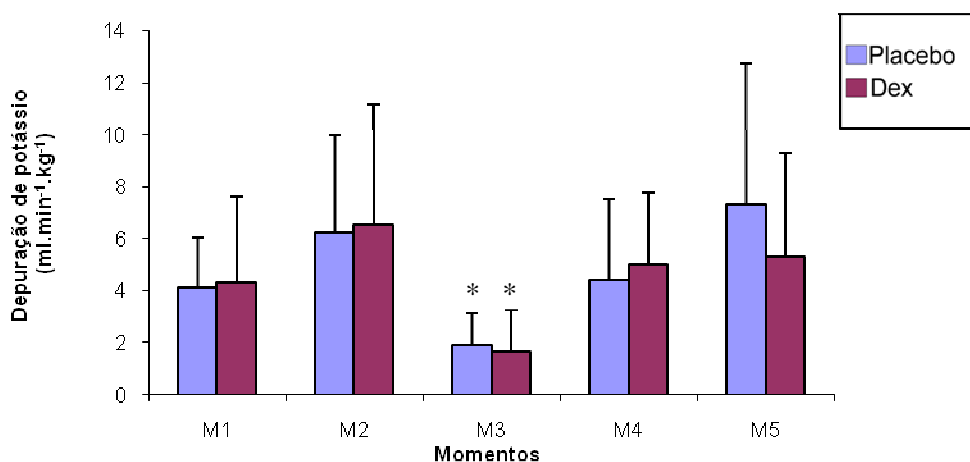


Figura 25 – Depuração de potássio (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a depuração de potássio não apresentou diferença significativa entre os grupos. Em ambos os grupos houve uma diminuição significativa dos valores de M3 em relação a M2.

4.26 Excreção Urinária de Potássio

Tabela 26 - Média e desvio-padrão dos valores da excreção urinária de potássio ($\text{mEq}\cdot\text{min}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	13,97 ± 6,36 AB	13,71 ± 8,89 AB
M2	19,11 ± 8,89 A	21,53 ± 11,68 A
M3	6,56 ± 2,00 B	7,25 ± 3,81 B
M4	13,27 ± 9,10 AB	15,14 ± 6,27 AB
M5	21,29 ± 14,90 A	15,76 ± 9,02 AB

† Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

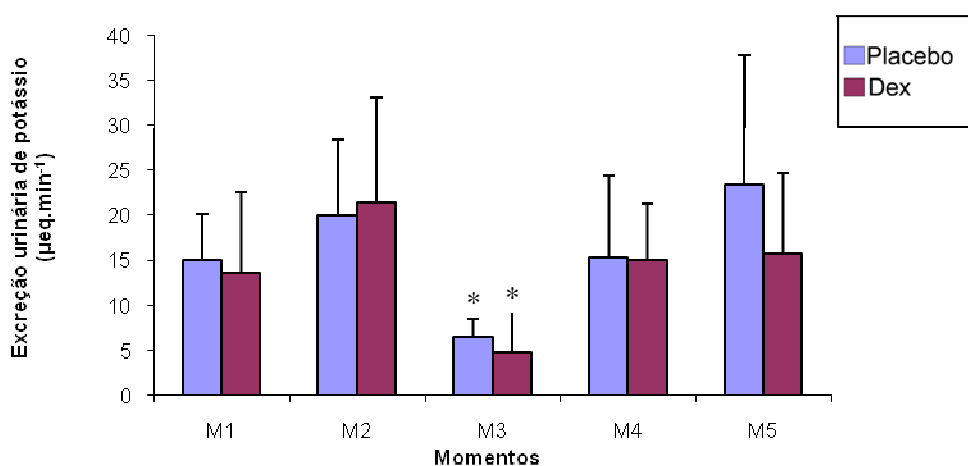


Figura 26 – Excreção urinária de potássio (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a excreção urinária de potássio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Em ambos os grupos houve uma diminuição significativa dos valores de M3 em relação a M2.

4.27 Excreção Fracionária de Potássio

Tabela 27 - Média e desvio-padrão dos valores da excreção fracionária de potássio (%) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	28,60 ± 11,64a A	29,04 ± 28,44a B
M2	36,45 ± 14,28a A	34,27 ± 22,5a AB
M3	37,46 ± 15,66a A	47,58 ± 40,23a AB
M4	39,48 ± 11,84b A	56,89 ± 53,16a A
M5	39,72 ± 21,59a A	50,52 ± 37,85a AB

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

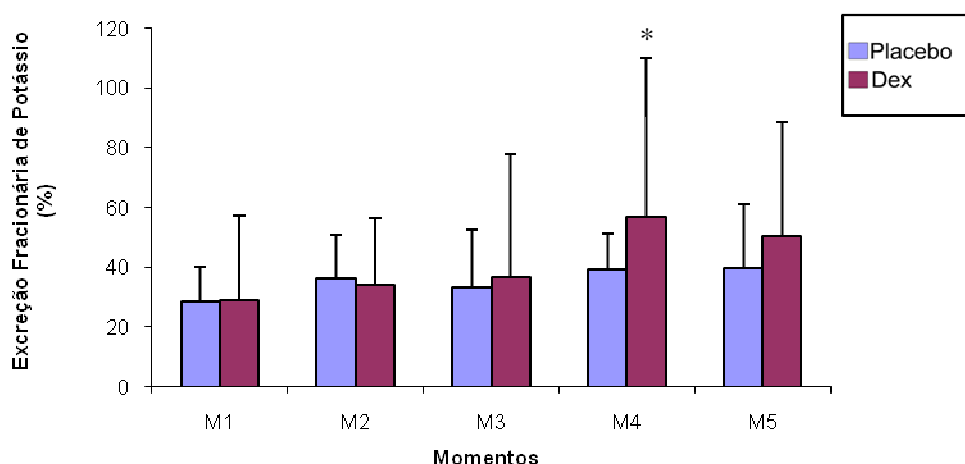


Figura 27 – Excreção fracionária de potássio (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a dosagem de hormônio antidiurético não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos no grupo Placebo, enquanto no grupo Dex houve uma diminuição significativa dos valores em M3.

4.28 Sódio Plasmático

Tabela 28 - Média e desvio-padrão dos valores do sódio plasmático (mEq.l⁻¹) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	139 ± 7	140 ± 6
M2	140 ± 4	142 ± 5
M3	141 ± 6	139 ± 4
M4	141 ± 6	139 ± 6
M5	142 ± 7	139 ± 5

p>0,05

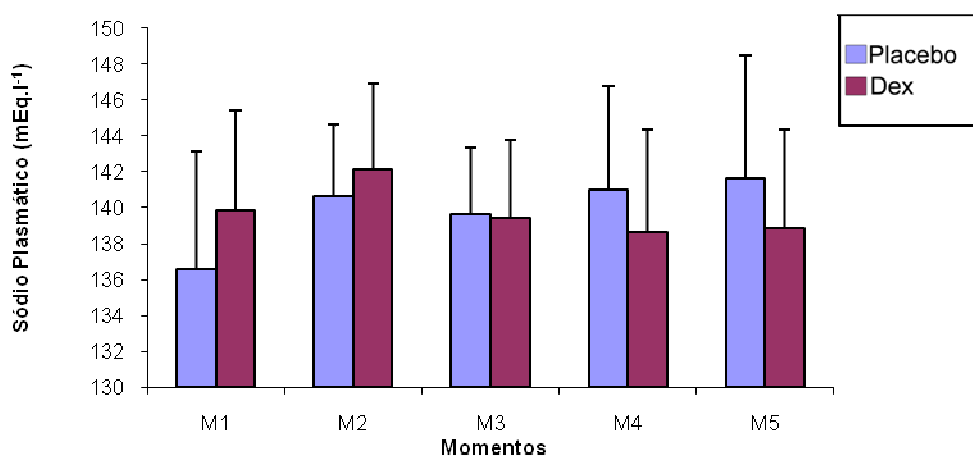


Figura 28 – Sódio plasmático (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença estatisticamente significativa do sódio plasmático entre grupos e momentos (p>0,05).

4.29 Potássio Plasmático

Tabela 29 - Média e desvio-padrão dos valores de potássio plasmático (mEq.l⁻¹) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	3,5 ± 0,5	3,1 ± 0,5
M2	3,2 ± 0,5	3,0 ± 0,5
M3	3,3 ± 0,7	2,9 ± 0,5
M4	3,1 ± 0,7	2,8 ± 0,5
M5	3,1 ± 0,6	2,7 ± 0,4

p>0,05

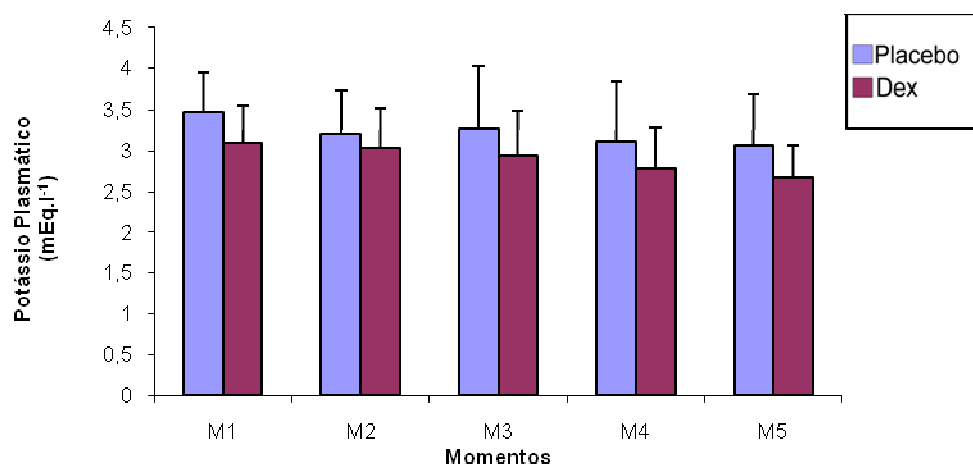


Figura 29 – Potássio plasmático (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença estatisticamente significativa do potássio plasmático entre grupos e momentos (p>0,05).

4.30 Osmolalidade Plasmática

Tabela 30 - Média e desvio-padrão dos valores da osmolalidade plasmática ($\text{mOsm.kg}^{-1} \text{H}_2\text{O}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	299,33 ± 21,35	295,11 ± 11,05
M2	290,78 ± 13,56	295,00 ± 16,07
M3	288,44 ± 22,55	295,67 ± 14,71
M4	296,11 ± 22,62	295,11 ± 8,70
M5	284,78 ± 16,14	289,89 ± 23,72

p>0,05

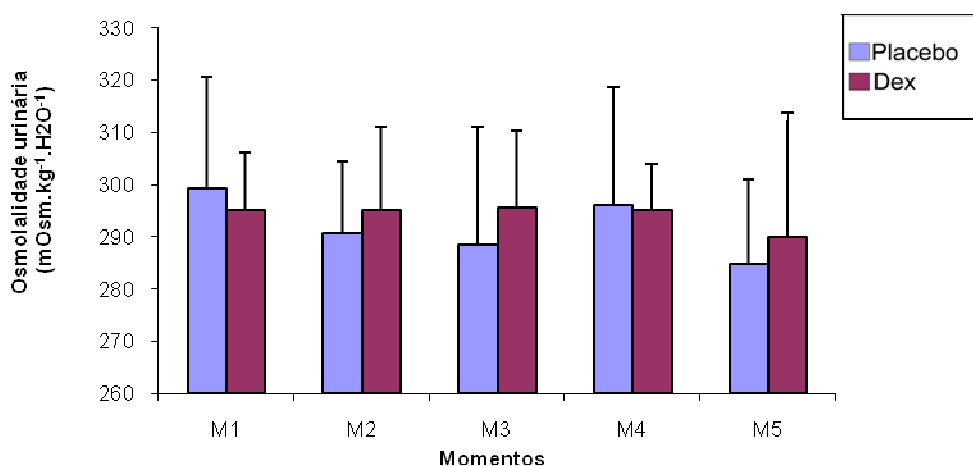


Figura 30 – Osmolalidade plasmática (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: não houve diferença significativa da osmolalidade plasmática entre grupos e momentos ($p>0,05$).

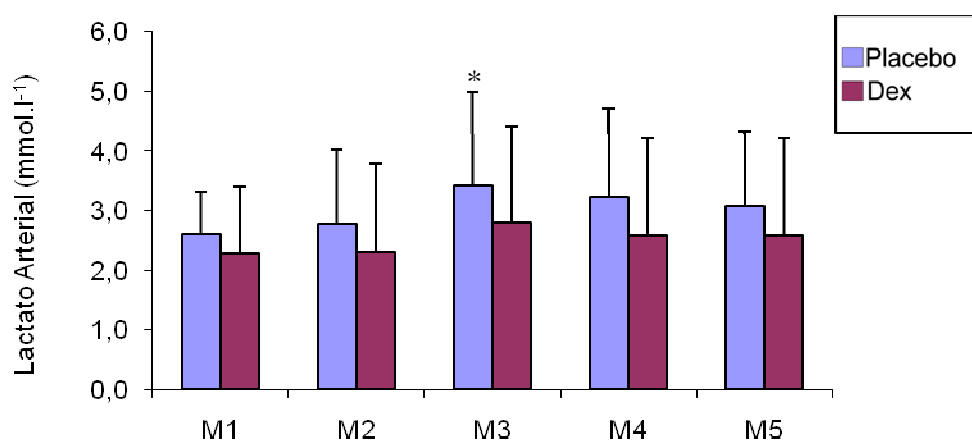
4.31 Lactato

Tabela 31 – Média e desvio-padrão dos valores de lactato (mmol.L^{-1}) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	2,6 ± 0,7 B	2,3 ± 1,1 A
M2	2,8 ± 1,3 AB	2,3 ± 1,5 A
M3	3,4 ± 1,6 A	2,8 ± 1,6 A
M4	3,2 ± 1,5 AB	2,6 ± 1,6 A
M5	3,1 ± 1,3 AB	2,6 ± 1,6 A

¹Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

²Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

**Figura 31** – Lactato arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos dois grupos.

Comentário geral: a dosagem de lactato não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, seus valores aumentaram significativamente no grupo Placebo em M3.

4.32 Hormônio Antidiurético

Tabela 32 – Média e desvio-padrão dos valores do hormônio antidiurético ($\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$) segundo momentos e grupos

Momento	Grupos	
	Placebo	Dex
	Média	Média
M1	$12,2 \pm 5,6$ A	$12,7 \pm 5,8$ AB
M2	$8,3 \pm 3,2$ A	$9,0 \pm 3,1$ B
M3	$15,9 \pm 11,1$ A	$16,9 \pm 6,3$ A
M4	$12,5 \pm 7,3$ A	$12,8 \pm 7,9$ AB
M5	$10,9 \pm 4,4$ A	$10,7 \pm 2,9$ AB

[†]Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo. Não houve diferença entre os grupos em cada momento.

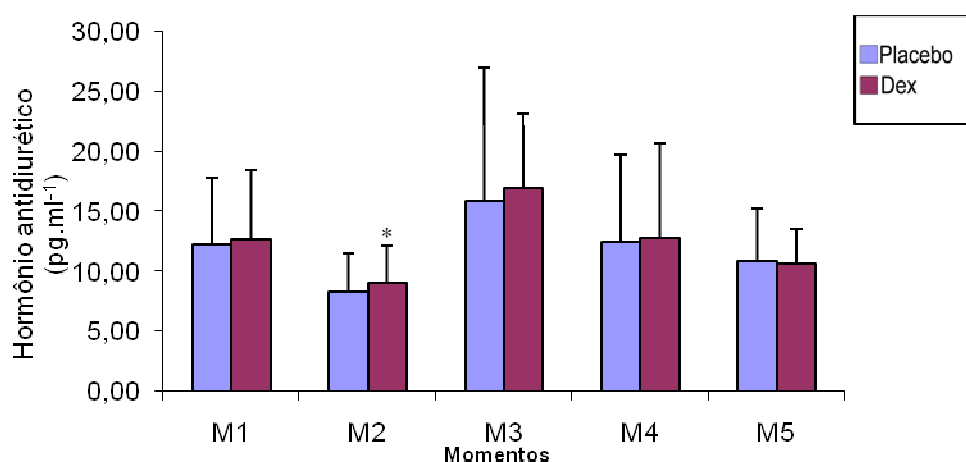


Figura 31 – Dosagem de hormônio antidiurético (média \pm SD) nos momentos estudados dos dois grupos ($p > 0,05$).

Comentário geral: a dosagem de não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, seus valores diminuiriam significativamente no grupo Dex em M2.

5 DISCUSSÃO

5.1 Da Metodologia

5.1.1 Grupos Experimentais

Na pesquisa foram utilizados cães previamente selecionados e com aspecto sadio. Não foi possível determinar raça a ser utilizada por se tratar de cães de rua. O cão foi o animal escolhido para modelo experimental pela facilidade de seu manuseio, e da coleta de material biológico em quantidade adequada para realização dos exames laboratoriais. Pelo fato de os cães utilizados serem de médio e grande porte, os aparelhos utilizados para monitorização hemodinâmica, renal e ventilatória são os mesmos utilizados para monitorização em seres humanos durante a anestesia, o que torna os procedimentos bastante familiares. Além disso, o cão apresenta padrões hemodinâmicos semelhantes aos do ser humano. Devido à forma peculiar de obtenção deste animal, que permite grande variação de raça e tamanhos, cada cão teve seu próprio controle no momento inicial.

A indução anestésica foi realizada com propofol e fentanil, que nas doses utilizadas provoca pouca alteração hemodinâmica (Flacke et al., 1985; Nascimento et al., 1994; Reves et al., 2000). A dose utilizada (6 mg.Kg^{-1}) foi similar à utilizada por Wouters et al. (1993) (7 mg.Kg^{-1}). A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano na concentração expiratória de 1,7 CAM durante a fase de preparação cirúrgica e, reduzida para 1,0 CAM durante a fase de manutenção, assim permanecendo até o final do experimento. Tal redução se fez necessária para evitar que houvesse alterações importantes nos parâmetros hemodinâmicos, uma vez que,

nessa fase, havia diminuição do estímulo doloroso. A CAM do isoflurano no cão é 1,39% (Kazama & Ikeda, 1988).

Nas doses utilizadas neste experimento, o brometo de rocurônio não provoca alterações hemodinâmicas significativas (Roberston & Hull, 1994), não tendo assim interferido nas variáveis estudadas.

Quanto ao modelo de isquemia renal utilizado neste experimento, foi desenvolvido por Módolo et al. (2000). A realização da nefrectomia unilateral neste modelo experimental de falência renal pós-isquemia foi consenquente à observação de dados da literatura que mostram que esta conduta determina menor lesão isquêmica e recuperação mais rápida da função renal. Para estudar a função renal neste modelo experimental, era necessário que ele fosse não oligúrico, e a nefrectomia unilateral induz insuficiência renal aguda não-oligúrica.

Vários estudos mostraram que, em ratos previamente nefrectomizados, instalava-se insuficiência renal aguda não-oligúrica e que a forma oligúrica ocorria nos ratos nos quais se preservava o rim contralateral (Cronin et al., 1978; Fernandez-Repollet & Finn, 1982; Fried et al., 1984; Honda & Hishida, 1993; Kato & Hishida, 2001). Estes autores também demonstraram recuperação mais precoce da função do órgão e menor lesão tubular nos animais uninefrectomizados.

Alguns autores (Kon et al., 1989; Collins et al., 1991; Lüscher et al., 1991) observaram que a nefrectomia unilateral resulta em liberação do peptídeo natriurético atrial e diminui a concentração do tromboxano A₂ e, portanto, a vasoconstrição que se instala é de menor intensidade, facilitando o aparecimento da diurese e, como conseqüência, o estudo da função renal nestes rins isquêmicos.

A hipovolemia associada foi causada pela retirada de 20 ml.kg⁻¹ de sangue do animal, equivalentes a aproximadamente 29% de seu volume sanguíneo estimado,

calculado como 7% do peso corporal do animal (Perel et al., 1987; Szold et al., 1989).

5.1.2 Hidratação

Os animais dos dois grupos foram hidratados, via endovenosa, com solução de Ringer com lactado na velocidade de infusão $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, durante os primeiros 30 minutos e, ao iniciar-se o período de estabilização hemodinâmica, com velocidade diminuída para $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Esta hidratação foi feita com o objetivo de minimizar alterações hemodinâmicas decorrentes da ventilação com pressão positiva, otimizar volemia, caso algum cão estivesse desidratado e garantir adequado débito urinário, para o estudo da função renal.

Os cães utilizados neste experimento foram bem hidratados. As alterações do volume extracelular são detectadas no organismo através de receptores de volume localizados nas grandes veias e átrios, receptores de pressão localizados na aorta e seios carotídeos e receptores de pressão localizados no aparelho justaglomerular (Aires, 1999).

5.1.3 Ventilação

Os animais foram ventilados com pressão positiva intermitente, ciclada a volume, com frequência respiratória de 12 a 16 movimentos por minuto e volume de 20 ml.kg^{-1} , tendo como meta, manter a $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ em torno de 35 e 45 mmHg.

A ventilação com pressão positiva pode reduzir a pré-carga com subsequente diminuição do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo renal e da pressão de perfusão renal. A expansão volêmica utilizada neste experimento tende a minimizar estas alterações.

Durante a ventilação, utilizou-se a mistura de ar comprimido ($1,2 \text{ l.min}^{-1}$) e oxigênio ($0,8 \text{ l.min}^{-1}$), com fluxo total de 2 l.min^{-1} , com finalidade de se obter fração inspirada de oxigênio em torno de 45%, para que houvesse oxigenação adequada, sem risco de hipóxia ou hiperóxia. Assim, a oximetria de pulso, manteve-se sempre em valores adequados (99% a 100%) (Tabela 2, Figura 2).

5.1.4 Temperatura

A temperatura normal para o cão é $38,5$ a $39 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (Massone 1999, Feigl & D'Alecy, 1972). Neste experimento a temperatura manteve-se em valores pouco abaixo dos valores normais para cão (Tabela 5 Figura 5). A hipotermia é observada com frequência durante o ato anestésico, sendo resultado da combinação da diminuição dos mecanismos termorreguladores com a exposição ao ambiente frio da sala cirúrgica (Sessler, 2000). A dexmedetomidina, em ambientes de baixa temperatura, pode levar a hipotermia. Isto ocorre pela diminuição do limiar de vasoconstrição e causa tremores em resposta à diminuição da temperatura corporal. Neste experimento foi utilizado o sistema de aquecimento de fluidos Hotline, A sala cirúrgica foi mantida aquecida por aparelho de ar condicionado. Um fator contribuinte para a diminuição da temperatura, observada neste experimento, foi a impossibilidade de utilização do sistema de aquecimento externo por insuflação de ar quente, conhecida como manta térmica. O que impossibilitou tal técnica foi a exposição do rim esquerdo, que fazia parte do método de isquemia e reperfusão.

5.2 Dos Resultados

5.2.1 Atributos Hemodinâmicos

São descritas várias alterações cardiovasculares com o uso da dexmedetomidina.

Os α_2 -agonistas adrenérgicos medeiam seus efeitos cardiovasculares através da ativação de receptores no sistema nervoso central e periférico (Gertler et al., 2001; Paris & Tonner, 2005). A estrutura destes α_2 -adrenoceptores é similar à maioria dos outros receptores neuronais (Maze & Tranquilli, 1991). Cada receptor é composto por cadeia polipeptídica que atravessa a membrana celular. A porção intermembranosa hidrofóbica de cada receptor adrenérgico é similar em sua estrutura primária, de modo que esta porção hidrofóbica é provavelmente o sitio no qual a norepinefrina é reconhecida (Hayashi & Maze, 1993).

Os α_2 -adrenoceptores podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de norepinefrina e ATP, apresentando mecanismo de retroalimentação negativo, inibindo desta maneira, a liberação de norepinefrina, quando ativados (Drew & Whiting, 1979; Maze & Tranquilli, 1991; Hayashi & Maze, 1993). Os receptores pós-sinápticos situam-se na musculatura lisa vascular, promovendo, quando ativados, vasoconstrição (Docherty, 1998, Gertler et al., 2001).

Os receptores α_2 -adrenérgicos são classificados conforme sua ação farmacológica em α_2A , α_2B , e α_2C , e conforme a localização cromossômica do gene que os codifica em α_2C10 , α_2C2 , α_2C4 , o que corresponde, respectivamente, aos α_2A , α_2B e α_2C (Bylund, 1995; Saunders & Limbird LE, 1999; Paris & Tonner, 2005).

Os receptores α_2 pré-sinápticos são principalmente os α_2A , embora possam estar presentes também os α_2C (Docherty, 1998). Eles inibem a liberação de

norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas e neurônios noradrenérgicos no sistema nervoso central (Saunders & Limbird, 1999). Todos os subtipos de receptores podem ser identificados no músculo liso dos vasos e promovem vasoconstrição, sendo que os α_2C estão localizados principalmente nas veias (Docherty, 1998). A ativação dos adrenoceptores α_2A causa, entre outros efeitos, sedação, hipotensão, analgesia, ao passo que a ativação dos adrenoceptores α_2C na musculatura lisa vascular causa vasoconstrição, e conseqüente hipertensão, opondo ao efeito hipotensor dos α_2A . Porém os α_2 -agonistas conhecidos e utilizados, inclusive a dexmedetomidina, não são subtipos seletivos, e conseqüentemente as ações farmacológicas resultam da interação dos três subtipos (Ihalainen & Tanila, 2004; Paris & Tonner, 2005).

A dexmedetomidina liga-se também aos receptores imidazólicos. Estes receptores são classificados em I_1 , localizados no cérebro e I_2 , localizados no fígado, cérebro, pâncreas e rins. A ativação dos receptores I_1 promove alterações na pressão arterial (Kamisaki et al., 1990; Khan et al., 1999). Mest et al. (1995) utilizando um α_2 -agonista seletivo para o receptor I_1 , monoxidine, em cobaias, observaram aumento ao limiar para arritmias cardíacas, sugerindo que a ativação do receptor I_1 promove ação antiarrítmica (Mest et al., 1995). É provável, então, que certas alterações provocadas pelos fármacos α_2 -agonistas sejam mediadas pelos receptores imidazólicos (Khan et al., 1999).

5.2.1.1 Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca foi significativamente menor no grupo Dex em M3 em relação ao grupo Placebo. Dentro de cada grupo, observamos que seus valores

aumentaram significativamente a partir de M3 no grupo Placebo e a partir de M4 no grupo Dex (Tabela 6, Figura 6).

A frequência cardíaca normal, no cão, situa-se entre 60 e 120 batimentos por minuto (Massone, 1999). Os animais apresentaram-se dentro destes limites em M1, momento controle, porém aumentou de forma significativa a partir de M3 no grupo placebo e a partir de M4 no grupo Dex.

O propofol, na dose utilizada neste experimento, promove efeito mínimo sobre a frequência cardíaca (Twersky, 1993; Reves et al., 2000).

O fentanil tende a reduzir frequência cardíaca, por causa do aumento do tônus parassimpático determinado pela droga (Laubie et al., 1977; Reitan et al. 1978). Castiglia et al. (1997) observaram queda na frequência cardíaca quando utilizaram fentanil ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) associado a propofol na indução anestésica.

O experimento de isquemia renal realizado por Módolo et al. (2000) não mostrou aumento significativo na frequência cardíaca, após episódio isquêmico. Este fato indica que provavelmente a isquemia renal à qual foram submetidos os cães neste experimento não interferiu na frequência cardíaca.

Neste experimento, dexmedetomidina diminuiu a frequência cardíaca de forma significativa em M2. Dexmedetomidina parece não ter quaisquer efeitos diretos sobre o coração (Housmans, 1990). Em voluntários saudáveis, dexmedetomidina diminuiu em até 90% os níveis de catecolaminas circulantes (Scheinin et al, 1992; Kauppila et al., 1991) podendo ser esta a justificativa para a diminuição da frequência cardíaca observada neste experimento. Administração de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ dexmedetomidina, *em bolus*, resulta em diminuição da frequência cardíaca, especialmente em voluntários jovens e saudáveis (Bloor et al., 1992).

Scheinin et al. (1998) em estudo realizado com em 14 voluntários do sexo masculino, entre 20 e 28 anos que receberam $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de dexmedetomidina intramuscular relataram queda da frequência cardíaca em torno de 7 a 13%. Tais resultados foram demonstrados em outros estudos (Flacke et al., 1990; Schmeling et al., 1991; Bloor et al., 1992; Talke et al., 1995; Villela et al., 2005; Bitencourt, 2006).

A diminuição significativa da frequência cardíaca observada em M2 do grupo Dex em relação ao grupo Placebo não foi vista nos momentos subsequentes, pelo contrário, houve aumento da frequência cardíaca por possível resposta cronotrópica à hipovolemia provocada que provavelmente induziu a liberação de catecolaminas.

5.2.1.2 Pressão Arterial Média

A pressão arterial média não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o experimento. Dentro de cada grupo, seus valores aumentaram significativamente no M2 em relação ao M1 em ambos os grupos estudados (Tabela 7, Figura 7).

O propofol é importante depressor do aparelho cardiovascular, é mais depressor que o tiopental (Grounds et al., 1986). Dependendo da dose de indução, o propofol reduz a pressão arterial média em torno de 15 a 30%. Esta depressão é mais acentuada quando são associados opióides, principalmente em doentes idosos e hipovolêmicos (White, 1988; Sellgren et al., 1995). A provável causa da hipotensão é a redução do débito cardíaco, causado pela depressão miocárdica, e o aumento da capacitância venosa, por redução da resistência vascular sistêmica (Claeys et al., 1988). Tanto a depressão miocárdica quanto a redução da resistência vascular sistêmica são dose dependentes (Pagel & Warltier, 1993). Quando propofol é utilizado em dose única na indução, seus níveis plasmáticos caem rapidamente pela

distribuição e eliminação do fármaco (Reves, 2000). A recuperação da hipotensão ocorre com a diminuição da concentração plasmática do propofol. Houve um intervalo de 60 minutos entre a injeção de propofol na indução, e o início do primeiro momento de estudo, sendo então pouco provável que essa droga tenha interferido de forma significativa na pressão arterial.

O fentanil tende a reduzir a pressão arterial quando associado ao propofol na indução anestésica. Esse efeito foi bem descrito por Smith et al. (1996), que induziram anestesia com propofol e fentanil e obtiveram queda significativa da pressão arterial média, retornando, porém, aos valores do pré-anestésico após incisão da pele. Castiglia et al. (1997), utilizando macrodoses de fentanil em cães, observaram queda significativa da pressão arterial média. Porém quando utilizada em cães em pequenas doses, 5 a 20 μkg^{-1} , o fentanil não determina alterações cardiovasculares importantes (Ostheimer et al., 1975; Braz et al., 1978). A dose utilizada neste experimento produz pouca alteração sobre a pressão arterial média. Segundo Flacke et al. (1985), pacientes que receberam fentanil na indução anestésica (7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) não apresentaram alterações significativas na pressão arterial média em relação ao grupo controle.

A ação da dexmedetomidina no sistema cardiovascular pode ser periférica e central. Pela ativação dos α_2 -adrenoceptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, ocorre inibição da exocitose da norepinefrina, que explica, de certo modo, a hipotensão arterial causada pela ativação destes receptores (de Jonge et al., 1981). A estimulação dos receptores α_2 do centro vasomotor, no sistema nervoso central, provoca diminuição progressiva das catecolaminas circulantes, potencializando, com isto, o tônus parassimpático e, conseqüentemente, causando diminuição da pressão arterial (Ruffolo, 1985; Kubo et al., 1981). Por

consequente, a estimulação dos α_2 -adrenoceptores pós-sinápticos, no endotélio, provoca vasoconstrição, sendo esta a razão pela qual ocorre hipertensão arterial transitória quando se inicia infusão venosa de dexmedetomidina, opondo-se desta maneira, à ação vasodilatadora da droga, causada por efeitos centrais. Esta labilidade tensional se observa na fase inicial de utilização da infusão contínua, em que se preconiza dose de ataque maior durante curto período de tempo, para que se obtenha concentração desejada no sítio efetor. O efeito hipotensor é causado provavelmente pela ação simpaticolítica do SNC. Por outro lado, o efeito hipertensor decorre, principalmente, pela ação do fármaco sobre receptores α_2 pós sinápticos e também sobre receptores α_1 , embora a dexmedetomidina apresente alta seletividade (Talke et al., 2000; Gertler et al. 2001).

Bloor et al. (1992) observaram resposta bifásica sobre a pressão arterial com uma dose endovenosa em *bolus*. Dose de $1 \mu\text{.kg}^{-1}$ em *bolus* resulta em um aumento passageiro da pressão arterial e queda da frequência cardíaca reflexa. O aumento da pressão arterial iniciou-se um minuto após o *bolus* e foi atribuído aos efeitos excitatórios diretos sobre os α_2 - adrenoceptores no músculo liso vascular. Depois deste aumento inicial da pressão arterial ocorreu a sua diminuição, provavelmente causada por inibição do sistema nervoso simpático, que anulou os efeitos diretos da dexmedetomidina sobre a o músculo liso vascular. Schmeling et al. (1991) observaram que a injeção de dexmedetomidina nas doses crescentes de 1,25, 2,5 e $5,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em cães acordados, produziu alteração bifásica da pressão arterial média, havendo aumento inicial significativo e, após 60 minutos, uma pequena redução. Em estudo feito com cães acordados que receberam doses de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$, Kuusela et al. (2000) relataram comportamento semelhante da pressão arterial média, havendo aumento inicial significativo com posterior redução de

pequena intensidade. Scheinin et al. (1998) utilizando dexmedetomidina intramuscular em voluntários saudáveis na dose $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ não demonstraram esta resposta bifásica da pressão arterial, tendo sido observado apenas diminuição da pressão arterial de até 13%.

Em seres humanos, concentrações plasmáticas altas (acima de $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$) tendem a elevar a pressão arterial média enquanto que concentrações plasmáticas baixas de dexmedetomidina ($0,7$ a $1,2 \text{ ng.ml}^{-1}$) tendem a reduzi-las (Kallio et al., 1989; Bloor et al., 1992; Ebert et al., 2000).

Neste experimento não foi observado aumento da pressão arterial média estatisticamente significativa do grupo Dex em relação ao grupo Placebo, provavelmente porque a dose inicial foi administrada em 10 minutos. A não utilização em *bolus* da dexmedetomidina tem sido defendida por alguns autores, pois a sua resposta hipertensiva pode surgir devido a sua ligação ao receptor α_2 pós-sináptico (Link et al., 1996). Também não houve diminuição da pressão arterial média no grupo Dex em relação ao grupo Placebo. Este resultado difere de vários relatos da literatura, porém em estudos experimentais nos quais a dexmedetomidina promoveu alterações importantes da pressão arterial média, os autores utilizavam doses bem acima das utilizadas na prática clínica e neste experimento. Ou, no caso de doses semelhantes às empregadas, os animais estavam acordados. A hidratação vigorosa e a técnica anestésica empregada que diminuíram as catecolaminas previamente à infusão de dexmedetomidina podem explicar a não diminuição da pressão arterial descrita pela literatura após uso de dexmedetomidina. Villela et al. (2005) realizaram um estudo semelhante, mas sem submeter os cães à hipovolemia e à isquemia renal, e descreveram resultados semelhantes com relação à pressão arterial média. Bitencourt (2006) estudou cães submetidos à isquemia renal e que receberam

injeção de dexmedetomidina na dose de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em 1 hora, precedido da mesma dose em *bolus*, e também não observou alteração da pressão arterial média.

5.2.1.3 Pressão Média de Átrio Direita, Pressão Média de Artéria Pulmonar e Pressão de Artéria Pulmonar Ocluída

A dexmedetomidina não promoveu, neste experimento, alterações na pressão atrial direita entre os grupos. Dentro de cada grupo, no grupo Dex seus valores foram significativamente maiores em M2, porém retornando a valores semelhantes a M1 nos momentos seguintes (Figura 8, Tabela 8).

A pressão média da artéria pulmonar não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, seus valores diminuíram significativamente a partir de M3 tanto no grupo Placebo quanto no grupo Dex (Tabela 9, Figura 9).

A pressão arterial pulmonar ocluída não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro dos grupos, observamos no grupo Placebo que seus valores foram significativamente menores em M5, enquanto no grupo Dex os valores diminuíram de forma significativa a partir de M3 (Figura 10, Tabela 10)

Ebert et al. (2000) descreveram que baixas concentrações plasmáticas de dexmedetomidina não produziram alterações nas pressões de artéria pulmonar, atrial direita e de artéria pulmonar ocluída. Entretanto, concentrações plasmáticas em torno de $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$ promoveram aumentos significantes nestas pressões.

5.2.1.4 Índice Cardíaco

O índice cardíaco não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve aumento significativo de seus valores em M2 em

ambos os grupos, retornando aos valores de M1 a partir de M3 no grupo Placebo (Figura 11, Tabela 11).

A dexmedetomidina possui ação sobre pré-carga, pós-carga e frequência cardíaca, podendo assim interferir no índice cardíaco.

Bloor et al., (1989) administrando dexmedetomidina via intravenosa durante 2 minutos na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$, observaram diminuição do débito cardíaco, causada principalmente pelo aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da frequência cardíaca. Estas alterações foram atenuadas com utilização de nifedipina.

Schmeling et al. (1991) relataram diminuição de débito cardíaco dose dependente em cães que receberam dexmedetomidina via intravenosa em doses progressivas (1,25, 2,5 e $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$). Prinzen et al. (1996) observaram diminuição de débito cardíaco em cães que receberam dose $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ via intravenosa.

Ebert et al. (2000) descreveram diminuição do índice cardíaco em voluntários saudáveis que receberam dexmedetomidina. Esse fato ocorreu, segundo os autores, por elevação na resistência vascular sistêmica e redução na frequência cardíaca.

Villela et al. (2005) observaram pouca alteração do índice cardíaco em cães que receberam dexmedetomidina.

Housman (1990) e Flacke et al. (1992) não observaram ação intrínseca de dexmedetomidina sobre a contratilidade miocárdica que justificasse a diminuição do débito cardíaco observada com administração de doses altas de dexmedetomidina.

A injeção intracoronária de um α_2 -agonista provocou aumento da resistência vascular coronariana de 32% e diminuição do fluxo coronariano de 43% (Deussen et al., 1985). Outros estudos em animais e humanos demonstraram que a ativação de α_2 -adrenorreceptor pós-sináptico induz a constrição coronariana (Indolfi et al., 1992; Flacke et al., 1993; Baumgart et al., 1999; Jones et al., 1993). Esta constrição

coronariana pode ser um dos mecanismos associados à diminuição do débito cardíaco após injeção intravenosa de doses elevadas de dexmedetomidina (Flacke et al., 1990).

Snapir et al. (2006) estudaram 12 homens jovens e saudáveis que receberam dexmedetomidina via intravenosa e em doses progressivas, obtendo concentrações plasmáticas baixas ($0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$) e altas ($5,0 \text{ ng.ml}^{-1}$). A dexmedetomidina em doses elevadas promoveu queda do débito cardíaco, com aumento da resistência vascular sistêmica, porém não houve diminuição importante do fluxo sanguíneo miocárdico.

Neste experimento na dose utilizada a dexmedetomidina não promoveu alteração no índice cardíaco quando comparado ao grupo placebo. As doses de dexmedetomidina utilizadas neste experimento não tenham sido suficientes para alterar o índice cardíaco. Entretanto, o índice cardíaco diminuiu significativamente em ambos os grupos a partir de M3, momento após a hipovolemia causada pela retirada de sangue.

As alterações promovidas pela dexmedetomidina são doses-dependentes. A utilização de baixas doses, mantendo concentrações plasmáticas abaixo de $0,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, promove sedação e analgesia, diminuição da concentração plasmática de norepinefrina, da frequência cardíaca e da pressão arterial média, sem contudo provocar alterações importantes nos parâmetros hemodinâmicos (Aho et al., 1992; Aantaa et al., 1997; Talke et al., 2000; Snapir et al., 2006). Quando se emprega doses elevadas, produzindo concentrações plasmáticas acima de $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$, ocorre predomínio dos efeitos decorrentes da ativação dos receptores α_2 -agonistas periféricos, promovendo constrição arterial e venosa, aumentando a pós-carga, a resistência vascular sistêmica, exacerbando as alterações hemodinâmicas.

5.2.1.5 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

O índice de resistência vascular sistêmica não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve um aumento significativo dos valores a partir do M3 em ambos os grupos. No grupo placebo este aumento persistiu nos momentos subseqüentes (Tabela 12, Figura 12).

Bloor et al. (1989), em estudo realizado em cães anestesiados relataram aumento significativo da resistência vascular sistêmica após injeção de dexmedetomidina na dose de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ em velocidade de injeção de 2 minutos. Após a injeção de nifedipina a resistência vascular sistêmica voltou ao valor basal.

Flacke et al. (1990) relataram aumento progressivo da resistência vascular sistêmica, após injeções de doses progressivamente mais elevadas de dexmedetomidina (entre 1 a $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), independentemente se as doses foram introduzidas em injeção única ou contínua, em cães cujo sistema nervoso havia sido bloqueado. Essas alterações foram revertidas após injeção de atipemazol, um antagonista α_2 -adrenérgico. Em estudo posterior, Flacke et al. (1993) observaram aumento progressivo do índice de resistência vascular sistêmica em cães anestesiados, com sistema nervoso autônomo intacto, e que receberam dexmedetomidina em doses progressivas via intravenosa com duração de 2 minutos (0,25; 0,5; 1,0; 2,0 e $4,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), sendo o intervalo entre as doses foi de vinte minutos. Houve retorno aos valores basais 20 minutos após a primeira dose de $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Nos animais que receberam atipemazol houve reversão destas alterações.

Schmeling et al. (1991) relataram aumento progressivo da resistência vascular sistêmica em cães conscientes que receberam doses progressivas de dexmedetomidina por via intravenosa (1,25, 2,5 e $5,0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Ebert et al. (2000) observaram aumento da resistência vascular sistêmica com concentração plasmática de dexmedetomidina a partir de $1,9 \text{ ng.ml}^{-1}$ em voluntários saudáveis que receberam dexmedetomidina via intravenosa para produzir concentrações plasmáticas progressivas ($0,5, 0,8, 1,2, 2,0, 3,2, 5,0, 8,0 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$).

Villela e al. (2005) não visualizaram aumento significativo do índice de resistência vascular sistêmica em cães anestesiados com isoflurano e que receberam dexmedetomidina intravenosa na dose de $1 \text{ } \mu\text{.kg}^{-1}$ e $2 \text{ } \mu\text{.kg}^{-1}$ em 1 hora, precedido da mesma dose em injeção venosa de 10 minutos.

Snapir et al. (2006) observaram comportamento bifásico do índice de resistência vascular sistêmica em voluntários jovens. Em concentrações plasmáticas baixas ($0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$), ocorreu queda da resistência vascular sistêmica. Quando a concentração plasmática foi elevada, ocorreu aumento do índice de resistência vascular sistêmica.

Embora seja observada diminuição da pressão arterial média com o uso de dexmedetomidina por sua ação sobre receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, há, paradoxalmente, aumento da resistência vascular sistêmica após utilização de doses elevadas dessa droga, podendo produzir aumento da pressão arterial. Este aumento é decorrente de sua ação sobre a α_2 -adrenoceptores localizados nos vasos, produzindo influxo de cálcio extracelular e vasoconstrição (Drew & Writing, 1979; Van Zweiten & Timmermans, 1983; Villela et al., 2005; Snapir et al., 2006).

É provável que a dose de dexmedetomidina utilizada neste experimento não tenha sido suficiente para aumentar a resistência vascular sistêmica de forma significativa, ou a associação do isoflurano tenha impedido essa alteração.

5.2.2 Atributos Renais

5.2.2.1 Débito Urinário, Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio, Depuração de Creatinina, Fração de Filtração, Resistência Vascular Renal, Fluxo Sanguíneo Renal

O débito urinário não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição estatisticamente significativa dos valores em M3, após o período de isquemia renal, em ambos os grupos (Tabela 13, Figura 13).

A depuração de para-aminohipurato de sódio, que traduz o fluxo plasmático renal, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro dos grupos, houve diminuição estatisticamente significativa dos seus valores a partir de M3 no grupo Dex (Tabela 14, Figura 14).

A depuração de creatinina, que reflete o ritmo de filtração glomerular, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo houve diminuição estatisticamente significativa dos valores em M3, em ambos os grupos (Tabela 15, Figura 15).

A fração de filtração foi significativamente menor no grupo Placebo em relação ao grupo Dex em M4. Dentro de cada grupo não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos (Tabela 18 e Figura 18).

A resistência vascular renal não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No grupo Dex houve aumento significativo dos valores em M3, momento posterior à isquemia renal. No grupo Placebo não houve diferença estatisticamente significativa em cada momento (Tabela 16, Figura 16).

O fluxo sanguíneo renal não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro dos grupos, houve diminuição estatisticamente significativa dos seus valores em M3 no grupo Placebo (Tabela 17, Figura 17).

No rim, mediadores neurais, humorais ou fatores físicos intra-renais controlam estas variáveis renais (McDougal, 1988, Brady et al., 2000).

A taxa de excreção de várias substâncias na urina representa o balanço entre três processos: filtração glomerular, reabsorção de substâncias dos túbulos renais para o sangue e a secreção de substâncias do sangue para os túbulos renais. A formação da urina começa com a filtração glomerular de grandes quantidades de líquidos através dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. Esses capilares são relativamente impermeáveis às proteínas, assim o filtrado glomerular é praticamente livre de proteínas e também desprovido de células sanguíneas.

A taxa de filtração glomerular é determinada pelo equilíbrio das forças hidrostática e osmótica da membrana capilar e pelo coeficiente de filtração que é o produto da área de superfície com a permeabilidade dos capilares. Aumento da pressão hidrostática na cápsula de Bowman ou da pressão coloidosmótica capilar diminuem a taxa de filtração glomerular, enquanto que a elevação da pressão hidrostática glomerular aumenta. Um sistema de auto-regulação mantém relativamente constante o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular. Alterações da pressão arterial média em um intervalo de 75 a 160 mmHg normalmente têm pouco efeito sobre o fluxo sanguíneo renal e o ritmo de filtração glomerular. (Guyton & Hall, 2006).

A circulação renal depende das mudanças resultantes do relaxamento ou constrição do músculo liso vascular. Estas alterações do fluxo sanguíneo renal são mediadas por fatores intra-renais e neuro-humorais (Maddox & Brenner, 2000).

O fluxo sanguíneo renal é determinado pelo gradiente de pressão através da vasculatura renal, ou seja, a diferença entre pressão hidrostática da artéria e veias renais. A pressão na artéria renal é igual à pressão arterial sistêmica, ao passo que a pressão na veia renal situa-se em torno de 3 a 4 mmHg. Nos outros leitos vasculares renais, a resistência vascular renal é determinada pelas resistências individuais dos segmentos vasculares. São determinantes do valor final da resistência vascular renal: as artérias interlobulares e arteríolas aferente e eferente (Guyton & Hall, 2006).

Normalmente, a homeostase renal é mantida por meio do balanço adequado entre as ações vasoconstritoras e vasodilatadoras das diversas substâncias e diversos fatores produzidos sistemicamente ou liberados localmente. Entretanto, na isquemia, há quebra deste equilíbrio, com predomínio dos efeitos vasoconstritores, que se traduzem em elevação da resistência vascular renal, diminuição da filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e do volume urinário (Maddox e Brenner, 2000).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos agem sobre o rim (Gehr et al., 1986; Gellai & Edwards, 1988, Cabral, 1997), ativando os α_2 -adrenoceptores do sistema nervoso central (Cabral et al., 1998; Menegaz et al., 2001) ou ativando esses receptores encontrados no rim (Edward & Gellai, 1988).

No sistema nervoso central (SNC), a ativação de receptores α_2 -adrenérgicos localizados no núcleo para-ventricular hipotalâmico aumentou o débito urinário em ratos, o que pode ser resultado, pelo menos em parte, de inibição central da secreção de hormônio antidiurético (Cabral et al., 1998). Menegaz et al. (2001)

demonstraram o papel de receptores α_2 -adrenérgicos localizados na região rostral da medula ventrolateral na produção de diurese.

Nos rins, estão presentes tanto os receptores α_1 quanto os α_2 -adrenérgicos. Os receptores α_1 -adrenérgicos estão localizados nas terminações e são ativados por estimulação do sistema nervoso autônomo (Salomonsson et al., 2000; DiBona, 2000). A ativação de receptores α_1 -adrenérgicos produz vasoconstrição renal e aumento da absorção tubular de sódio e água, levando a diminuição do débito urinário (Dibona & Kopp, 1997; Osborn et al., 1983). Os receptores α_2 -adrenérgicos apresentam localização extra-juncional e talvez sejam ativados por catecolaminas circulantes e não por estimulação nervosa (Pettinger et al., 1987; Smyth et al., 1985; Gellai & Edwards, 1988). Esses receptores extra-juncionais agem no sistema de AMPc, agonistas α_2 -adrenérgicos inibem o acúmulo deste AMPc (Dibona & Kopp, 1997).

Os receptores α_2 -adrenérgicos foram identificados em vários segmentos renais de diversas espécies, inclusive no cão e homem (Michel et al., 1989; Callianos & Muntz, 1990; Stanko et al., 1990; Clarke & Garg, 1993; Evans & Haynes, 1994).

A ativação dos α_2 -adrenoceptores pelos seus agonistas produz aumento da diurese (Gehr et al., 1986; Gellai & Edwards, 1988; Gellai & Ruffolo, 1987; Hamaya et al., 1994; Evans et al., 1997; Menegaz et al., 2001; Cabral et al., 1998; Frumento et al., 2006). O mecanismo provável deste aumento está relacionado a um bloqueio da ação tubular do hormônio antidiurético. Estudos realizados por micropunção visualizaram que os efeitos produzidos pelos α_2 -agonistas vão além do túbulo distal, sugerindo fortemente papel destes agonistas na modulação da ação do hormônio antidiurético no túbulo coletor (Barr et al., 1979; Stanton et al., 1987). Krothapalli et

al. (1983) estudando ductos coletores perfundidos de rins de coelhos foram os primeiros a demonstrar que a estimulação de α_2 -adrenoceptores inibem a resposta hidrosmótica do hormônio antidiurético. Em um estudo posterior foi relatado que o efeito inibitório era antagonizado pelo antagonista α_2 -adrenérgico yombina, o que não ocorreu utilizando prazosin, um antagonista α_1 -adrenérgico (Krothapalli et al., 1984).

Stanton et al. (1987) relataram aumento da diurese e excreção de sódio em ratos anestesiados que receberam B-HT 933, um α_2 -agonista, atribuindo-o a efeito direto da droga sobre o rim, já que não foi observado aumento no ritmo de filtração glomerular ou na pressão arterial média.

As bases bioquímicas para ação tubular dos α_2 -agonistas foram estabelecidas por vários estudos (Schmitz et al., 1981; Chabarbès et al., 1984; Uemura et al., 1985; Edwards & Gellai, 1988) que mostraram claramente que quando estimulados, os α_2 -adrenoceptores inibem o aumento do AMPc induzido pelo hormônio antidiurético (Chabardès et al., 1984; Uemura et al., 1985). Esta inibição é mediada por uma proteína G regulatória, e é abolida pela ação da toxina pertussis. Os efeitos extra-renais dos agonistas α_2 -adrenérgicos dificultam a comprovação *in vivo* do que foi exposto acima.

As ações dos α_2 -agonistas *in vivo* por serem bastante complexas, e podem envolver o sistema nervoso central na diminuição do hormônio antidiurético e da atividade do sistema nervoso simpático (Pettinger et al., 1987). Receptores pré-sinápticos quando ativados, podem diminuir a liberação de norepinefrina com consequente diminuição da reabsorção de água e sódio em tubos coletores renais. Kline & Mercer (1990) observaram a resposta diurética do α_2 -agonista B-HT 933 em rins de ratos com inervação intacta e rins previamente desnervados, na presença

de concentrações plasmáticas fixas de hormônio antidiurético. Houve aumento do débito urinário no grupo com inervação intacta, mas não no grupo desenerado. Esse estudo sugeriu que a ativação de receptores α_2 -adrenérgicos centrais e periféricos está envolvida na produção de diurese em rins inervados, alterando a reabsorção tubular de sódio.

Humpheys & Reid (1975) observaram aumento do débito urinário em cães que receberam clonidina. Entretanto, quando os cães foram hipofisectomizados e receberam infusão contínua de hormônio antidiurético, o aumento do débito urinário não foi observado. A alta dose de hormônio antidiurético utilizada pelos autores pode explicar este resultado.

Brooks et al. (1991) estudaram a função renal em cães, *in vitro* e *in vivo*, com a finalidade de avaliar a ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos sobre a atividade do hormônio antidiurético no túbulo coletor. *In vitro*, a adrenalina não inibiu o aumento do AMPc, provocado pelo hormônio antidiurético, no túbulo coletor de rins de cães, diferentemente dos resultados observados em rins de ratos. *In vivo*, esses autores não visualizaram aumentos do débito urinário com injeção de clonidina e noradrenalina, resultados semelhantes aos de Humpheys & Reid (1975), apesar de terem utilizado doses bem menores de hormônio antidiurético.

Junaid et al. (1999) observaram aumento da diurese em ratos que receberam clonidina na artéria renal, secundário à diminuição da expressão e da migração dos canais de água AQP2.

Os α_2 -agonistas causam alterações diferentes nas espécies. Brooks et al. (1991) estudaram a ação do AGN 190851, um agonista α_2 -adrenérgico que não atravessa a barreira hematoencefálica, sobre diurese de ratos, cães e macacos *in vivo* e a sua habilidade em inibir o aumento do AMPc, induzido pelo hormônio

antidiurético, no túbulo coletor de ratos e cães, *in vitro*. Houve aumento dose-dependente do débito urinário, da depuração de água livre, assim como diminuição na osmolalidade urinária nos ratos, sugerindo inibição da ação tubular do hormônio antidiurético. Nos cães, contudo, ocorreu aumento do débito urinário, sem, entretanto, haver alteração na depuração de água livre. Verificou-se, nesses animais, aumento da pressão arterial média após injeção da substância em estudo, o que fez com que os autores especulassem que as alterações hemodinâmicas fossem as responsáveis pelo aumento da diurese. Nos macacos, não aconteceu alteração no débito urinário, osmolalidade urinária ou depuração de água livre. No estudo *in vitro* confirmaram-se os resultados obtidos previamente por esse mesmo grupo. O agonista α_2 -adrenérgico bloqueou o aumento do AMPc no túbulo coletor, provocado pelo hormônio antidiurético, nos ratos, e não bloqueou nos cães.

Ainda, esses pesquisadores concluíram que o bloqueio da ação renal do hormônio antidiurético promovido pelos agonistas α_2 -adrenérgicos, ao menos o observado no túbulo coletor, é espécie-dependente, ocorrendo em ratos, mas não sendo observado em cães e macacos.

Villela et al. (2005), que estudaram cães anestesiados e que receberam dexmedetomidina em doses 1 e 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em 1 hora, precedidas da mesma dose em bolus, visualizaram aumento do débito urinário no grupo que recebeu 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ 45 minutos após a dose inicial do medicamento, havendo também diminuição do hormônio antidiurético. Porém não houve alteração na taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal.

Neste experimento a dexmedetomidina não foi capaz de reverter os efeitos da hipovolemia e da isquemia e reperfusão renais, tendo sido observada uma diminuição do débito urinário em M3, momento posterior desclampamento da

artéria renal esquerda. A liberação de catecolaminas, que causa diminuição da taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, e a isquemia e reperfusão renais foram causas desses resultados.

5.2.2.2 Osmolalidade Urinária, Depuração Osmolar e Depuração de Água Livre

A osmolalidade urinária foi significativamente menor em M2 no grupo Dex em relação ao grupo Placebo. Dentro de cada grupo, não houve diferença significativa entre os momentos (Tabela 19, Figura 19).

A depuração osmolar não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos seus valores em M3 no grupo Placebo. No Grupo Dex não houve diferença significativa entre os momentos (Tabela 20, Figura 20).

A depuração de água livre foi significativamente maior no grupo Dex em relação ao grupo Placebo, em M2. Dentro de cada grupo, no grupo Dex houve diminuição significativa dos seus valores em M3. (Tabela 21, Figura 21).

A taxa de excreção e reabsorção da água varia em várias partes do néfron. Ao longo do túbulo proximal 65% do sódio e água filtrada são absorvidos, a concentração de sódio no fluido tubular permanece constante até o final do túbulo proximal. A osmolalidade do fluido tubular proximal diminui ligeiramente em relação ao plasma. Na alça de Henle ocorre reabsorção de água no ramo descendente, ao passo que o ramo ascendente é impermeável à água, sendo nele reabsorvido apenas sódio. No túbulo distal e ducto coletor cerca de 20% da água é reabsorvida ao longo deste segmento, mediado pelo hormônio antidiurético (Guyton e Hall, 2006).

A identificação dos canais de água permitiu um melhor entendimento do transporte de água nas diversas membranas biológicas do organismo. Finkelstein (1987) identificou uma proteína nas células do túbulo contornado proximal que apresentava incomum insolubilidade a detergentes.

Há vários tipos de canal de água, também chamados de aquaporinas, estão localizados em várias partes do organismo. O AQP1 foi o primeiro canal de água a ser descrito, tendo sido encontrado em vários órgãos do trato gastrointestinal, no plexo coróide associado ao processo de secreção de líquido, no endotélio corneano, nos eritrócitos, no rim predominantemente na membrana plasmática basolateral do túbulo contornado proximal. A alta condutância do AQP1 indica reabsorção de água via transcelular no túbulo proximal. Quando se correlaciona o número de AQP1 por milímetro de comprimento de túbulo com a unidade de condutância, verifica-se que a AQP sozinha poderia ser responsável pela reabsorção de água no túbulo proximal.

O AQP2 parece estar localizado apenas no ducto coletor renal, predominantemente na membrana plasmática apical, além da membrana plasmática basolateral da porção intramedular do ducto coletor. Vários estudos têm evidenciado que o AQP2 é o único canal cuja função é regulada. Dois mecanismos fundamentais relacionados à permeabilidade do ducto coletor estão estabelecidos e ambos parecem que envolver tanto o AQP2 quanto o hormônio antidiurético.

Nielsen et al. (1995) realizaram estudo com microscopia imunoeletrônica de ducto coletor e túbulos perfundidos isoladamente nos quais a permeabilidade à água foi determinada durante diferentes fases de estimulação pelo hormônio antidiurético e a retirada desta. Resultados preliminares sugeriram que o hormônio antidiurético induz a mudança reversível na localização dos canais de água dos reservatórios intracelulares para a membrana apical, em paralelo com aumento na permeabilidade

à água (Brown et al., 1988). A liberação do AQP2 é estimulada pelo hormônio antidiurético.

O AQP3 foi descoberto na membrana basolateral das células principais do ducto coletor, posteriormente foi localizado nas células de revestimento dos ventrículos e superfície do cérebro, na membrana basolateral do ducto coletor, no pulmão, músculo esquelético, cólon, estômago e olho. O papel do AQP3 como transportador de uréia no ducto coletor medular ainda não é conhecido, sabe-se somente que o AQP3 parece ter um importante papel na saída de água e uréia na membrana basolateral das células principais do ducto coletor (You et al., 1993).

O AQP4 foi isolado inicialmente no cérebro, nas células de revestimentos dos ventrículos e espaço subaracnóide, aparentemente envolvido no processo de reabsorção do líquido. No rim o AQP4 foi localizado na medula renal, na membrana basolateral das células principais dos ductos coletores medulares. Terris et al. (1995) demonstraram que o AQP4 provavelmente desempenha um papel na saída de água.

Knepper et al. (1994) recentemente revisaram os receptores do hormônio antidiurético e seus sinalizadores. O mecanismo provável de ativação dos canais de água pelo dá-se por meio de sua ligação aos receptores V_2 . O hormônio antidiurético liga-se à proteína G acoplada ao receptor de hormônio antidiurético (V_{2r}) que ativa a adenil-ciclase a produzir AMPc servindo como segundo mensageiro (Morel, 1992). Os efeitos celulares do AMPc parecem estar relacionados à ativação da proteinoquinase A, com fosforilação de várias proteínas, possivelmente também, reguladoras, cujo resultado final resulta em aumento da permeabilidade à água.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos inibem a ação do hormônio antidiurético no túbulo coletor através da ligação à proteína G, que diminui a atividade da adenilciclase, reduzindo os níveis de AMPc (Edwards & Gellai, 1988).

Olsen (1976) demonstrou redução da osmolalidade urinária e aumento do débito urinário em cães que receberam injeção de clonidina na dose de 20 e 40 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, porém não observou redução da concentração urinária do hormônio antidiurético. Outros autores, porém, relataram diminuição da concentração plasmática do hormônio antidiurético após injeção de agonistas α_2 -adrenérgicos (Barker et al., 1971; Reid et al., 1979; Cabral et al., 1998; Villela et al., 2005; Talukder & Hikasa; 2009). Por ter meia-vida plasmática muito curta, a dosagem urinária do hormônio antidiurético não é um bom método para estimar a sua concentração plasmática.

Villela et al. (2005) estudaram cães que receberam injeção de dexmedetomidina na dose de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ e 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em 1 hora, precedidos da mesma dose em bolus, e relataram aumento do débito urinário, redução da osmolalidade urinária, e aumento da depuração de água livre, sem alteração na depuração osmolar, sugerindo, comprometimento na absorção de água pelo rim, confirmado pela redução na concentração plasmática do hormônio antidiurético

Talukder & Hikasa (2009) relataram aumento do débito urinário, redução da osmolalidade urinária em cães que receberam injeção intramuscular de medetomidina e xylazina, ambos agonistas α_2 -adrenérgicos. Os autores também observaram diminuição na dosagem plasmática do hormônio antidiurético, porém descreveram também aumento do peptídeo atrial natriurético, demonstrando que os agonistas α_2 -adrenérgicos têm a capacidade aumentar a liberação do peptídeo atrial natriurético, alterando o débito urinário.

Neste experimento, observamos diminuição da osmolalidade urinária em relação ao placebo em M2, porém não houve alteração da depuração de água livre e depuração osmolar. A diurese é o resultado das alterações hemodinâmica, neural,

hormonal e fatores locais do rim. A dexmedetomidina não foi capaz de reverter alterações causadas pela hipovolemia, isquemia e reperfusão renais a que foram submetidos os cães neste experimento.

5.2.2.3 Depuração de Sódio, Excreção Urinária de Sódio e Excreção Fracionária de Sódio

A depuração de sódio não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição dos valores em M3, em ambos os grupos (Tabela 22, Figura 22).

A excreção urinária de sódio não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, houve diminuição significativa dos seus valores em M3 (Tabela 23, Figura 23).

A excreção urinária de potássio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo. (Tabela 24, Figura 24).

Normalmente, existe no rim um balanço entre os sistemas que promovem vasoconstrição e retenção de sódio e os sistemas que promovem vasodilatação e excreção de sódio. Durante a isquemia, realizada neste experimento, predomina a ação vasoconstritora desses fatores, que são o sistema simpato-adrenal, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o hormônio antidiurético. Os efeitos observados são a diminuição do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular, do fluxo urinário e da excreção de sódio (Sladen e Landry, 2000)

A reabsorção de sódio, pelo túbulo renal, é responsável pelo maior gasto energético e, portanto, pelo maior consumo de oxigênio pelo rim (cerca de 80%). O túbulo renal é dividido em 12 segmentos, cada um com características morfológicas e funcionais próprias. No túbulo proximal, ocorre reabsorção isotônica de 80% de

sódio e água, glicose, bicarbonato, fosfato e aminoácidos. Nos túbulos distal e coletor ocorrem reabsorção de água, controlada pelo hormônio antidiurético, e de uréia e sódio e, em troca, secreção de potássio (Vianna, 1991).

As células do túbulo proximal têm como função providenciar e regular o transporte unidirecional de íons, água e macromoléculas entre o filtrado glomerular e o sangue. A polarização da membrana da célula epitelial possibilita o transporte vetorial através de suas bordas apical e basolateral, possuindo composição bioquímica, fisiológica e estrutural distintas. A borda apical é o compartimento externo (lúmen urinário), sendo composto de proteínas que possuem propriedades de reabsorção de água, eletrólitos e macromoléculas, enquanto que a face basolateral é o compartimento interno (compartimento sanguíneo), cujos componentes protéicos são envolvidos na manutenção do estado físico da célula e também no sinal de reconhecimento e transdução. O epitélio, do lado basolateral, possui mecanismo primário de transporte ativo, a bomba de sódio e potássio e a enzima ATPase. Esta distribuição polar da enzima ATPase na membrana basolateral é essencial para a eficiente e vetorial absorção de sódio. A bomba de sódio-potássio mantém a concentração de sódio celular baixa e a de potássio alta, conservando a diferença de potencial de membrana em torno de 60 Mv. A membrana apical possui mecanismo difusional ou de carreamento por mediador de transporte de sódio, além de outros íons e solutos, devido à concentração de sódio intratubular ser maior que a intracelular e seu movimento ser feito abaixo de seu gradiente eletroquímico. Então, a localização da bomba sódio e potássio ATPase, exclusivamente na membrana basolateral, e a localização dos mecanismos de transporte apical, fazem com que os segmentos na membrana dos néfrons transportem íons, solutos e água

vetorialmente (Molitoris et al., 1989; Molitoris, 1991 e 1992; Weinberg, 1991; Brady et al. 2000).

Devido a esta estrutura epitelial, dois processos de transporte transepitelial ocorrem: um através das células, ativo e com gasto de energia, e outro entre as células, passivo (Brady et al., 2000).

Quando os rins são submetidos à isquemia ocorre perda da superfície lipídica e da polaridade protéica. Estas alterações dependem do período isquêmico (Molitoris et al., 1985). Após cinco minutos de isquemia, o conteúdo de esfingomiélinina e colesterol diminui e aumenta o de fosfatidilcolina e fosfatidilinositol na membrana apical. Em dez minutos a atividade da enzima ATPase está presente na face apical da membrana. Há perdas das interdigitações da face basolateral e mudança no citoesqueleto de actina. Em 15 minutos, todo o túbulo proximal apresenta estas alterações e a célula tubular perde a sua polaridade (Molitoris, 1992). Portanto, há diminuição na eficácia da reabsorção de sódio, durante o período isquêmico. As lesões isquêmicas do rim contribuem usualmente ao aumento da excreção fracionária de sódio.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos podem intensificar a diurese por promover aumento da filtração glomerular, em resposta a alterações hemodinâmicas ou por inibir a concentração plasmática, ou bloquear a ação tubular, do hormônio antidiurético.

Olsen (1976) estudou cães que receberam clonidina, na dose de $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, e relatou aumento da excreção de sódio, entretanto, sem alterações hemodinâmicas ou da filtração glomerular.

Kover et al. (1989) não visualizaram alteração na excreção de sódio em cães que receberam clonidina na dose de $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ em 30 minutos. Não houve, em seu

experimento, alterações hemodinâmicas ou da filtração glomerular. Burton et al (1998) não encontraram alteração na excreção fracionária de sódio em cães que receberam medetomidina endovenosa

Villela et al. (2005) não relataram alteração na filtração glomerular e na excreção urinária de sódio. Houve sim, aumento da diurese com urina livre de soluto, evidenciando comprometimento de absorção de água.

Saleh et al. (2005) observando cães que receberam medetomidina endovenosa, nas doses de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ e $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$, relataram aumento da excreção fracionária de sódio, porém sem alteração no fluxo sanguíneo renal e ritmo de filtração glomerular.

Neste experimento, a dexmedetomidina, na dose utilizada não promoveu alterações na depuração, excreção urinária e fracionária de sódio.

5.2.2.4 Depuração de Potássio, Excreção Urinária de Potássio e Excreção Fracionária de Potássio

A depuração de potássio não apresentou diferença significativa entre os grupos (Tabela 25, Figura 25). Em ambos os grupos houve diminuição significativa dos valores de M3 em relação a M2, tanto na depuração de potássio quanto na excreção urinária de potássio.

A excreção urinária de potássio não apresentou diferença significativa entre os grupos. Em ambos os grupos houve uma diminuição significativa dos valores em M3, logo após o desclampeamento (Tabela 26, Figura 26).

A excreção fracionária de potássio não apresentou diferença significativa entre os grupos. No grupo Dex houve um aumento significativo dos valores em M4 em comparação com M1 (Tabela 27, Figura 27).

O equilíbrio de potássio no organismo depende da administração e excreção do mesmo. O potássio é eliminado, principalmente, pelos rins e a taxa de eliminação depende de existir ou não sobrecarga deste íon no organismo. Normalmente, o potássio é mais reabsorvido do que excretado, mas em condições de hiperpotassemia poderá ser excretado pelo túbulo renal (Furtado, 1986).

Humpheys et al. (1975) não encontraram diferença na depuração e excreção fracionária de potássio, em cães que receberam clonidina, na dose de $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Evans & Anderson (1995) estudaram os efeitos da infusão de rilmenidina e guanabenz, dois α_2 -agonistas, em cães com o sistema autonômico intacto, e não observaram alteração na depuração, excreção fracionária e urinária de potássio. O mesmo resultado foi descrito por Villela et al. (2005), que estudaram a função renal de cães que receberam dexmedetomidina nas doses de 1 e $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Talukder & Hikasa (2009) estudaram cães que receberam medetomidina e xylazina e não observaram diferença na quantidade total de potássio excretado em comparação com a solução salina. Por outro lado, a média da concentração plasmática aumentou significativamente em relação à linha de base.

5.2.3 Atributos Sanguíneos

5.2.3.1 Hematócrito, Sódio Plasmático, Potássio Plasmático, Osmolalidade Plasmática, Lactato e Concentração Plasmática do Hormônio Antidurético

O hematócrito não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo (Tabela 4, Figura 4).

O sódio plasmático não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo (Tabela 28, Figura 28).

O potássio plasmático não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo (Tabela 29, Figura 29).

A osmolalidade plasmática não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo (Tabela 30, Figura 30).

A dosagem de lactato não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, a dosagem lactato foi maior em M3 em relação a M1 (Tabela 31, Figura 31).

A dosagem de hormônio antidiurético não apresentou diferença significativa entre os grupos. Dentro de cada grupo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos no grupo Placebo, enquanto no grupo Dex houve uma diminuição significativa dos valores em M3 (Tabela 32, Figura 32).

O hormônio antidiurético, também conhecido como vasopressina, é sintetizado nos pericários dos neurônios magnocelulares no núcleo supra-óptico e núcleo paraventricular, decorrente da clivagem nos grânulos secretórios de proteínas maiores em hormônio antidiurético, neurofisina₂ e co-peptina (Birnbaumer, 1992). Também é sintetizado pelo coração (Hupf et al., 1999) e glândulas adrenais (Guillon et al., 1998). No coração, a tensão elevada da parede aumenta em várias vezes a síntese de hormônio antidiurético, sendo predominantemente vascular e perivascular, e pode contribuir para o comprometimento do relaxamento ventricular e vasoconstrição. O principal estímulo fisiológico para secreção deste hormônio é o aumento da osmolalidade plasmática, sendo que tanto a hipovolemia grave quanto a hipotensão grave promovem a liberação de hormônio antidiurético (Kovacs & Robertson, 1992)

As ações do hormônio antidiurético são mediadas pelas interações com dois principais receptores: V_1 e V_2 . Os receptores V_1 foram subclassificados em V_{1a} e V_{1b} . O receptor V_{1a} é mais disseminado, é encontrado no músculo liso vascular, córtex-adrenal, miométrio, bexiga, adipócitos, hepatócitos, plaquetas, rins e em várias partes do sistema nervoso central. A adenohipófise e o córtex adrenal possuem receptores V_{1b} , enquanto receptores V_2 localizam-se predominantemente nas principais células do sistema de ductos coletores renais. Embora originalmente definidos por critérios farmacológicos, os receptores V_{1a} (Morel et al., 1992), V_{1b} (Sugimoto et al., 1994) e V_2 (Birnbaumer et al., 1992; Lolait et al., 1992) foram clonados, e hoje os receptores de hormônio antidiurético são definidos pelas suas sequências primárias de aminoácidos. Esses receptores clonados são acoplados à proteína G. Manning et al. (1999) sintetizaram novos agonistas peptídicos do hormônio antidiurético hipotensores que não interagem com os receptores V_{1a} , V_{1b} , ou V_2 e que podem estimular um novo receptor vasodilatador de hormônio antidiurético.

Os efeitos orgânicos do hormônio antidiurético manifestam-se principalmente sobre o sistema cardiovascular e renal. O hormônio antidiurético promove vasoconstrição e aumento da resistência vascular sistêmica por ativação dos receptores V_{1a} (Vannhoutte et al., 1984; Holmes et al., 2001) e pulmonares (Evora et al., 1993), László et al. (1991) demonstraram ação do hormônio antidiurético na manutenção da pressão arterial em episódios de hipotensão grave e hipovolemia grave. Pacientes com insuficiência cardíaca podem ter aumento da resistência vascular sistêmica mediada pelo hormônio antidiurético, e a administração de um antagonista peptídico dos receptores V_1 melhora a função hemodinâmica destes pacientes (Thibonnier, 1988)

Os efeitos do hormônio antidiurético sobre o coração (redução do débito cardíaco e da frequência cardíaca) são, em grande parte, indiretos e resultam de vasoconstrição coronária, redução do fluxo sanguíneo coronário e alterações do tônus vagal e simpático (László et al., 1991).

Nos rins, a ação do hormônio antidiurético ocorre, principalmente, por sua ação sobre receptores V_2 . O efeito mais importante é sobre o túbulo coletor, onde aumenta a permeabilidade desse segmento do rim à água e uréia, em evento provavelmente secundário ao aumento do AMPc intracelular (Aires, 1999). O hormônio antidiurético também induz reposta contrátil nas células mesangiais glomerulares, diminuindo o coeficiente de filtração glomerular (Sighal et al., 1986) e reduzindo o fluxo sanguíneo da medula renal (Thureau et al., 1960). Tais alterações são decorrentes da ação do hormônio antidiurético nos receptores V_1 (Thibonnier et al., 1988).

A concentração plasmática do hormônio antidiurético no cão é de 0 a 5 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Cowley, 1982) e apresenta meia vida de 5 a 8 minutos (Lauson, 1967). Entretanto vários autores encontraram valores sanguíneos bastante elevados do hormônio antidiurético após procedimentos anestésico-cirúrgicos em cães. (Reide et al. 1984). O trauma anestésico-cirúrgico pode aumentar o hormônio antidiurético (Uldelsman, 1987). Neste experimento, a concentração plasmática estava aumentada, no momento controle e em ambos os grupos.

Reid et al. (1979) descreveram diminuição da concentração plasmática do hormônio antidiurético em cães anestesiados, após injeção de altas doses de clonidina ($30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Kimura et al. (1981) demonstraram redução da concentração plasmática do hormônio antidiurético após injeção de $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de clonidina no ventrículo lateral dos cães.

Kulka et al. (1996), entretanto, não observaram alteração da concentração plasmática de hormônio antidiurético em pacientes que receberam clonidina $4\mu\text{g.kg}^{-1}$ e submetidos a cirurgia vascular.

Vários mecanismos podem explicar a inibição do hormônio antidiurético pelo agonistas α_2 -adrenérgicos. Humpreys & Reid (1975) associaram essa diminuição com o aumento inicial da pressão arterial média em resposta a injeção intravenosa de clonidina. Roman et al. (1979), entretanto, observaram que a clonidina bloqueou a liberação deste hormônio em ratos, mesmo quando foram utilizadas pequenas doses que não provocaram alterações hemodinâmicas. Outro mecanismo possível é a supressão desse hormônio pela diminuição plasmática angiotensina II, secundário ao bloqueio da liberação de renina (Nolan & Reid, 1978).

Neste experimento a dexmedetomidina não promoveu alteração na concentração do hormônio antidiurético (Tabela 15, Figura 16, Quadro 15).

6 CONCLUSÕES

No cão, nas condições empregadas, a dexmedetomidina:

- a) não promove alteração no débito urinário;
- b) não é capaz de proteger o rim dos efeitos deletérios da hipovolemia, isquemia e reperfusão renais;
- c) não promove alterações sobre a concentração do hormônio antidiurético.

7 REFERÊNCIAS

Aantaa R, Kanto J, Sheridan BC, Segal IS. Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:230-35.

Aantaa R, Jaakola M-L, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86:1055-60.

Achôa RV, Vane LA, Braz JRC. Efeitos da clonidina nas respostas cardiovasculares ao pinçamento aórtico infra-renal. Estudo experimental no Cão. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53:610-22.

Aho M, Scheinin M, Lehtinen A-M, Erkola O, Vuorinen K, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992; 75:932-9.

Aires MM. Fisiologia renal. In: Aires MM, editor *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1999:473-88.

Baumgart D, Haude M, Gorge G, Liu F, Ge J, Grosse-Eggebrecht C, Erbel R, Heusch G. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999; 99:2090-7.

Barker JL, Crayton JW, Nicoll RA. Noradrenaline and acetylcholine responses of supraoptic neurosecretory cells. *J Physiol* 1971; 218: 19-32.

Barr JG, Kauker ML. Renal tubular site and mechanism of clonidine-induced diuresis in rats: Clearance and micropuncture studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 209: 389-95.

Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery* 2005; 57:1-10.

Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992; 77: 1125-33.

Bitencourt WS. Efeitos da dexmedetomidina sobre o aparelho cardiovascular e a concentração plasmática de vasopressina em cães submetidos à isquemia e reperfusão renais. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2002.

Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antaramian A, Brabet P, Rosenthal W. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992; 357: 333-35.

Bloor BC, Alper G, Frankland M, Flacke JW. Nifedipine attenuates the acute hemodynamic changes that occur with intravenous dexmedetomidine in dogs. *Anesth Analg* 1989; 68: S32.

Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134-42.

Bowman RL, Tranthan HV, Caufield PA. An instrument and method for rapid, dependable determination of freezing-point depression. *J Lab Clin Med* 1954; 43: 310-15.

Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM. *Brenner and Rector's the kidney*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. P1201-62.

Braz JRC, Vianna PTG, Colognesi JR, Yong LC. Efeitos do pentobarbital sódico sobre o fluxo sangüíneo renal. Fluxometria eletromagnética. Estudo experimental no cão. *Rev Bras Anesthesiol* 1978; 28: 603-8.

Brooks DP, Gellai M, DePalma PD, Edwards RM. Modulation of vasopressin antidiuretic action by α_2 -adrenoceptors is species specific. *Am J Physiol* 1991; 261:R 1246-6.

Brooks DP, Edwards RM, DePalma PD, Fredrickson TA, Hieble JP, Gellai M. The water diuretic effect of the alpha-2-agonist. AGN 190851, is species-dependent. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 1277-82.

Brown D, Weyer P, Orci L. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct principals cell. *Wur J Cell Biol* 1988; 46: 336-41.

Burton S, Lemke KA, Ihle SI, Mackenzie AI. Effects of medetomidine on serum osmolality; urine volume, osmolality and pH; free water clearance; and fractional clearance of sodium, chloride, potassium, and glucose in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 756-61.

Bylund DB. Pharmacological characteristics of α_2 adrenergic receptors subtypes. *Ann NY Acad Sci* 1995; 763:1-7.

Cabral AM, Varner KJ, Kapusta DR. Renal excretory responses produced by central administration of opioid agonists in ketamine and xylazine-anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1997 282: 609-16.

Cabral AM, Kapusta DR, Kenigs VA, Varner KJ. Central α_2 -receptor mechanisms contribute to enhanced renal responses during ketamine-xylazine anesthesia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: 1867-74.

Callianos T, Muntz KH. Autoradiographic quantitation of adrenergic receptors in rat kidney. *Kidney Int* 1990; 38: 39-46.

Castiglia YMM, Braz JRC, Vianna PTG, Lemonica L, Vane LA. Effect of high-dose fentanyl on renal function in dogs. *São Paulo Med J* 1997; 115(3): 1433-9.

Chabardès D, Montegut M, Imbert-Tebou M, Morel F. Inhibition of α_2 -adrenergic on AVP-induced cAMP accumulation in isolated collecting tubules of the rat kidney. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 37: 263-75.

Chen M, Lee J, Huang BS: Clonidine and morphine increase atrial natriuretic peptide secretion in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 191: 299-303.

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95(4): 878-84.

Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.

Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintenance with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.

Clarke D, Garg LC. Alpha-2 adrenoceptors in inner medullary collecting duct cells of the rabbit kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 879-88.

Collins DM, Coffman TM, Klotman PE. The role of thromboxane in the pathogenesis of acute renal failure. In: Solez K, Racusen LC, editors. *Acute renal failure: diagnosis, treatment and prevention*. New York. Dekker; 1991. P. 13-43.

Corbett SM, Rebeck JA, Greene CM, Callas PW, Neale BW, Healey MA, Leavitt BJ. Dexmedetomidine does not improve patient satisfaction when compared with propofol during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005 33: 940-945.

Cowley AW. Vasopressin and cardiovascular regulation. In *Rev of Physiol* 1982; 26: 189-242.

Cronin RE, de Torrente A, Miller PD, Bulger RE, Burke TJ, Schrier RW. Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Int* 1978; 14: 115-25.

Curtis FG, Castiglia YMM, Stolf AA, Ronzella E, Vanni SMD, Nascimento Jr P. Dexmedetomidina e sufentanil como analgésicos per-operatórios. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52: 525-84.

Deussen A, Heusch G, Thamer V: Alpha2-adrenoceptor mediated coronary dilator reserve. *Eur J Pharmacol* 1985; 115: 147-53.

Dibona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75-197.

Dibona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 1517-24.

Docherty JR. Subtypes of functional α_1 - and α_2 -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 361: 1-15.

Drew GM, Writing SB. Evidence for two distinct types of post synaptic alpha adrenoceptors in vascular smooth muscle *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 207-15.

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.

Edwards RM, Gellai M. Inhibition of vasopressin-stimulated cAMP accumulation by alpha-2-adrenoceptor agonists in isolated papillary collecting ducts. *J Pharmacol Exp. Ther* 1988; 244: 526-530.

Ellis JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey JF, Osinski J, Thisted RA, Roizen MF. Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious sympatholysis. *Anesth Analg* 1994; 79: 1133-40.

Evans RG, Haynes JM. Characterization of binding sites for [3 H]-idazoxan, [3 H]-p-aminoclonidine and [3 H]-rauwolscine in the kidney of the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 649-58.

Evans RG, Anderson WP. Renal effects of infusion of rilmenidine and guanabenz in conscious dogs: contribution of peripheral and central nervous system alpha 2-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1557-70.

Evans RG, Shweta A, Malpas SC, Fitzgerald SM, Anderson WP. Renal effects of rilmenidine in volume-loaded anaesthetized dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 64-7.

Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressine induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery: v1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 1993; 103: 1241-5.

Feigl EO, D'Alecy LG. Normal arterial blood pH, oxygen, and carbon dioxide tensions in unanesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1972; 32: 152-3.

Fernandez-Repollet E, Finn WF. Effect of contralateral nephrectomy on the initial phase of postischemic acute renal failure in the rat. In: Eliahou HE, editor. *Acute renal failure*. London: J. Libbey; 1982. p. 262-82

Finkelstein A. *Water movement through lipid bilayers, pores and plasma membrane: theory and reality*. New York, John Wiley & Sons, 1987.

Fisher LD, Belle GV. *Biostatistics a methodology for the health sciences*. Wiley-interscience, New York, 1993.

Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ, Flacke WE, Warneck CM, Van Etten AP, Wong DH, Katz RL. Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia: A double-blind study. *Anesth Analg* 1985; 64: 897-910.

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidina, an α_2 -adrenergic agonist, in autotomically denervated dogs. *J cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 616-23.

Flacke WE, Flacke JW, Blow KD, McIntee DF, Bloor BC. Effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in the isolated heart. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1992; 6: 418-23.

Flacke WE, Flacke JW, Bloor BC, McIntee, Sagan M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1993; 7: 41-9.

Fried TA, Hishida A, Barnes JL, Stein JH. Ischemic acute renal failure in the rat: protective effect of uninephrectomy. *Am J Physiol* 1984; 247 (4 Pt 2): F568-74

Frumento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, Wagener G, Playford HR, Sladen RN. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal failure function after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 422-26.

Furtado MR. Balanço do potássio e sua regulação. In: Malnic G, Marcondes M, *Fisiologia renal*. 3ªed. São Paulo: EPU; 1986. P. 299-311.

Gellai M, Ruffolo RR. Renal effects of selective alpha1-and alpha2 adrenoceptor agonists in conscious normotensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 723-28.

Gellai M, Edwards RM. Mechanism of α_2 -adrenoceptor agonist-induced diuresis. *Am J Physiol Renal Physiol* 1988; 255: 317-23.

Gehr M, Maccarthy EP, Goldeberg M. Guanabenz a centrally acting natriuretic and antihypertensive drug. *Kidney Int* 1986; 29: 1203-08.

Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius E. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001; 14: 13-21.

Godet G, Fléron M, Vicaut E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B, Kieffer E, Coriat P: Risk factors for postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1997; 85: 1227-32.

Grounds RM, Moore M, Morgan M. The relative potencies of thiopentone and propofol. *Eur J Anaesth* 1986; 3: 11-7.

Guillon G, Grazzini E, Andrez M, Breton C, Trueba M, Serradeil-Legal C, Bocara G, Derick S, Chouinard L, Gallo-Payet N. Vasopressin: potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions. *Endocr Res* 1998; 24: 703-710.

Guyton AR, Hall ER. Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control. In: Guyton AR, Hall ER. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006. P. 327-347.

Hamaya Y, Nishikawa T, Dohi S. Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide, and oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 811-19.

Hayashi Y., Maze M. Alpha2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 108-118

Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass surgery dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothoracic Vasc. Anesth* 2003 17: 576-584.

Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.

Honda N, Hishida A. Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 513-21.

Horváth G, Morvay Z, Kovacs M, Szilagyi A, Szilkszay M. Drugs acting on calcium channels modulate the diuretic and mictirution effects of dexmedetomidine in rats. *Live Sci* 1996; 59: 1247-57

Housmans PR. Effects of dexmedetomidina on contractility, relaxation, and intracellular calcium transients of isolated ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1990; 73: 919-22.

Hupf H, Grimm D, Riegger GAJ, Schunkert H. Evidence for a vasopresin system in the rat heart. *Circ Res* 1999; 84: 365-370.

Humphreys MH, Reid IA. Supression of antidiuretic hormone secretion by clonidina in the anesthetized dog. *Kidney Int* 1975; 7: 405-12.

Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, Ruettimann U. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation; hemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 741-5.

Ihalainen JA, Tanila H. *In vivo* regulation of dopamine and noradrenaline release by alpha2-adrenoceptors in the mouse nucleus accumbens. *J Neurochem* 2004; 91: 49-56.

Indolfi C, Piscione F, Villari B, Russolilo E, Rendina V, Golino P, Condorelli M, Chiariello M. Role of alpha 2-adrenoceptors in normal and atherosclerotic human coronary circulation. *Circulation* 1992; 86: 1116-24.

DeJonge A, Timmermans PB, van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic alpha2-adrenoceptors in the bradycardiac effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1981; 317: 8-12.

Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkilä H, Perttilä J, Salmenperä M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-45.

Jones CJ, DeFily DV, Patterson JL, Chilian WM: Endothelium-dependent relaxation competes with alpha1- and alpha2-adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation* 1993; 87: 1264-74.

Junaid A, Cui L, Penner B, Smyth DD. Regulation of aquaporin-2 expression by the α_2 -adrenoceptor agonist clonidine in the rat. *J Pharm Exp Ther* 1999; 291: 920-923

Kallio A, Scheinin M, Koulu M, Ponkilainen R, Ruskoaho H, Vinamaki O, Scheinin H. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Therap* 1989; 46: 33-42.

Kamisaki Y, Ishikawa T, Takao Y, Omodani H, Kuno N, Itoh T, Binding of [³H]-aminoclonidine to two sites, alpha2-adrenoceptors and imidazoline binding sites: distribution of imidazoline sites in rat brain. *Brain Research* 1990; 514: 15-21.

Kato A, Hishida A. Amelioration of post-ischaemic renal injury by contralateral uninephrectomy: a role of endothelin-a. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1570-6.

Kauppila T, Kemppainen P, Tanila H, Pertovaara A. Effects of systemic medetomidine, a alfa 2 adrenoceptor agonist, on experimental pain experimental in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 3-8.

Kazama T, Ikelda K. Comparasion of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurano in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 435-7.

Ketherpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery. *Anesthesiology* 2009; 110: 505-15

Kimura T, Share L, Wang BC, Crofton JT. The role of central adrenoreceptors in the control of vasopressin release and blood pressure. *Endocrinology* 1981; 108: 829-36.

Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha and imidazoline receptor agonist: Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146-65.

Kline RL, and Mercer PF. Contribution of renal nerves to the natriuretic and diuretic effect of alpha-2 adrenergic receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 266-71.

Knepper MA, Nielsen S, Chou CL, Digiovanni SR. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin Nephrol* 1994; 14: 302-21.

Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest* 1989; 83: 1762-7

Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 859-875.

Kover G, Tost H, Darvasi A. The effects of clonidine on the kidney function in the anesthetized dog. *Acta Physiol Hung* 1989; 74: 229-41.

Krothapalli RK, Duffy WB, Senekjian HO, Suki W N Modulation of the hydro-osmotic effect of vasopressin on the rabbit cortical collecting tubule by adrenergic agents. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 287-294.

Krothapalli RK, Suki WN Functional characterization of the α -adrenergic receptor modulating the hydroosmotic effect of vasopressin on the rabbit cortical collecting tubule. *J Clin Invest* 1984; 73: 740–49.

Kuusela E, Raekallio M, Antilla M, Falck L, Molsa S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 15-20.

Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterization on the α_2 -adrenoreceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Naunsyn Schimiededebergs Arch Pharmacol* 1981; 317: 120-125.

Kulka PJ, Tyba M, Zenz M. Preoperative α_2 -adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 947-952.

László FA, László F Jr, De Wied D. Pharmacology and clinical perspective of vasopressin antagonist. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 73-108.

Laubie M, Schmitt H, Drouillat M. Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesic agent fentanyl. *Arch. Pharmacol* 1977; 296: 255-61.

Lauson HD. Metabolism of antidiuretic hormones. *Am J Med* 1967; 42: 713-44.

Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.

Lema G, Canessa R, Urzua J: Renal preservation in cardiac surgery. *Curr opin Anesthesiol* 1998; 11: 9-13.

Link RE, Dessai K, Hein L- Cardiovascular regulation in mice lacking alfa2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273: 803-5.

Lolait SJ, O'Carroll A-M, McBride OW, König M, Morel A, Brownstein MJ. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link nephrogenic diabetes insipidus. *Nature* 1992; 357: 336-39.

Lüscher TF, Böck HA, Yang Z, Diederich D. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: perspectives in nephrology. *Kidney Int* 1991; 39: 575-90.

Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 20-25.

McDougal WS. Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988; 140: 1325-30.

Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. P 319-74.

Mangano MC, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203.

Malnic G. Curso prático. In: Manic G, Marcondes M, editores. *Fisiologia renal*. 3 ed. São Paulo: EPU, 1986: 369-90.

Manning M, Stoev S, Cheng LL, Wo NC, Chan WY. Discovery and design of novel vasopressin hypotensive peptides agonists. *J Recept Sgnal Transduct Res* 1999; 19: 631-44.

Massone F. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.

Menegaz RG, Kapusta DR, Mauad H, Cabral AM. Activation of α_2 -receptors in the rostral ventrolateral medulla evokes natriuresis by a renal nerve mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 98-107.

Mest HJ, Thomsen P, Raap A. Antiarrhythmic effect of the selective I1-midazoline receptor modulator moxodine on ouabain-induced cardiac arrhythmia in guinea pigs. *Ann N Y Acad of Sci* 1995; 763: 620-33.

Metnitz, PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz, K, Le Gall JR, Druml, W. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051-58.

Michel MC, Broddie O-E, Schnepel B, Behrendt J, Tschada R, Motulsky HJ, Insel PA. [3 H]-idazoxan and some other α_2 -adrenergic drugs also bind with affinity to a noradrenergic site. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 324-80.

Módolo NSP, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Vianna PTG. Efeitos do alopurinol em rins isquêmicos de cães anestesiados com pentobarbital sódico. *Rev Bras Anesthesiol* 2000; 50: 239-45.

Molitoris BA, Wilson PD, Schrier RW, Simon FR. Ischemia induces partial loss of surface membrane polarity and accumulation of putative calcium ionophores. *J Clin Invest* 1985; 76: 2097-105

Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: role of tight junction. *J Clin Invest* 1989; 84: 1334-9.

Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 1991; 260 (6 Pt 2): F 769-78.

Molitoris BA. The potential role of ischemia in renal disease progression. *Kidney Int* 1992 (suppl 36): S21-5.

Morel A, O'Carroll A-M, Brownstein MJ, Lolait SJ. Molecular cloning and expression of a rat v1a arginine vasopressin receptor. *Nature* 1992; 356: 523-6.

Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-36.

Nielsen S, Agre P. The aquaporine family of water channels in kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1057-68.

Nolan PL, Reid IA. Mechanism of suppression of renin secretion by clonidine in the dog. *Cir Res* 1978; 42: 206-11.

Olsen UB. Clonidine-induced increase of renal prostaglandin activity and water diuresis in conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 1976; 95-101

Osborn JL, Holdaas H, Thames MD, Dibona GF. Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog *Cir Res* 1983; 53: 298-305.

Ostheimer GW, Shanahan EA, Guyton, RA, Daggett WM, Lowenstein E: Effects of fentanyl and droperidol on canine left ventricular performance. *Anesthesiology* 1975; 42: 288-91.

Pagel OS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993; 78: 100-8.

Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2005; 18: 412-18.

Perel A, Pizov, Cotev S. Systolic blood pressure variation as a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987; 67: 498-502.

Peskind ER, Raskind MA, Leake RD. Clonidine decreases plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressine but not oxytocin in humans. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 395-400.

Pettinger WA, Uemura S, Smyth DD. Pettinger WA, Umemura S, Smyth DD et al. — Renal alpha2-adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system:biochemical and physiological interactions. *Am J Physiol*, 1987; 252: 199-208.

Prinzen FW, Lawrence CJ, Lange S. Effects of the alpha2-adrenergic agonist dexmedetomidine on nutrient blood flow to various organs in anaesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 1160-5.

Reitan JA, Stengert KB. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth. Analg* 1978; 57: 31-6.

Reid IA, Nolan PL, Wolf JA, Keil LC. Suppression of vasopressin secretion by clonidine: effect α -adrenoceptor antagonist. *Endocrinology* 1979; 104: 1403-6.

Reid IA, Ahn JN, Trinh T, Shackelford R, Weintraub M, Keil LC. Mechanism of suppression of vasopressin and adrenocorticotropic hormones secretion by clonidine in anesthetized dogs. *J Pharm Exp Ther* 1984; 229: 1-8.

Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 5^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; p 228-72.

Roberston EN, Hull JM. A comparison of rocuronium and vecuronium: The pharmacodynamic, cardiovascular and intra-ocular effects. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 9: 116-21.

Roman RJ, Cowley AW, Lechame C. Water diuretic and natriuretic effect of clonidine in the rat. *J Pharmacol Exp* 1979; 211: 385-93.

Rouch AJ, Kudo LH, Hébert C. Dexmedetomidine Inhibits Osmotic Water Permeability in the rat Cortical Collecting Duct. *J Pharmacol Exp* 1997; 281: 62-69.

Ruesch S, Levy JH., Treatment of persistent tachycardia with dexmedetomidine during off-pump cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2002 95: 316-84.

Ruffolo Jr RR. Distribution and function of peripheral adrenoceptors on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 137: 8-12.

Saleh N, Aoki M, Shimada T, Akiyoshi H, Hassanin A, Ohashi F. Renal effects medetomidine in isoflurane-anesthetized dogs with special reference to its diuretic action. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 461-465.

Salomonson M, Brannstrom K, Arendshorst WJ. α_1 -adrenoceptor subtypes in rat renal resistance vessels: *in vivo* and *in vitro* studies. *Am J Physiol renal Physiol* 2000; 278: 138-147.

Saunders C, Limbird LE. Localization and trafficking of α_2 -adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 193-205.

Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Vikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective α_2 adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 4: 443-51.

Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kalio A, Anttila M, Vuorilehto L, Scheinin M: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-46.

Scheinin H, Aataa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine α_2 -adrenoceptor antagonist atipemazole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-84.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Wartier DC. The effects of stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary haemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 499-511.

Schmitz JM, Graham RM, Sagalowsky A, Pettinger WA. Renal α_1 - and α_2 -adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 400-6.

Schock HK, Camara AA. Endogenous creatinina clearance. *Meth Med Rev* 1957; 5: 214-19.

Scholz J, Tonner P. α_2 -adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anesthesiol* 2000; 13: 437-42.

Sellgren J, Ejnell H, Ponten J, Sonander HG. Anesthetic modulation of cardiovascular response to microlaryngoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 381-389.

Sessler DI. Temperature monitoring. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1367-89.

Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95: 531-43.

Sighal PC, Scharschmidt L, Gibbons N, Hays RM. Contraction and relaxation of cultured mesangial cells on a silicone rubber surface. *Kidney Int* 1986; 30: 862-73.

Sladen RN, Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy. *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18: 791-807.

Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76: 435-445.

Smyth D, Uemura DS, Pettinger WA. Renal nerve stimulation causes α_1 -adrenoceptor-mediated sodium retention but not α_2 -adrenoceptor antagonism of vasopressin. *Circ Res* 1985; 57: 304-11.

Snapiro A, Posti J, Kentala E, Koskenvuo J, Sundell J, Tuunanen H, Hakala K, Scheinin H, Knuuti J, Scheinin M. Effects of low and high plasma concentration of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2006; 105: 902-10.

Sugimoto T, Saito M, Mochizuki S, Watanabe Y, Hashimoto S, Kawashima H. Molecular cloning and functional expression of cDNA encoding the V1b vasopressin receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 27088-92.

Solez K, Ideura T, Silvia CB, Hamilton B, Saito H. Clonidine renal ischemia to lessen acute renal failure and microvascular damage. *Kidney Int* 1980; 18: 309-22.

Stanko CK, Vandell MI, Bose R, Smyth DD. Characterization of α_2 -adrenoceptors in the rat: proximal tubule, renal membrane and whole kidney studies. *Eur J Pharmacol* 1990; 175: 13-20.

Stanton, B., E. Puglisi, and M. Gellai. Localization and mechanism of α_2 -adrenoceptor-mediated increase in renal Na^+ , K^+ , and water excretion. *Am J Physiol* 1987; 252: 1016-21.

Strandhoy JW, Morris M, Buckalew VM Jr. Renal effects of antihypertensive guanabenz, in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221: 347-52.

Sturaitis MK, Kroin JS, Swamidoss CP, Cerullo L, Tuman KJ. Effects of intraoperative dexmedetomidine infusion on hemodynamic stability during brain tumor resection (abstract). *Anesthesiology* 2002; 97: A310.

Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989; 15: 368-371.

Talke P, Li J, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangano DT. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 620-33.

Talke P, Chen R, Thomas B, Aggarwall A, Gottlieb A, Thorborg P, Kallio A, Cheung B, Stanley L. The effects of hemodynamic and adrenergic for infusion perioperative dexmedetomidine after vascular surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 834-839.

Talukder H, Hikasa Y. Diuretic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy dogs. *Can J Vet Res* 2009; 73: 224-36

Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT, Aantaa RE. Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumor surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 2006; 97: 658-65.

Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Knepper MA, Nielsen S. Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. *Am J Physiol* 1995; 269: 775-85.

Thibonnier M. Vasopressin and blood pressure. *Kidney Int Suppl* 1988; 25:S 52-6.

Thurau K, Deetjen P, Kramer K. Hamodynamik II. Mitteilung wechsel beziehung zwerschen vascu-und tubularen gegenstromsystem bei arteriellen drucksteig-wasserdiuresse und osmotischer diuresse. Pflügers Arch 1960; 270-81.

Twerky RS. The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. In: Barash PG, Deutsch S, Tinker J, editors. Refresher coursers in anesthesiology in ASA annual meeting; Philadelphia; 1993. Pennsylvania; 1993. chap. 13; p. 159-75.

Udelsman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, Chrousos GP. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. J Clin Endocrinol 1987; 64: 986-94.

Uemura S, Marver D, Smyth DD, Pettinger W. Alpha-2 adrenoceptors and cellular cAMP levels in single nephron segments from the rat. Am J Physiol 1985; 249: 28-33.

Van Zweiten PA, Timmermans PB. Cardiovascular alpha 2 receptors. J Mol Cell Cardiol 1983; 15: 717-33.

Vanhoutte PM, Katusic ZS, Shepher JT. Vasopressin induces endothelium-dependent relaxations of cerebral and coronary, but not of systemic arteries. J Hypertens 1984; 2(S): S421-2.

Venn RM, Grounds RM. Comparison between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit: patient and clinician perceptions. Br J Anaesth 2001; 87: 684-90.

Vianna PTG. Rim e anestesia. Rev Bras Anesthesiol 1991; 41: 347-56.

Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-15.

Villela NR, Nascimento Jr P, Carvalho LR, Teixeira A. Efeitos renais e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães anestesiados. *Rev Bras Anesthesiol* 2005; 55: 429-40.

Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988;150: 9-14.

Wallace DP, Reif G, Hedge A, Thrasher JB, Pietrow P. Adrenergic regulation of salt and fluid secretion in human medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 2004; 287: 639-48.

Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991; 39: 476-500.

White PF Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Semin Anesth* 1988; 7: 4-20.

Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med* 2003 114: 742-52.

Wouters PF, Marcus M, Ruyter HA, Flameng W, Van Aken H. Cardiovascular effects of propofol in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 1993; 76(S1): S470.

You G, Smith CP, Kanai Y, Lee WS, Stelzner M, Hediger MA. Cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter. *Nature* 1993; 365: 844-7.

8 APÊNDICE

Tabela 16 – Peso dos cães (kg)

Placebo	Peso	Dex	Peso
cão 1	17	cão 1	17
cão 2	17	cão 2	18
cão 3	16	cão 3	16
cão 4	18	cão 4	17
cão 5	24	cão 5	16
cão 6	17	cão 6	18
cão 7	15	cão 7	31
cão 8	17	cão 8	23
cão 9	17	cão 9	25

Tabela 17 – Comprimento dos cães (cm).

Placebo	Comprimento	Dex	Comprimento
cão 1	98	cão 1	84
cão 2	92	cão 2	107
cão 3	99	cão 3	106
cão 4	107	cão 4	105
cão 5	116	cão 5	96
cão 6	106	cão 6	108
cão 7	92	cão 7	115
cão 8	93	cão 8	112
cão 9	97	cão 9	100

Tabela 18 – Superfície corporal (m²)

Placebo	ASC	Dex	ASC
cão 1	0,67	cão 1	0,59
cão 2	0,64	cão 2	0,73
cão 3	0,65	cão 3	0,69
cão 4	0,73	cão 4	0,70
cão 5	0,87	cão 5	0,64
cão 6	0,70	cão 6	0,73
cão 7	0,60	cão 7	0,96
cão 8	0,64	cão 8	0,83
cão 9	0,66	cão 9	0,80

Tabela 19 – Sexo

Placebo	Sexo	Dex	Sexo
cão 1	M	cão 1	M
cão 2	M	cão 2	M
cão 3	F	cão 3	F
cão 4	M	cão 4	M
cão 5	F	cão 5	F
cão 6	F	cão 6	F
cão 7	M	cão 7	F
cão 8	M	cão 8	F
cão 9	M	cão 9	M

Tabela 20 – Hematócrito (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	38	40	41	36	36
2	32	32	35	27	29
3	45	45	52	48	48
4	56	57	56	59	50
5	28	28	29	29	31
6	44	43	54	51	44
7	57	53	64	62	64
8	62	58	59	59	60
9	26	27	30	28	32
Dex					
Cão					
1	46	37	42	35	33
2	47	41	47	47	47
3	41	43	44	40	43
4	40	40	28	38	35
5	52	55	58	50	54
6	52	52	50	49	45
7	49	43	46	43	45
8	55	52	53	52	51
9	20	21	27	27	23

Tabela 21 – Saturação periférica de oxigênio (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	99,0	99,0	99,0	99,0	98,0
2	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
3	96,0	97,0	97,0	97,0	98,0
4	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
5	99,0	97,0	97,0	97,0	98,0
6	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
7	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
8	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
9	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
Dex					
Cão					
1	99,0	100,0	100,0	99,0	100,0
2	99,7	99,0	99,0	99,0	99,0
3	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
4	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
5	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
6	98,0	99,0	99,0	98,0	98,0
7	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
8	98,0	99,0	99,0	99,0	99,0
9	100,0	100,0	99,0	99,0	99,0

Tabela 22 – Temperatura central (°C). Valores obtidos em cada cão nos

momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	37,8	37,1	36,8	36,8	36,8
2	36,2	36,2	35,8	35,6	35,5
3	36,0	36,0	35,8	35,7	35,3
4	37,0	36,2	35,9	34,8	34,7
5	38,3	37,9	37,8	37,9	37,8
6	37,4	36,9	36,7	36,4	36,3
7	36,6	35,8	34,8	34,7	34,7
8	37,8	37,0	36,8	36,6	36,6
9	36,9	36,4	36,5	36,5	36,4
Dex					
Cão					
1	36,7	36,1	36,2	36,0	35,2
2	37,0	36,3	35,7	35,7	35,7
3	37,4	37,4	36,8	36,4	36,3
4	37,2	36,7	36,5	36,7	36,5
5	36,7	36,2	35,9	35,8	35,7
6	36,9	36,2	36,3	35,2	35,2
7	37,0	36,5	36,7	36,4	36,3
8	37,2	36,8	36,7	36,6	36,6
9	37,3	36,8	36,6	36,5	36,4

Tabela 23 – Freqüência cardíaca (bat.min⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	125	146	158	162	166
2	96	113	130	133	133
3	89	105	95	96	94
4	83	90	125	117	122
5	171	166	193	200	193
6	109	118	145	152	157
7	70	93	140	146	146
8	113	131	163	112	153
9	150	164	170	171	176
Dex					
Cão					
1	100	68	80	71	75
2	105	82	109	170	181
3	130	79	122	144	162
4	111	111	112	114	122
5	142	151	193	200	200
6	95	102	101	96	99
7	84	88	109	105	117
8	98	90	153	181	193
9	111	110	127	132	130

Tabela 24 – Pressão arterial média (mmHg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	94	114	100	105	104
2	87	142	120	100	89
3	91	106	118	122	117
4	86	98	101	104	102
5	121	130	111	112	114
6	102	92	113	116	121
7	107	145	118	110	113
8	103	124	141	162	141
9	79	104	93	91	93
Dex					
Cão					
1	93	97	93	92	90
2	95	89	130	110	110
3	99	119	118	115	133
4	104	118	107	111	121
5	104	129	106	111	108
6	96	128	101	108	105
7	83	90	89	88	89
8	111	137	122	128	123
9	95	123	137	107	120

Tabela 25 – Pressão média átrio direito (mmHg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	2,0	2,0	2,0	3,0	3,0
2	3,0	4,0	2,0	3,0	3,0
3	8,0	9,0	7,0	6,0	6,0
4	7,0	7,0	6,0	6,0	6,0
5	5,0	5,0	4,0	5,0	5,0
6	6,0	7,0	8,0	8,0	8,0
7	16,0	15,0	13,0	13,0	13,0
8	12,0	11,0	8,0	7,0	8,0
9	6,0	5,0	6,0	6,0	6,0
Dex					
Cão					
1	11,0	11,0	10,0	10,0	9,0
2	8,0	9,0	7,0	7,0	7,0
3	8,0	8,0	6,0	6,0	6,0
4	5,0	9,0	6,0	6,0	6,0
5	7,0	6,0	5,0	6,0	6,0
6	4,0	6,0	6,0	5,0	5,0
7	6,0	6,0	4,0	4,0	4,0
8	5,0	6,0	4,0	5,0	6,0
9	11,0	11,0	10,0	10,0	9,0

Tabela 26 – Pressão média de artéria pulmonar (mmHg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	10,0	10,0	9,0	10,0	10,0
2	19,0	24,0	16,0	18,0	19,0
3	16,0	19,0	15,0	15,0	15,0
4	14,0	15,0	13,0	13,0	13,0
5	13,0	13,0	11,0	13,0	13,0
6	13,0	13,0	13,0	12,0	12,0
7	24,0	27,0	26,0	25,0	24,0
8	20,0	24,0	17,0	17,0	17,0
9	14,0	15,0	13,0	13,0	14,0
Dex					
Cão					
1	16,0	15,0	11,0	11,0	11,0
2	13,0	13,0	11,0	15,0	15,0
3	17,0	19,0	17,0	13,0	15,0
4	17,0	19,0	14,0	16,0	15,0
5	13,0	13,0	11,0	13,0	12,0
6	16,0	17,0	15,0	15,0	15,0
7	14,0	15,0	12,0	13,0	13,0
8	14,0	14,0	13,0	13,0	13,0
9	17,0	15,0	15,0	12,0	13,0

Tabela 27 – Pressão de artéria pulmonar ocluída (mmHg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	2	2	2	3	3
2	5	5	9	6	5
3	9	9	7	6	7
4	8	8	3	5	4
5	7	6	4	5	4
6	7	6	5	4	4
7	18	17	15	16	16
8	14	15	9	9	10
9	4	4	4	4	4
Dex					
Cão					
1	10	11	7	6	6
2	6	8	5	6	6
3	10	13	8	7	7
4	9	10	6	6	6
5	4	4	3	3	3
6	8	8	6	6	6
7	7	7	8	7	5
8	8	8	7	5	5
9	7	6	5	4	5

Tabela 28 – Índice cardíaco ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	4,1	5,3	2,8	3,1	2,9
2	2,4	3,3	2,3	2,0	2,0
3	2,7	4,8	2,7	2,9	3,2
4	2,8	2,7	1,8	1,7	1,7
5	3,0	3,0	1,7	2,0	1,9
6	3,5	4,3	4,8	4,8	5,1
7	1,4	3,4	2,7	2,5	2,4
8	1,9	4,6	2,5	2,7	2,5
9	3,4	4,5	3,2	3,3	3,4
Dex					
Cão					
1	3,0	2,4	2,3	2,5	2,1
2	2,9	2,7	2,1	2,6	2,6
3	3,0	2,7	2,3	2,7	3,5
4	3,7	3,9	2,3	2,9	2,6
5	2,7	2,9	1,7	1,9	1,9
6	2,5	3,2	2,3	2,3	2,2
7	3,5	3,5	2,7	2,8	3,2
8	2,4	3,0	2,1	2,1	2,1
9	4,3	4,8	4,8	4,7	4,5

Tabela 29 – Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	1772,1	1696,3	2771,2	2658,1	2753,5
2	2752,1	3321,3	4021,7	3789,1	3411,9
3	2447,4	1602,1	3310,5	3169,8	2798,7
4	2293,0	2695,3	4242,2	4663,2	4494,3
5	3127,4	3318,6	4961,8	4302,1	4540,0
6	2205,0	1589,1	1737,9	1787,5	1766,4
7	5155,0	3083,6	3120,9	3052,7	3367,2
8	3849,2	1980,7	4308,3	4507,5	4228,0
9	1697,0	1742,2	2196,6	2067,0	2058,7
Dex					
Cão					
1	2284,1	2933,4	2936,3	2707,6	3246,7
2	2278,7	2346,1	4583,0	3087,9	3102,2
3	2446,4	3254,4	3781,1	3150,5	2855,5
4	2055,7	2260,2	3528,0	2848,7	3550,9
5	2904,1	3328,8	4726,0	4357,2	4198,5
6	2826,9	3008,5	3400,4	3527,4	3549,7
7	1822,8	1904,0	2488,9	2351,6	2122,4
8	3444,5	3489,6	4595,4	4691,9	4634,4
9	1667,6	1956,8	2195,5	1724,1	2007,0

Tabela 30 – Lactato. Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	2,67	2,52	2,80	3,41	3,40
2	1,41	1,63	1,77	1,58	1,60
3	3,34	3,19	4,36	3,29	3,49
4	2,02	1,93	2,57	2,43	2,25
5	2,24	2,04	2,54	2,54	2,52
6	2,77	2,48	2,87	2,70	2,69
7	3,35	4,81	5,89	5,62	4,99
8	3,55	4,80	5,89	5,62	4,99
9	2,00	1,58	2,14	1,81	1,74
Dex					
Cão					
1	2,24	1,52	1,79	1,54	1,40
2	1,37	1,60	1,59	1,12	1,31
3	0,94	0,75	0,83	0,75	0,78
4	3,02	5,08	5,43	5,45	5,45
5	4,30	4,14	4,00	3,86	4,29
6	2,79	2,62	4,62	4,10	3,76
7	1,67	1,36	1,38	1,10	1,13
8	3,15	2,70	3,42	3,07	3,01
9	1,03	1,02	2,14	2,30	2,19

Tabela 31 – Pressão expiratória fina de CO₂ (mmHg). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	30,0	31,0	31,0	29,0	28,0
2	27,0	25,0	24,0	22,0	23,0
3	39,0	40,0	33,0	33,0	33,0
4	38,0	39,0	37,0	36,0	37,0
5	44,0	37,0	35,0	36,0	36,0
6	38,0	38,0	32,0	31,0	31,0
7	29,0	31,0	34,0	33,0	33,0
8	42,0	45,0	39,0	37,0	41,0
9	43,0	38,0	38,0	38,0	39,0
Dex					
Cão					
1	40,0	39,0	33,0	32,0	33,0
2	36,0	37,0	27,0	31,0	31,0
3	41,0	40,0	36,0	35,0	35,0
4	43,0	41,0	38,0	38,0	38,0
5	30,0	30,0	30,0	31,0	27,0
6	30,0	30,0	28,0	28,0	28,0
7	42,0	43,0	40,0	40,0	41,0
8	35,0	35,0	33,0	31,0	32,0
9	35,0	35,0	35,0	35,0	40,0

Tabela 32 – Débito Urinário (ml.kg.min). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	0,018	0,043	0,012	0,035	0,044
2	0,027	0,047	0,011	0,016	0,02
3	0,016	0,013	0,013	0,023	0,033
4	0,038	0,108	0,007	0,016	0,023
5	0,02	0,021	0,004	0,016	0,064
6	0,02	0,04	0,009	0,044	0,05
7	0,013	0,036	0,012	0,013	0,013
8	0,024	0,029	0,008	0,009	0,005
9	0,004	0,012	0,002	0,003	0,004
Dex					
Cão					
1	0,018	0,027	0,013	0,031	0,004
2	0,041	0,054	0,009	0,019	0,035
3	0,038	0,045	0,029	0,063	0,05
4	0,007	0,008	0,004	0,008	0,008
5	0,034	0,067	0,005	0,025	0,041
6	0,013	0,051	0,012	0,019	0,011
7	0,018	0,037	0,000	0,012	0,034
8	0,006	0,015	0,002	0,011	0,016
9	0,005	0,008	0,003	0,016	0,019

Tabela 33 – Depuração de Para-aminohipurato ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	5,77	4,44	4,98	3,14	3,61
2	3,5	3,92	2,1	2,67	2,45
3	3,94	3,76	2,46	1,64	1,84
4	1,41	3,39	0,34	1,45	5,28
5	1,14	2,11	0,72	1,58	2,57
6	2,67	3,9	8,32	3,04	2,61
7	4,77	3,09	2,07	1,62	0,58
8	0,44	1,32	0,1	0,17	0,22
9	5,77	4,44	4,98	3,14	3,61
Dex					
Cão					
1	5,01	12,96	1,25	2,54	0,24
2	3,23	1,87	1,94	0,65	0,73
3	0,52	0,93	0,18	0,52	0,43
4	4,01	4,33	0,83	2,43	1,86
5	1,63	1,5	0,04	0,15	0,37
6	3,57	3,7	0,98	3,31	1,28
7	10,06	10,94	0,00	2,36	4,66
8	3,13	7,12	0,16	2,57	2,56
9	5,33	9,63	1,36	3,11	2,87

Tabela 34 – Fluxo Sanguíneo Renal (ml.min.kg⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	2,24	9,76	2	4,5	4,45
2	8,49	6,53	1,51	4,3	5,08
3	6,37	7,13	4,37	5,14	4,72
4	8,94	8,75	1,04	4	3,68
5	1,96	43,6	0,48	2,04	7,65
6	2,03	3,7	1,56	3,22	4,58
7	6,2	4,04	6,46	7,99	7,26
8	12,55	7,35	5,06	3,96	1,45
9	0,6	1,81	0,14	0,23	0,32
Dex					
Cão					
1	9,29	4,71	2,16	3,91	0,36
2	6,09	3,18	3,65	1,23	1,37
3	0,89	1,63	0,32	0,86	0,76
4	6,68	7,22	1,16	3,92	2,87
5	3,396	3,325	0,095	0,295	0,807
6	7,44	7,7	1,96	6,49	2,33
7	19,73	19,19	0	4,14	8,47
8	6,96	14,83	0,35	5,36	5,23
9	6,66	12,19	1,86	4,25	3,73

Tabela 35 – Resistência Vascular Renal ($\text{dina.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	2,47	0,69	2,94	1,37	1,37
2	0,6	1,28	4,69	1,37	1,03
3	0,89	0,93	1,69	1,48	1,55
4	0,64	0,76	7,07	1,91	1,98
5	3,12	0,17	13,06	3,2	0,83
6	2,96	1,46	4,26	2,12	1,55
7	1,15	2,39	1,22	0,92	1,04
8	0,48	0,99	1,64	2,41	5,73
9	10,96	4,46	49,52	32,37	22,85
Dex					
Cão					
1	0,59	1,21	2,54	1,39	14,79
2	0,83	1,85	1,8	5,5	4,74
3	6,99	4,56	22,95	8,34	11
4	0,92	0,96	5,44	1,67	2,48
5	1,91	2,42	69,79	23,55	8,37
6	0,72	0,92	2,86	0,92	2,5
7	0,2	0,22		1,01	0,5
8	0,69	0,4	15,22	1,04	1,02
9	0,57	0,4	2,94	1,01	1,29

Tabela 36 – Fração de Filtração (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	0,56	0,43	0,38	0,43	0,49
2	0,18	0,19	0,21	0,15	0,23
3	0,45	0,32	0,40	0,37	0,57
4	0,41	0,48	0,38	0,36	0,37
5	0,38	0,03	0,42	0,38	0,46
6	0,58	0,55	0,38	0,69	0,51
7	0,43	0,25	0,32	0,25	0,33
8	0,35	0,27	0,22	0,31	0,41
9	0,24	0,25		0,33	0,24
Dex					
Cão					
1	0,31	0,34	0,39	0,59	0,59
2	0,34	0,69	0,25	0,52	0,67
3	0,76	0,62	1,22	0,58	1,18
4	0,19	0,19		0,19	0,26
5	0,74	0,92	1,59	2,64	1,75
6	0,17	0,28	0,64	0,4	0,34
7	0,17	0,12		0,18	0,29
8	0,36	0,28	0,58	0,44	0,51
9	0,11	0,06	0,13	0,28	0,27

Tabela 37 – Depuração de Creatinina ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	0,78	2,54	0,45	1,23	1,40
2	1,03	0,83	0,21	0,47	0,83
3	1,58	1,25	0,83	1,00	1,40
4	1,61	1,81	0,17	0,60	0,68
5	0,54	1,05	0,14	0,55	2,41
6	0,66	1,16	0,27	1,08	1,30
7	1,14	0,47	0,75	0,77	0,87
8	1,69	0,82	0,46	0,51	0,24
9	0,11	0,33	0,00	0,06	0,05
Dex					
Cão					
1	1,58	1,00	0,49	1,49	0,14
2	1,09	1,29	0,48	0,34	0,49
3	0,39	0,58	0,22	0,30	0,51
4	0,75	0,82		0,47	0,49
5	1,21	1,37	0,06	0,39	0,65
6	0,60	1,02	0,63	1,34	0,44
7	2,67	1,79		0,42	1,36
8	1,14	1,98	0,09	1,12	1,30
9	0,59	0,55	0,18	0,88	0,78

Tabela 38 – Depuração Osmolar ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	0,25	0,69	0,2	0,63	0,82
2	0,45	0,77	0,19	0,25	0,32
3	0,25	0,2	0,18	0,34	0,5
4	0,55	2,12	0,09	0,24	0,35
5	0,31	0,34	0,07	0,27	1,08
6	0,33	0,62	0,14	0,8	0,86
7	0,22	0,53	0,18	0,21	0,26
8	0,33	0,44	0,12	0,13	0,04
9	0,06	0,19	0,03	0,05	0,06
Dex					
Cão					
1	0,29	0,3	0,12	0,36	0,04
2	0,48	0,58	0,14	0,21	0,56
3	0,57	0,66	0,77	0,92	0,68
4	0,11	0,11	0,07	0,11	0,14
5	0,51	0,99	0,07	0,35	0,54
6	0,18	0,74	0,2	0,3	0,18
7	0,24	0,63		0,2	0,62
8	0,12	0,23	0,04	0,21	0,28
9	0,11	0,15	0,06	0,36	0,42

Tabela 39 – Osmolalidade Plasmática (mOsm.kg H₂O⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	334	285	261	275	273
2	295	289	289	296	290
3	281	278	283	295	289
4	285	287	284	281	280
5	292	284	280	316	282
6	281	286	288	277	271
7	280	281	263	270	270
8	322	308	321	329	285
9	324	319	327	326	323
Dex					
Cão					
1	287	286	320	293	288
2	286	288	277	278	239
3	304	301	300	301	300
4	320	288	298	295	304
5	295	294	298	295	292
6	292	289	290	300	273
7	288	297	285	310	289
8	287	278	279	290	325
9	297	334	314	294	299

Tabela 40 – Osmolalidade Urinária (mOsm.Kg H₂O⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	269	268	263	290	298
2	286	277	290	282	282
3	277	279	250	275	271
4	260	351	242	262	276
5	260	271	280	316	282
6	281	260	281	307	273
7	306	270	248	279	341
8	264	273	294	294	271
9	274	298	291	281	280
Dex					
Cão					
1	270	191	203	197	169
2	186	172	248	179	214
3	281	277	495	272	255
4	281	229	299	249	325
5	275	274	245	255	240
6	237	234	273	256	243
7	187	242	225	246	252
8	226	184	270	250	254
9	259	260	252	265	264

Tabela 41 – Depuração de Sódio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	0,43	1,07	0,23	0,89	1,20
2	0,36	0,88	0,1	0,09	0,18
3	0,18	0,26	0,2	0,39	0,6
4	0,52	1,9	0,15	0,19	0,29
5	0,4	0,45	0,08	0,19	0,91
6	0,23	0,51	0,06	0,54	0,55
7	0,1	0,45	0,12	0,07	0,06
8	0,3	0,38	0,03	0,07	0,04
9	0,02	0,04		0,02	0,03
Dex					
Cão					
1	0,27	0,45	0,15	0,45	0,06
2	1,07	1,28	0,13	0,29	0,5
3	0,37	0,38	0,26	0,64	0,52
4	0,06	0,03		0,05	0,06
5	0,46	0,95	0,07	0,3	0,52
6	0,26	1,07	0,16	0,39	0,18
7	0,52	1,07		0,2	0,59
8	0,17	0,5		0,21	0,37
9	0,03	0,19	0,08	0,43	0,52

Tabela 42 – Excreção Urinária de Sódio ($\text{mEq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	60,41	154,00	32,80	126,00	162,77
2	48,07	119,20	14,19	12,00	23,67
3	24,57	36,40	27,00	50,40	81,60
4	73,80	258,27	20,48	26,85	41,76
5	50,96	63,72	10,87	26,93	131,76
6	29,33	71,40	8,21	78,40	80,21
7	15,20	66,15	16,80	9,60	9,60
8	42,80	55,25	4,67	10,72	6,07
9	2,80	5,79		2,51	3,67
Dex					
Cão					
1	39,25	64,37	21,55	62,93	7,87
2	151,8	179,09	18,24	40,67	70,19
3	53,36	53,28	37,33	89,17	69,6
4	7,56	4,13		6,93	8
5	62,87	139,73	9,68	38	67,29
6	35,59	159,16	23,04	50,61	26,8
7	75,41	157,76		29,64	84,8
8	25,67	70,72		30,09	51,12
9	4,05	24,94	10,96	56,4	69,58

Tabela 43 – Excreção Fracionária de Sódio (%). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	3,22	2,47	2,99	4,23	5,04
2	2,08	6,19	2,92	1,12	1,26
3	0,73	1,32	1,5	2,42	2,69
4	2,04	6,57	5,35	2,02	2,72
5	4,31	2,54	3,27	1,98	2,22
6	2,05	2,57	1,28	2,95	2,5
7	0,61	6,37	1,06	0,57	0,48
8	1,04	2,72	0,41	0,84	1,03
9	1,13	0,75		1,91	3,07
Dex					
Cão					
1	1,02	2,67	1,85	1,78	2,34
2	5,44	5,51	1,51	4,75	5,69
3	5,91	4,14	7,54	13,2	6,32
4	0,44	0,21		0,67	0,75
5	2,39	4,33	6,99	4,85	5,02
6	2,44	5,82	1,4	1,6	2,53
7	0,92	2,86		2,31	2,07
8	0,67	1,1		0,83	1,22
9	0,21	1,35	1,89	1,93	2,63

Tabela 44 – Sódio Plasmático (mEq.l⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo.

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	141	144	143	142	136
2	132	136	136	135	133
3	133	138	135	130	135
4	141	136	139	139	142
5	128	141	138	144	145
6	148	135	154	144	144
7	145	146	141	147	154
8	144	146	147	148	147
9	137	138	140	140	138
Dex					
Cão					
1	143	142	140	140	139
2	142	140	140	140	140
3	143	139	141	140	135
4	136	139	134	129	128
5	136	147	137	145	145
6	135	149	145	131	144
7	146	147	144	146	144
8	147	142	142	140,5	140
9	131	134	132	136	135

Tabela 45 – Sódio Urinário (mEq.l⁻¹). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	197	210	164	210	218
2	103	149	76	45	71
3	97	182	135	140	153
4	123	149	192	106	116
5	147	177	163	101	122
6	88	105	56	105	94
7	76	121	90	48	48
8	107	112	35	67	65
9	42	28		47	55
Dex					
Cão					
1	128	142	101	118	118
2	207	184	114	122	112
3	87	74	80	88	87
4	63	31		52	60
5	115	131	121	95	103
6	157	173	108	146	134
7	202	204		117	120
8	175	204		122	142
9	32	129	137	141	147

Tabela 43 – Depuração de Potássio ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	4,45	14,17	3,61	10,72	15,23
2	4,96	8,95	2,35	3,46	4,6
3	3,72	3,14	3,52	5,31	5,23
4	7,52	7,65	1,42	3,72	4,19
5	4,55	4,19	0,78	2,63	13,58
6	3,34	7,24	1,29	7,84	6,26
7	2,34	3,46	2,26	2,92	2,43
8	5,47	5,15	2,23	2,67	1,3
9	0,72	2,47		0,58	0,74
Dex					
Cão					
1	3,88	6,07	3,21	8,26	0,95
2	9,62	13,34	3,44	6,19	10,21
3	5,64	5,25	3,75	7,49	6,09
4	1,64	1,86		2,06	2
5	9,05	8,21	1,01	7,22	10,37
6	3,35	11,93	2,75	5,49	2,89
7	4,21	9,86		2,8	8,91
8	0,15	0,35		0,25	0,36
9	1,44	2,19	1,06	5,64	6,31

Tabela 30 – Concentração plasmática do hormônio antidiurético (pg.ml-1). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
Placebo					
Cão					
1	25,20	15,89	11,18	11,31	10,94
2	4,12	4,10	4,51	4,11	5,08
3	12,38	8,95	8,47	8,20	7,09
4	12,69	7,29	8,38	6,73	7,53
5	10,87	7,92	13,46	11,84	9,84
6	13,62	9,28	12,45	10,74	11,00
7	9,91	7,86	29,83	28,88	20,09
8	10,45	7,34	38,49	18,07	12,79
9	10,90	6,22	15,95	12,29	13,56
Dex					
Cão					
1	12,46	8,30	19,42	11,88	9,57
2	11,82	8,66	20,14	30,05	15,82
3	9,19	8,76	9,20	7,61	6,84
4	7,42	6,45	9,56	8,32	10,84
5	18,80	9,70	16,25	16,32	12,41
6	16,01	8,19	22,15	19,29	11,90
7	8,75	8,98	19,67	6,94	12,58
8	5,85	5,83	9,41	6,37	6,85
9	23,62	16,57	26,54	8,21	9,10