

Wesley Semboloni Bitencourt

**Efeitos da dexmedetomidina sobre o aparelho cardiovascular e
a concentração plasmática da vasopressina em cães
submetidos à isquemia e reperfusão renais**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia
da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP,
para obtenção do título de Mestre

Prof .Dr. Geraldo Rolim Rodrigues Júnior

Orientador

2007

Aos meus pais Jairo e Vera,

À minha esposa Shirley

Ao meu filho Pedro Henrique

Aos meus colegas anesthesiologistas

Claudemir, Augusto e Regina.

Muito Obrigado pela compreensão

Ao Prof. Dr. Geraldo Rolim Rodrigues Junior,
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 Dr^ª 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, Mariana Gobbo Braz, 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, Danilo Godoy, Joana Jacirene Costa Teixeira e Neli Aparecida Pavan, pelo carinho e respeito dispensado.

SUMÁRIO

RESUMO.....	xi
ABSTRAT.....	xiv
1 - INTRODUÇÃO E LITERATURA.....	17
2 - OBJETIVO.....	21
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 - Animais utilizados	22
3.2 - Grupos experimentais	22
3.3 - Seqüência experimental.....	23
3.3.1 Primeira fase.....	23
3.3.2 Segunda fase.....	26
3.4 - Atributos Estudados.....	28
3.4.1 Atributos Demográficos.....	28
3.4.2 Atributos Hemodinâmicos.....	29
3.4.3 Atributos Renais.....	29
3.4.4 Atributos Ventilatórios e de Oxigenação.....	29
3.4.5 Temperatura	29
3.5 - Momentos estudados.....	29
3.6 -Técnicas utilizadas.....	31
3.6.1 Preparo do animal.....	31
3.6.2 Administração de líquidos e soluções.....	33
3.6.3 Medidas os atributos estudados.....	33
3.6.4 Sacrifício do animal.....	35
3.7 Métodos utilizados.....	35
3.8 Formulas empregadas.....	35
3.9 – Estatística.....	36
4 RESULTADOS.....	37
4.1 - Peso dos cães	37
4.2 - Comprimento dos cães	38
4.3 - Superfície corporal	39
4.4 - Sexo	40
4.5 - Hematócrito.....	41
4.6 - Saturação de pulso de Oxigênio	42
4.7 - Temperatura esofágica	43
4.8 - Freqüência Cardíaca	44
4.9 - Pressão Arterial Média.....	45
4.10 - Pressão Média do Átrio Direito	46
4.11 - Pressão Média da Artéria Pulmonar	47
4.12 - Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar	48
4.13 - Índice Cardíaco	49
4.14 - Índice de Resistência Vascular Sistêmica	50
4.15 – Vasopressina.....	51
5 – DISCUSSÃO	52
5.1 - Da Metodologia	52

5.1.1 - Grupos Experimentais.....	52
5.1.2 - Hidratação	53
5.1.3 - Ventilação	53
5.2 - Dos Resultados	54
5.2.1 - Temperatura	54
5.2.2 - Atributos hemodinâmicos.....	55
5.2.2.1 - Frequência Cardíaca	57
5.2.2.2 - Pressão Arterial Media	58
5.2.2.3 - Pressão atrial direita, pressão de artéria pulmonar e artéria pulmonar ocluída.....	62
5.2.2.4 - Índice cardíaco.....	62
5.2.2.5 - Índice de Resistência Vascular Sistêmica	65
5.2.2.6 - Vasopressina.....	67
6 – CONCLUSÃO	71
7 – REFERÊNCIAS.....	72
7 – APÊNDICE.....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da seqüência experimental.....	33
Figura 2	Peso dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	37
Figura 3	Comprimento dos cães .Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	38
Figura 4	Superfície corporal. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	39
Figura 5	Proporção de macho e fêmea nos dois grupos estudados.....	40
Figura 6	Hematócrito dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	41
Figura 7	Saturação de pulso de Oxigênio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	42
Figura 8	Temperatura esofágica (^o C). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	43
Figura 9	Frequência Cardíaca. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	44
Figura 10	Pressão arterial média. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	45
Figura 11	Pressão média do átrio direito. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	46
Figura 12	Pressão média da artéria pulmonar. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	47
Figura 13	Pressão da artéria pulmonar ocluída. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	48
Figura 14	Índice cardíaco. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	49
Figura 15	Índice de resistência vascular sistêmica. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	50
Figura 16	Dosagem de hormônio antidiurético. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Peso dos cães. Hipótese testada e comentários.....	37
Quadro 2	Comprimento dos cães. Hipótese testada e comentários.....	38
Quadro 3	Superfície corporal dos cães. Hipótese testada e comentários.....	39
Quadro 4	Proporção de macho e fêmeas. Hipótese testada e comentários.....	40
Quadro 5	Hematócrito dos cães. Hipótese testada e comentários.....	41
Quadro 6	Saturação de pulso de oxigênio. Hipótese testada e comentários.....	42
Quadro 7	Temperatura esofágica (°C). Hipótese testada e comentários.....	43
Quadro 8	Frequência cardíaca. Hipótese testada e comentários.....	44
Quadro 9	Pressão arterial média. Hipótese testada e comentários.....	45
Quadro 10	Pressão média do átrio direito. Hipótese testada e comentários.....	46
Quadro 11	Pressão média da artéria pulmonar. Hipótese testada e comentários.....	47
Quadro 12	Pressão da artéria pulmonar ocluída. Hipótese testada e comentários.....	48
Quadro 13	Índice cardíaco. Hipótese testada e comentários.....	49
Quadro 14	Índice de resistência vascular sistêmica. Hipótese testada e comentários.....	50
Quadro 15	Concentração plasmática de vasopressina. Hipótese testada e comentários.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Peso dos cães dos valores (kg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental.....	37
Tabela 2	Comprimento dos cães (cm). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental.....	38
Tabela 3	Superfície corporal (m ²). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental	39
Tabela 4	Proporção de macho e fêmeas. Nos dois grupos experimentais.....	40
Tabela 5	Hematócrito (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	41
Tabela 6	Saturação de pulso de oxigênio (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	42
Tabela 7	Temperatura esofágica (° C). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	43
Tabela 8	Frequência cardíaca (bat. min ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental.....	44
Tabela 9	Pressão arterial média (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental.....	45
Tabela 10	Pressão média do átrio direito (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	46
Tabela 11	Pressão média da artéria pulmonar (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais....	47
Tabela 12	Pressão da artéria pulmonar ocluída (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais....	48
Tabela 13	Índice cardíaco (l min ⁻¹ m ⁻²). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	49
Tabela 14	Índice de resistência vascular sistêmica (dinas.s.cm ⁻⁵ . m ⁻²).....	50
Tabela 15	Vasopressina (pg. ml ⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.....	51

Bitencourt WS: Efeitos da dexmedetomidina sobre o aparelho cardiovascular e a concentração plasmática da vasopressina em cães submetidos à isquemia e reperfusão renais. Botucatu, 2007. 102p Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

RESUMO

A ativação do sistema nervoso simpático em pacientes coronariopatas pode provocar instabilidade hemodinâmica e alterações metabólicas, aumentando a incidência de isquemia ou infarto do miocárdio e graves disritmias. A resposta adrenérgica pós-operatória pode promover isquemia miocárdica devido à taquicardia, ao tempo diastólico diminuído, à vasoconstrição coronariana e ao aumento da agregação plaquetária. Pacientes submetidos à cirurgia vascular e que apresentaram isquemia miocárdica por mais de duas horas, apresentaram 32 vezes mais risco de eventos mórbidos no pós-operatório. Esforços agressivos na prevenção, ou tratamento da isquemia durante estes períodos podem melhorar o prognóstico destes pacientes. Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos reduzem o tônus simpático, reduzindo a necessidade anestésica, e induzindo a analgesia e ansiólise (Maze, 1991), sendo uma das opções na prevenção de isquemia miocárdica peri-operatória. O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos sobre o sistema cardiovascular e concentração plasmática da vasopressina da dexmedetomidina no cão anestesiado e submetido à isquemia

e reperfusão renais, empregando-se dose semelhante àquelas utilizada na anestesiologia. Vinte cães adultos, anestesiados com propofol, fentanil, isoflurano e rocurônio, foram distribuídos, de forma aleatória e encoberta, em dois grupos com 10 cães: Grupo 1 (G1): 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 2 (G2): injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% contendo dexmedetomidina $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$, em 10 minutos, seguida da injeção de 20 ml da mesma solução, com a mesma dose de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}$), em 1 hora. Estudaram-se os atributos hemodinâmicos cardiovasculares e concentração plasmática da vasopressina em 5 momentos: M1 (controle), após o período de estabilização; M2, após a injeção inicial de 20 ml da solução em estudo, em 10 minutos, coincidindo com o início da injeção da mesma solução, em 1 hora; M3, imediatamente após o desclameamento da artéria renal esquerda, 70 minutos após o final do período de estabilização; M4, 15 minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda, e 85 minutos após o final do período de estabilização; M4, 30 minutos após o período de estabilização, coincidindo com o término da injeção da solução em estudo e M5, 45 minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda e 15 minutos após M4. A frequência cardíaca foi menor no G1, no M1, nos demais momentos a frequência cardíaca do grupo 1 foi maior que a do G2. Não houve alteração da pressão arterial média, da pressão do átrio direito, da pressão da artéria pulmonar, e da pressão de oclusão da artéria pulmonar em nenhum grupo. O índice de resistência vascular sistêmica se manteve estável em ambos os grupos. Não houve alteração significativa do índice cardíaco. A concentração

plasmática da vasopressina não apresentou diferença significativa entre os grupos. Conclui-se que no cão, nas condições empregadas, a dexmedetomidina não altera a pressão arterial média, índice cardíaco e índice resistência vascular sistêmica, promove diminuição da frequência cardíaca e boa estabilidade hemodinâmica, e não promove alterações sobre a concentração plasmática da vasopressina.

Palavras-chave: Cão; Dexmedetomidina; Vasopressina, Isquemia renal.

Bitencourt WS: Effects of dexmedetomidine over the cardiovascular system and the plasma concentration of the vasopressin in canines submitted to renal ischemia and reperfusion. Botucatu, 2007. 102p Dissertation (Masters in Anesthesiology) - Medical School, Botucatu Campus, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

ABSTRACT

The activation of the sympathetic nervous system in coronary disease patients can cause hemodynamic instability and metabolic alterations, increasing the occurrences of ischemia or myocardium infarction and severe arrhythmia. The post-surgical adrenergic response can promote myocardium ischemia due to tachyarrhythmia, reduced diastolic rate, coronary vasoconstriction and the increase of platelets clogging. Patients submitted to vascular surgery and that have had myocardium ischemia for longer than two hours, presented 32 times more risks of morbid events in post-operation. Aggressive prevention efforts, or treatment of ischemia during this period can improve the prognostics of this patient. The pharmaceuticals agonists α_2 -adrenergics decrease the sympathetic tonus, reducing the anesthetic need, and inducing the analgesia and ansiololy (Maze, 1991), being one of the options of myocardic ischemia peri-operational prevention. The purpose of this research was to evaluate the effects over the cardiovascular system and plasmatic concentration vasopressin of the dexmedetomidine in the anesthetised canine and submitted to renal ischemia

and reperfusion, applying similar doses to those used in anesthesiology. Twenty adult canines, anaesthetized with propofol, fentanyl, isoflurane and rocurane, were distributed randomly and blindly, into two groups with 10 dogs each: Group 1 (G1): injection of 20 ml of 0.9% sodium chloride solution in 10 minutes, followed by the injection of 20 ml of the same solution, in 1 hour; Group 2 (G2): injection of 20 ml of 0.9% sodium chloride solution dexmedetomidine $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, in 10 minutes, followed by the injection of 20 ml of same solution, with the same doses of dexmedetomidine ($2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), in 1 hour. The cardiovascular hemodynamic attributes, and the plasmatic concentration of the vasopressin were studied in 5 different moments: M1 (control), after the stabilization period; M2, after the initial injection of the 20 ml solution being studied, in 10 minutes, matching with the initial injection of the same solution, in 1 hour; M3, immediately after declipping of the left renal artery, 70 minutes after the end of the stability period; M4, 15 minutes after the declipping of the left renal artery, and 85 minutes after the end of the stability period; M4, 30 minutes after the stability period, matching with the end of the injection of the solution being studied, and M5, 45 minutes after the declipping of the left renal artery, and 15 minutes after M4. The cardiac rate was smaller in G1, at the M1, and during the remaining time the cardiac rate of group 1 was higher than the one of group G2. There was no alteration on the average arterial pressure, pressure of the right atrium, pressure of pulmonary artery, and on the occlusion pressure of the pulmonary artery in none of the groups. The systemic vascular resistance index was kept stable in both groups. There was no relevant change on the cardiac index. The plasma concentration of the vasopressin did not show relevant

differences among the groups. So it is concluded that in the canine in the conditions applied, the dexmedetomidine promotes lowering of the cardiac rate, and does not promote alterations in the cardiac index, average arterial pressure, pulmonary artery pressure, and occlusion pressure of the pulmonary artery and systemic vascular resistance, and does not promote alterations over the plasmatic concentration of the vasopressin.

Key words: Dog, dexmedetomidine; vasopressin; renal ischemia

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos inibem o tônus simpático, reduzindo 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 é α_2 -agonista conhecido, que reduz produção de catecolaminas circulantes, promovendo com isso, diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca (Wallace AW, 2004). A utilização de mivazerol, outro α_2 -agonista, reduziu as taxas de eventos e mortes cardíacas em pacientes com doença artéria coronária conhecida, submetidos à cirurgia vascular (Oliver et al., 1999). Com a utilização de clonidina, houve redução da produção de catecolaminas circulantes, promovendo diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca (Wallace AW, 2004). Tal pode ter efeito benéfico sobre pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (Ellis et al., 1994).

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 da clonidina é de apenas 220:1 (Virtanen et al., 1988). A dexmedetomidina também 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 necessidade de anestésicos gerais inalatórios ou não (Aantaa et al., 1990) e opióides (Curtis et al., 2002).

Em voluntários sadios, 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 à 3 vezes menores) em comparação ao grupo placebo.

A dexmedetomidina promove alterações diversas no sistema cardiovascular, dependendo da dose e velocidade de infusão. Tal variação se dá pelo fato da sua ação em receptores pré e pós sinápticos. Tudo isso sugere farta utilidade durante alterações hemodinâmicas em série de procedimentos cirúrgicos invasivos que obriga o anestesiológista a lançar mão de estratégias cada vez mais enérgicas e planejadas para evitar danos em órgãos vitais.

Isquemia miocárdica e choque são complicações importantes no pós-operatório precoce de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e vascular (Magano, 1990). A ativação do sistema nervoso simpático em pacientes coronariopatas pode provocar instabilidade hemodinâmica e alterações metabólicas (Udelsman et al., 1987), aumentando incidência de isquemia ou infarto do miocárdio ou mesmo graves disritmias (Oliver, 1999).

A incidência de coronariopatia em pacientes submetidos à cirurgia vascular é elevada. Hertzler et al. (1984) descreveram que em 1000 pacientes com indicação de cirurgia vascular, submetidos a cateterismo cardíaco, apenas 84 pacientes apresentavam coronárias normais. O período subsequente à cirurgia vascular é caracterizado por estresse adrenérgico. A resposta adrenérgica pós-operatória pode predispor a isquemia miocárdica de

numerosas maneiras, incluindo taquicardia, tempo diastólico diminuído, vasoconstrição coronariana e agregação plaquetária (Breslow, 1992).

Os fármacos agonistas α_2 -adrenérgicos promovem, também, alterações sobre o sistema urinário. Solez et al. (1980) relataram que a clonidina foi capaz de diminuir incidência e gravidade da insuficiência renal aguda em coelhos desidratados, submetidos à isquemia renal por meio de pinçamento da artéria renal esquerda e nefrectomia direita. O grupo que recebeu clonidina apresentou maior depuração de creatinina, débito urinário, depuração de água livre e fluxo sanguíneo para região medular externa renal após alívio do pinçamento da artéria renal, quando comparado ao grupo controle. Em cães, a administração de clonidina venosa resultou em aumento na taxa de filtração glomerular (Strandhoy et al., 1982), no fluxo sanguíneo para medula renal (Kover et al., 1989) e no débito urinário. Esse aumento no débito urinário pode ser decorrente da diminuição na resposta ao trauma, 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 elevação seria decorrente de sua ação sobre a liberação de peptídeo natriurético. Rouch et al. relataram (1997) em modelo experimental de túbulo coletora isolado de rato, que a dexmedetomidina inibiu a absorção de água mediada pelo hormônio antidiurético. Horváth et al. (1996) observaram aumento do fluxo urinário em ratos que receberam dexmedetomidina na dose de $300 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via subcutânea.

Apesar de vários estudos realizados, são escassos os trabalhos experimentais realizados em que se utilize dose de dexmedetomidina semelhante àsquelas praticadas na sala de operação, e que demonstrem suas ações hemodinâmicas e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético.

2 OBJETIVO

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema cardiovascular e a concentração plasmática da vasopressina no cão e submetido à isquemia e reperfusão renais, empregando-se dose semelhante àquelas 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 adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

3.1 Animais Utilizados

Foram utilizados 20 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 10 animais em cada grupo.

Um grupo controle que recebeu solução de cloreto de sódio 0,9% e outro grupo 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:

Grupo1 - (G1) - Injeção de 20 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% , em 10 minutos, seguida de injeção de 20ml da mesma solução em 1 hora.

Grupo 2 - (G2) - 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 Seqüência 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 (6 mg.kg^{-1}) e fentanila ($5 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

- 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 O₂, 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 P_{ET}CO₂ e de sensor do oxímetro de pulso (SpO₂), que será 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 ml.kg⁻¹.h⁻¹) e administração de rocurônio na dose inicial de 0,6 mg.kg⁻¹, seguida de injeção contínua de 10 µg.kg.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 clameamento.
- 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 $6 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.
- 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-seo 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 de

oxigênio com oximetria de pulso (SpO₂), dióxido de carbono expirado (P_{ET}CO₂), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana.

- z) Estudo da função renal: esvaziamento vesical imediatamente antes do início do momento de estudo, coleta de urina por 15 minutos, esvaziamento vesical 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 de oxigênio com oximetria de pulso (spO₂), dióxido de carbono expirado (P_{ET}CO₂), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofagiana
- d) Estudo da função renal: esvaziamento vesical imediatamente antes do início do momento de estudo, coleta de urina por 15 minutos, esvaziamento vesical e determinação do volume urinário ao fim do período.

- e) Clampeamento da artéria renal esquerda, em ambos os grupos, por um período 30 minutos, imediatamente após o término do segundo momento (M2) de depuração.
- f) Desclampeamento da artéria renal esquerda.
- g) Imediatamente após o desclampeamento da artéria renal esquerda, iniciou-se o terceiro momento (M3) do experimento, com 15 minutos de duração.
- h) Coleta de sangue venoso e determinação da pressão arterial média (PAM), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), saturação de oxigênio com oximetria de pulso (spO₂), dióxido de carbono expirado (P_{ET}-CO₂), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofágiana.
- i) Estudo da função renal: esvaziamento vesical imediatamente antes do início do momento de estudo, coleta de urina por 15 minutos, esvaziamento vesical e determinação do volume urinário ao fim do período.
- j) Imediatamente após o fim da infusão da solução de dexmedetomidina, coincidindo com fim do terceiro momento (M3) do experimento e 30 minutos após o desclampeamento 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 de oxigênio com oximetria de pulso (spO₂), dióxido de carbono expirado (P_{ET}-CO₂), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofágiana.

- m) Estudo da função renal: esvaziamento vesical imediatamente antes do início do momento de estudo, coleta de urina por 15 minutos, esvaziamento vesical 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 de oxigênio com oximetria de pulso (spO₂), dióxido de carbono expirado (P_{ET}CO₂), frequência cardíaca (FC) e da temperatura esofágica.
- p) Estudo do volume urinário: esvaziamento vesical imediatamente antes do início do momento de estudo, coleta de urina por 15 minutos, esvaziamento vesical 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 de oclusão da artéria pulmonar (POAP)
- d) Índice cardíaco (IC)
- e) Índice de resistência vascular (IRVS)

3.4.3 Atributos Renais

- a) Débito urinário (DU)

3.4.4 Atributos Ventilatórios e de Oxigenação

- a) Saturação de pulso de oxigênio (SpO₂)

3.4.5 Temperatura

- a) Temperatura esofágica (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 termino do período de estabilização hemodinâmica.
- M3** - Imediatamente após o desclameamento da artéria renal esquerda, setenta minutos após o termino do período de estabilização hemodinâmica.
- M4** - Será obtido quinze minutos após o desclameamento da artéria renal esquerda, cento e 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.

Seqüência Experimental

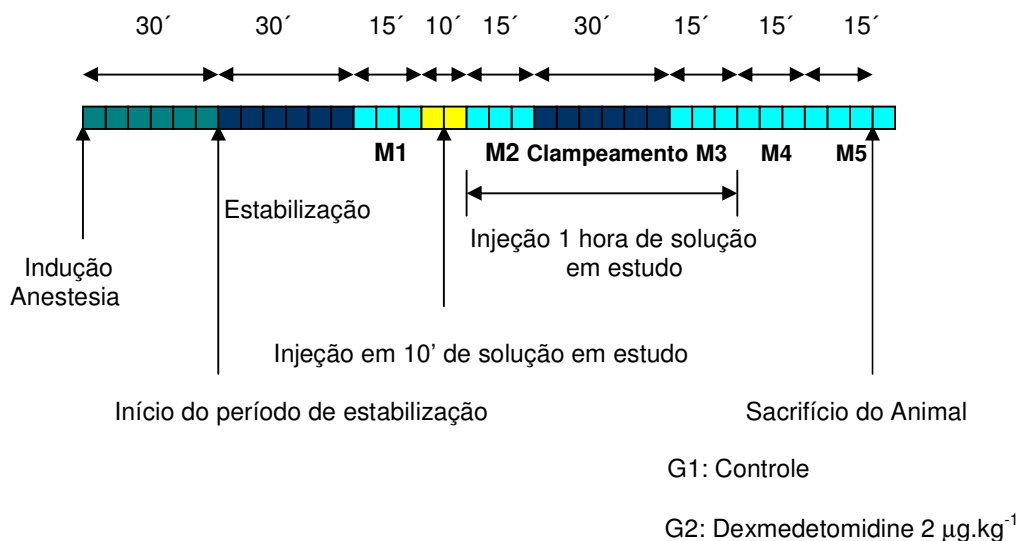


Figura 1 - Esquema da seqüência experimental

3.6 Técnicas Utilizadas

3.6.1 Preparo do animal

- a) Após período de jejum de 12 horas, porém com livre acesso à água, 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 intubação 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 minutos e foi monitorada pelo módulo de ventilação do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia) para manter a P_{ETCO_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 do isoflurano será feita pelo uso de vaporizador calibrado, e específico para esse agente halogenado, da Ohmeda (EUA). As concentrações inspiradas e expiradas do isoflurano,

O₂ e CO₂ 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. Dissecação 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 ml.kg⁻¹.h⁻¹, até o final do período de preparação cirúrgica, após foi reduzida para 6 ml.kg.h⁻¹, até o final do experimento, por esta mesma via administrou-se rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹, em *bolus* seguida de injeção contínua de 10 µg.kg.min⁻¹). A artéria femoral esquerda foi utilizada para mensuração da pressão arterial média, sendo, para 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 será 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 dissecação 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 o “prime” de creatinina (30 mg.kg^{-1}) e para-aminohipurato de sódio (4 mg.kg^{-1}), sendo que foi 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) Durante o experimento, para medida e registro da frequência cardíaca, PAM e da PAD foi utilizado o módulo específico do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia).
- b) Medidas do débito cardíaco foram realizadas pela técnica de termodiluição, considerando-se a média de três medidas subseqüentes, empregando-se o módulo de débito cardíaco do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia), utilizando-se soro fisiológico gelado como indicador, no volume de 10 ml através de cateter de Swan-Ganz.

- c) Medidas da saturação de pulso de oxigênio (SpO_2) e da pressão expirada final de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$), que foi obtida pela análise de amostra do ar expirado junto à válvula em y do circuito respiratório empregados módulos específicos do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia), para medidas e registro desses atributos.
- d) A medida e o registro da temperatura esofagiana foram obtidos por sensor apropriado, posicionado no terço inferior do esôfago, acoplado ao módulo específico do aparelho MS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia).
- e) 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) Medida de depuração: na metade do período de depuração foi colhido 10 ml de sangue da veia femoral direita, em tubos de centrífuga contendo duas gotas de heparina cada um. Durante cada período de depuração, com 15 minutos de duração a urina foi coletada em provetas graduadas.
- g) Para dosagem plasmática da vasopressina 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 graus C, separado o plasma e foi mantido congelado a - 20 graus C, até realização da dosagem da vasopressina.

3.6.4 Sacrifício do Animal

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

3.7 Métodos Utilizados

a) Hematócrito

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

b) Dosagem Plasmática da Vasopressina

A dosagem plasmática da vasopressina foi realizada através da técnica de radioimunoensaio.

3.8 Fórmulas Empregadas

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

a) Índice Cardíaco

$$IC = DC/SC$$

IC=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 (dina.s.cm⁻⁵.m⁻²)

PAM=Pressão arterial média

PAD=Pressão do átrio direito (mmHg)

IC=Índice Cardíaco (l.min⁻¹.m²)

c) Superfície Corporal (BSA)

Será 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.

Para as demais variáveis, já que as mesmas 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 Peso dos Cães

Tabela 1 – Peso (kg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental

Grupo	Média	DP
G1	21,40	4.65
G2	18,40	2.84

$p > 0,05$

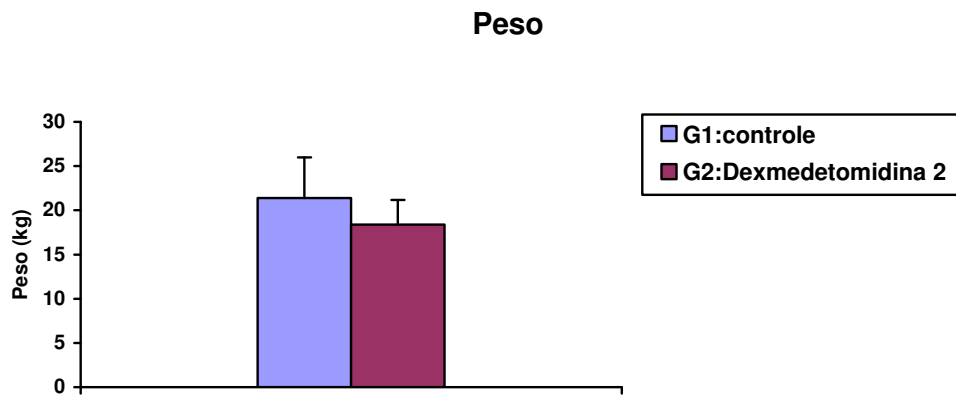


Figura 2 - Peso dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 1 - Peso dos cães. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
Diferença entre os grupos	G1=G2

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação ao peso.

4.2 Comprimento dos cães

Tabela 2. Comprimento dos cães (cm). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental

Grupo	Média	DP
G1	102,50	9,13
G2	93,15	15,22

p>0,05

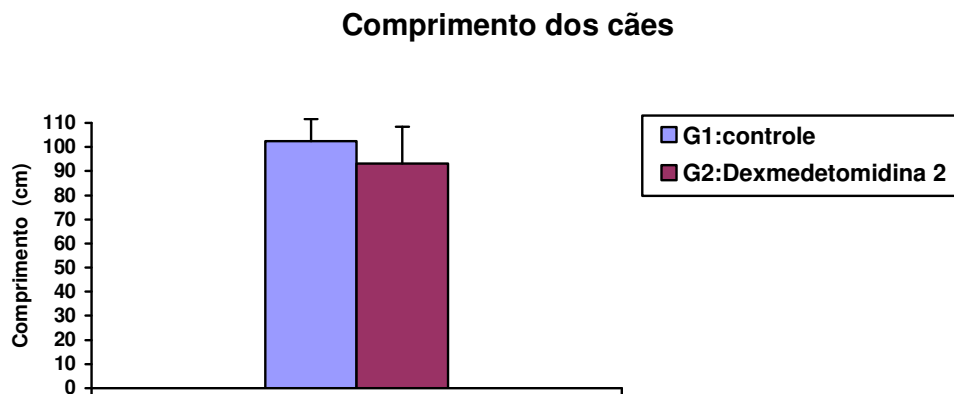


Figura 3 - Comprimento dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 2 - Comprimento dos cães. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
Diferença entre os grupos	G1=G2

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação ao comprimento.

4.3 Superfície Corporal

Tabela 3 - Superfície corporal dos cães (m²). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental

Grupo	Superfície Corporal (m ²)
G1	0.75± 0.11
G2	0.66± 0.10

p>0,05

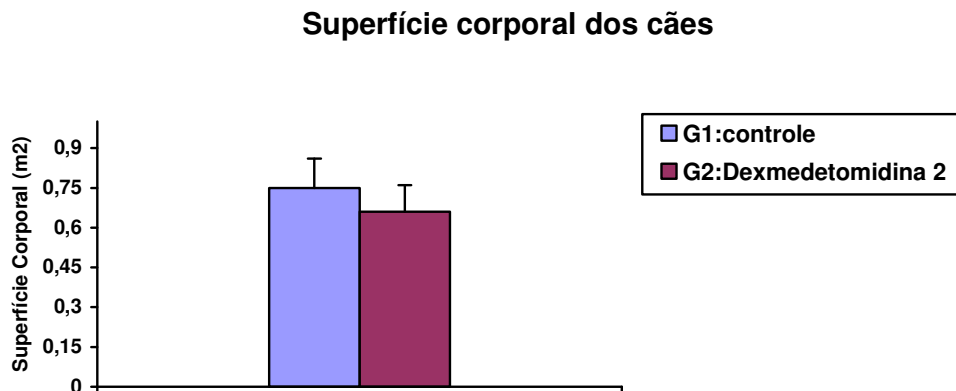


Figura 4 - Superfície corporal dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 3 - Superfície corporal dos cães. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
Diferença entre os grupos	G1=G2

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à superfície corporal.

4.4 Sexo

Tabela 4 - Proporção de machos e fêmeas nos dois grupos experimentais

Grupos	N	Sexo	
		Macho	Fêmea
G1	10	5	5
G2	10	4	6

$p > 0,05$

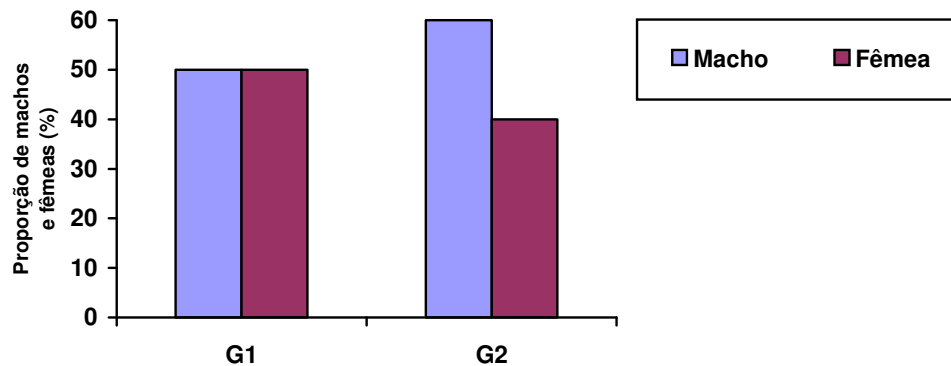


Figura 5 - Proporção de machos e fêmeas nos dois grupos estudados.

Quadro 4 - Proporção de machos e fêmeas. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
Diferença entre os grupos	G1=G2

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à superfície corporal.

4.5 Hematócrito

Tabela 5 - Hematócrito(%). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos		Valor p
	G1	G2	
M1	44,8±8,3	39,7±13,2	
M2	46,4±9,0	40,9±10,5	
M3	45,8±8,6	38,2±9,8	
M4	44,0±8,0	39,0±9,1	
M5	44,1±6,9	38,6±9,9	

p>0,05

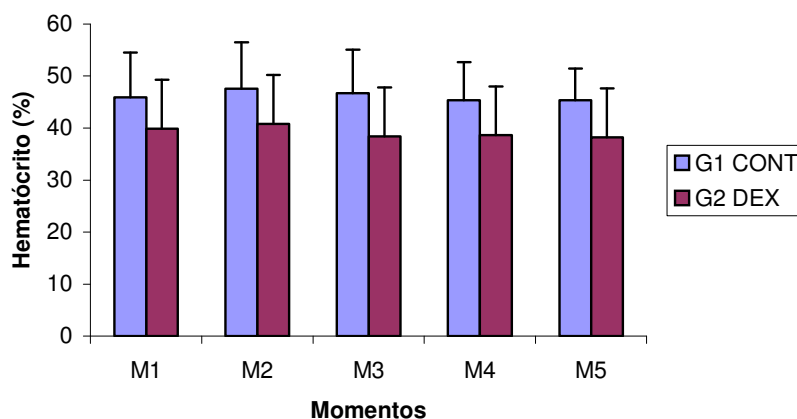


Figura 6 - Hematócrito dos cães. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 5 - Hematócrito dos cães. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: o hematócrito não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.6 Saturação de Pulso de Oxigênio

Tabela 6 - Saturação de pulso de oxigênio (%). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	98,8±0,6	98,1±1,3
M2	98,4±1,3	98,7±0,8
M3	98,8±1,2	98,8±0,4
M4	98,4±1,3	99,1±0,6
M5	98,5±1,5	98,7±0,9

p>0,05

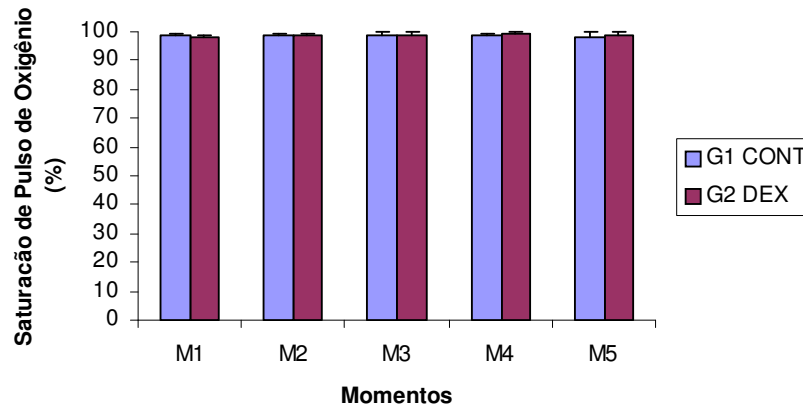


Figura 7 - Saturação de pulso oxigênio. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 6 - Saturação de pulso de oxigênio. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: a saturação de pulso de oxigênio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.7 Temperatura Esofágica

Tabela 7 - Temperatura esofágica (°C). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	36,5±0,7	36,7±0,8
M2	36,4±0,7	36,3±0,7
M3	36±1,0	35,7±0,8
M4	35,8±1,0	35,5±0,8
M5	35,7±1,1	35,4±0,8

p<0,05

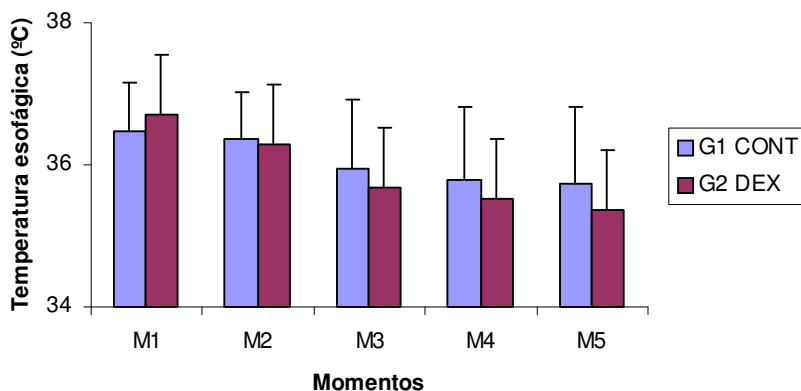


Figura 8 - Temperatura esofágica (°C). Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 7 - Temperatura esofágica (°C). Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1>G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2>M3=M4=M5 G2: M1=M2>M3=M4=M5

Comentário geral: a temperatura esofágica não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.8 Freqüência Cardíaca

Tabela 8 - Freqüência Cardíaca (bat.min⁻¹). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental

Momentos	Grupo	
	G1	G2
M1	106,6±24,0	111,1±30,8
M2	121,8±22,0	68,0±19,3
M3	134,1±16,8	80,2±24,8
M4	134,8±20,4	78,0±25,6
M5	129,4±20,7	84,7±29,8

p<0,05

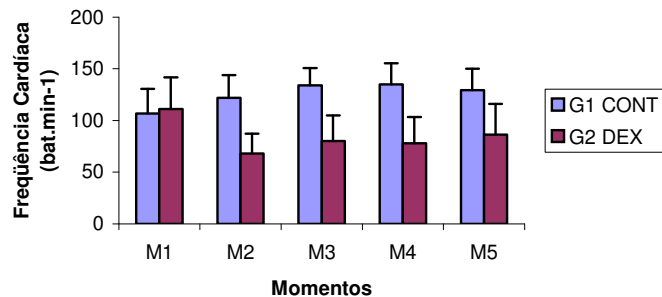


Figura 9 - Freqüência cardíaca. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 8 - Freqüência cardíaca. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01- Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1<G2 M2: G1>G2 M3: G1>G2 M4: G1>G2 M5: G1>G2
H02- Diferença entre os momentos em ca grupo	G1: M1=M2=M5; M2<M3=M4=M5 G2: M1>M2=M3=M4=M5; M1=M5

Comentário geral: a freqüência cardíaca foi menor no G1, no momento 1, nos demais momentos a freqüência cardíaca foi maior no grupo 1 que no grupo 2. Nos grupos, a freqüência cardíaca foi menor no M1, e no G2 houve diminuição significativa no M2, M3, M4 em relação ao M1.

4.9 Pressão Arterial Média

Tabela 9 - Pressão Arterial Média (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada grupo experimental

Momentos	Grupo	
	G1	G2
M1	111,2±18,3	114,6±12,7
M2	118,7±22,7	109,0±6,3
M3	119,7±23,0	118,8±17,7
M4	121,6±19,1	119,5±17,2
M5	119,6±19,9	116,2±14,2

p>0,05

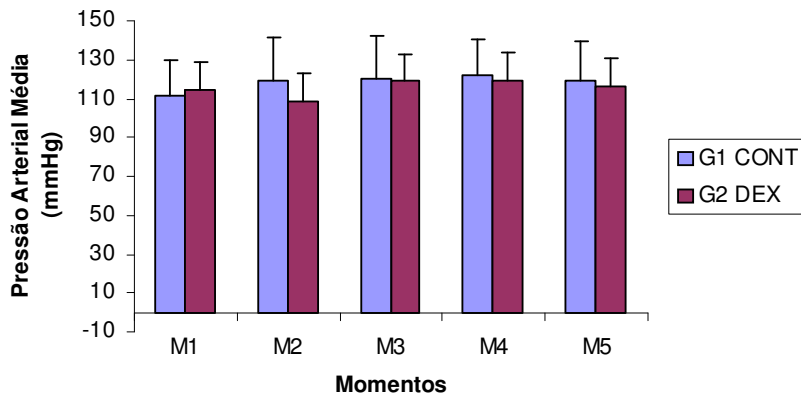


Figura 10 - Pressão arterial média. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 9 - Pressão arterial média. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02-Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: a pressão arterial média não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.10 Pressão Média do Átrio Direito

Tabela 10 - Pressão Média do Átrio Direito (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	3,6±1,3	3,6±1,6
M2	3,6±1,3	4,5±1,0
M3	3,4±1,3	3,8±1,5
M4	3,7±1,5	3,9±1,8
M5	3,2±1,6	4,0±1,6

p>0,05

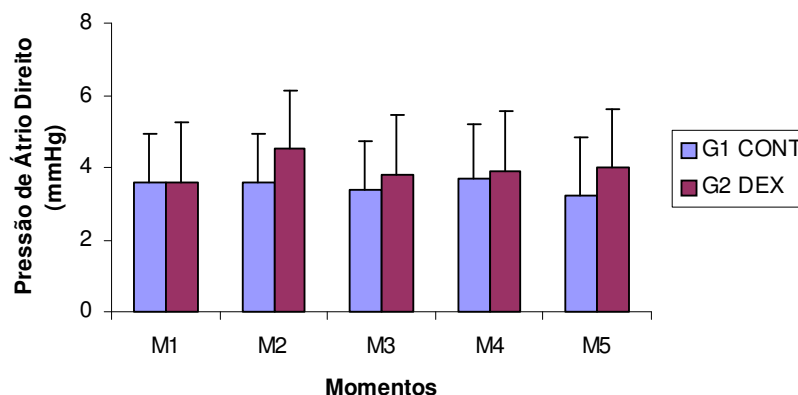


Figura 11 - Pressão média do átrio direito. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 10 - Pressão média do átrio direito. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01- Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: a pressão média de átrio direito não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.11 Pressão Média da Artéria Pulmonar

Tabela 11 - Pressão média da artéria pulmonar (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	14,5±2,4	13,8±2,9
M2	15,2±2,7	14,1±1,4
M3	14,1±2,8	13,8±2,5
M4	13,8±3,5	13,5±2,9
M5	13,8±3,2	13,4±3,1

p>0,05

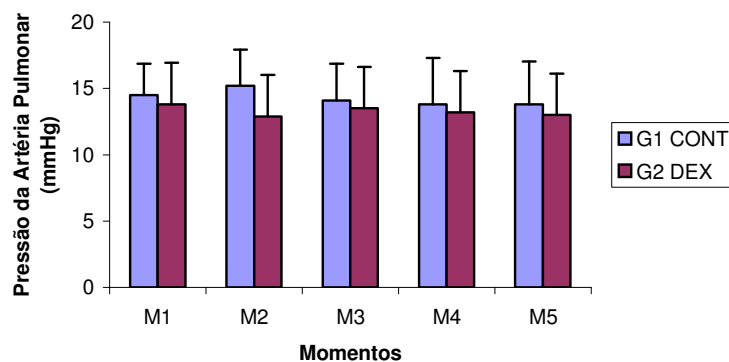


Figura 12 - Pressão média da artéria pulmonar. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 11 - Pressão média da artéria pulmonar. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: os grupos não apresentaram diferença significativa em relação à pressão média da artéria pulmonar.

4.12 Pressão Artéria Pulmonar Ocluída

Tabela 12 - Pressão artéria pulmonar ocluída (mmHg). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	5,0±2,1	5,1±1,4
M2	5,2±2,6	5,5±1,2
M3	4,7±2,1	5,4±1,4
M4	4,9±2,3	5,1±1,3
M5	4,5±2,1	4,7±1,9

p>0,05

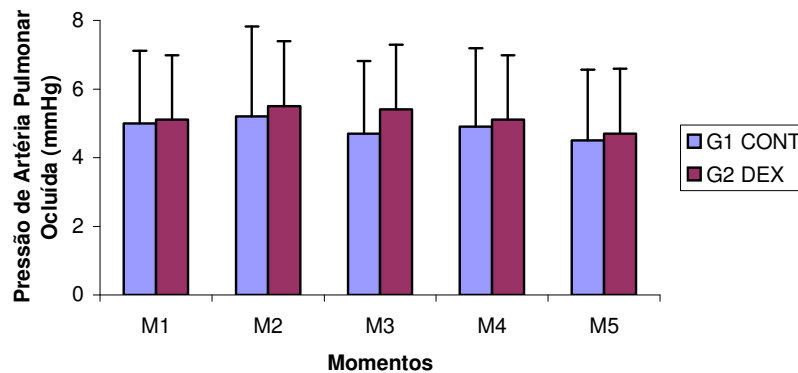


Figura 13 - Pressão artéria pulmonar ocluída. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 12 - Pressão artéria pulmonar ocluída. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: a pressão artéria pulmonar ocluída não apresentou diferença entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.13 Índice Cardíaco

Tabela 13 - Índice Cardíaco ($\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	4,2±0,9	4,5±1,2
M2	4,6±1,2	3,5±0,7
M3	4,3±1,4	3,6±1,3
M4	4,0±1,4	3,4±1,4
M5	4,0±1,4	3,5±1,0

p>0,05

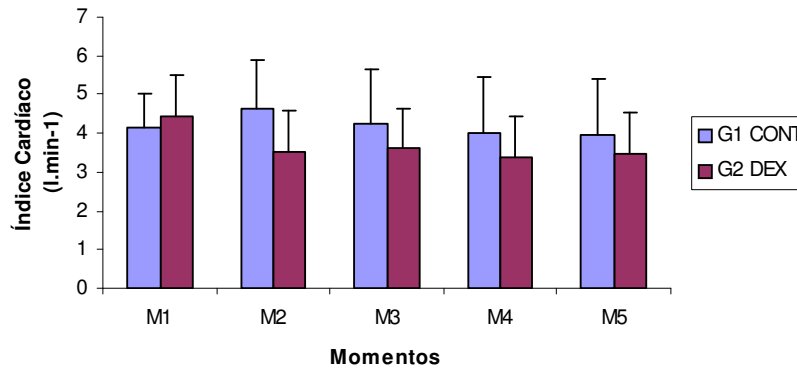


Figura 14 - Índice Cardíaco. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 13 - Índice Cardíaco. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02-Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: o índice cardíaco não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.14 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

Tabela 14 - Índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$). Média e desvio padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	2702,8±524,3	2112,4±545,6
M2	1994,6±618,6	2643,9±664,1
M3	2346,1±1195,8	3082,1±1053,4
M4	2728,1±1834,1	3333,4±1200,5
M5	2611,4±1405,9	2997,1±936,0

p>0,05

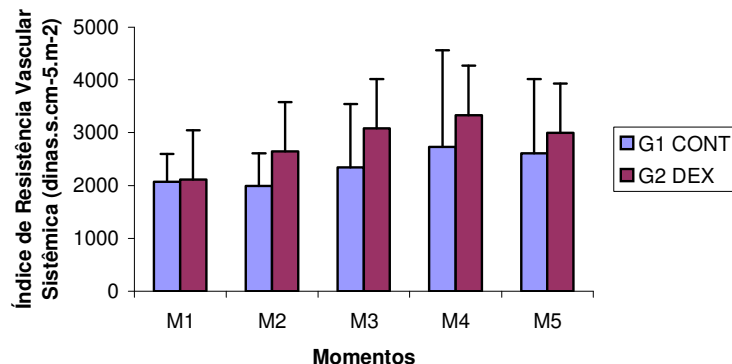


Figura 15 - Índice de resistência vascular sistêmica. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 14 - Índice de resistência vascular sistêmica. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01-Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: o índice de resistência vascular sistêmica não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

4.15 Vasopressina

Tabela 15 - Vasopressina (pg.ml⁻¹). Média e desvio-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais

Momentos	Grupos	
	G1	G2
M1	6,0±1,9	6,9±1,5
M2	5,6±2,3	5,0±1,1
M3	6,4±3,0	6,2±1,1
M4	7,0±3,0	6,4±2,4
M5	6,5±2,1	7,0±2,2

p>0,05

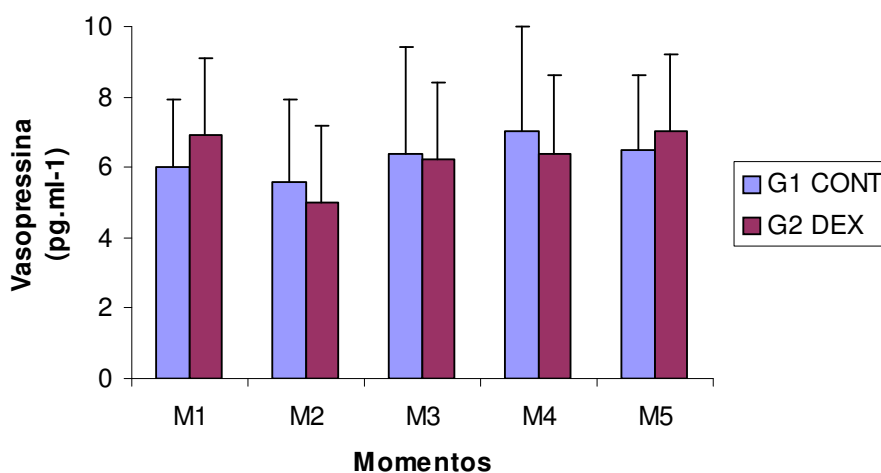


Figura 16 - Dosagem do hormônio vasopressina. Média e desvio padrão dos valores obtidos nos dois grupos estudados.

Quadro 15 - Concentração plasmática vasopressina. Hipótese testada e comentários

Hipótese	Comentários
H01- Diferença entre os grupos em cada momento	M1: G1=G2 M2: G1=G2 M3: G1=G2 M4: G1=G2 M5: G1=G2
H02- Diferença entre os momentos em cada grupo	G1: M1=M2=M3=M4=M5 G2: M1=M2=M3=M4=M5

Comentário geral: o hormônio antidiurético não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos de cada grupo.

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 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 dos 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 ao 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 fase de manutenção, 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.

5.1.2 Hidratação

Os animais dos dois grupos foram hidratados, via endovenosa, com solução de Ringer com lactado na dose de $18 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, durante os primeiros 30 minutos e, ao iniciar-se o período de estabilização hemodinâmica, diminuído 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.

5.1.3 Ventilação

Os animais foram ventilados com pressão positiva intermitente, ciclada a volume, com frequência respiratória de 12 a 16 movimentos por min 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 l.min⁻¹) e oxigênio (0,8 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 níveis adequados (99% a 100%) (Tabela 6, figura7, quadro6)

5.2 Dos Resultados

5.2.1 Temperatura

A temperatura esofágica normal para o cão é 38,5 a 39 °C (Massone 1999). Neste experimento a temperatura manteve-se em valores pouco abaixo aos valores normais para cão (tabela 7, figura 8, quadro 7). 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 tremores em resposta a 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 queda da temperatura, observada neste experimento, foi à impossibilidade de utilização do sistema de aquecimento externo por insuflação de ar quente, conhecida como manta térmica. O que impossibilitou tal técnica foi exposição do rim esquerdo que fazia parte do método de isquemia e reperfusão.

5.2.2 Atributos Hemodinâmicos

São descritas várias alterações cardiovasculares com o uso da dexmedetomidina.

Os α_2 -agonistas adrenérgicos medeiam seu efeitos cardiovasculares através da ativação de receptores no sistema nervoso central e periférico (Maze M, 1992; Gertler et al., 2001; Paris & Tonner, 2005). A estrutura destes α_2 -adrenorreceptores 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 noraepinefrina é reconhecida (Hayashi & Maze, 1993).

Os α_2 -adrenorreceptores podem ser pré ou pós-sinápticos. Os pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina 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 codificam em α_2C10 , α_2C2 , α_2C4 , o que corresponde, respectivamente, aos α_2A , α_2B e α_2C (Bylund, 1995; Saunders & Limbird, 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 noradrenalina 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 outras, 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 subtipo 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 I1, localizados no cérebro e I2, localizados no fígado, cérebro, pâncreas e rins. A ativação dos receptores I1 promove alterações na pressão arterial (Kamisaki Y. et al., 1990; Khan ZP et al., 1999). Mest et al., 1995 utilizando um α_2 -agonista seletivo para o receptor I1, monoxidine, em cobaias observaram aumento ao limiar para arritmias cardíacas; sugerindo que a ativação do receptor I1 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)

5.2.2.1 Freqüência Cardíaca

A freqüência cardíaca foi maior no G1 nos M2, M3, M4, M5 em relação ao G2. Nos grupos, observamos que no G2 a freqüência cardíaca foi maior no M1 em relação aos M2, M3, M4 (tabela 8, figura 9, quadro 8).

A freqüência cardíaca normal, no cão, situa-se entre 60 e 120 batimentos por minuto (Massone, 1999). Os nossos animais apresentaram-se dentro destes limites.

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

O fentanil tende a reduzir freqüência 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 freqüência cardíaca quando utilizaram fentanil ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) associado a propofol na indução anestésica. Neste experimento, foi observada pouca alteração na freqüência cardíaca.

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

Nesse experimento, dexmedetomidina diminuiu freqüência cardíaca de forma significativa. 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, 1991) podendo ser esta a justificativa para queda da freqüência cardíaca observada neste experimento. Administração de

1 $\mu\text{.kg}^{-1}$ dexmedetomidina, *em bolus*, resulta em diminuição da frequência cardíaca, especialmente em voluntários jovens e saudáveis (Bloor et al., 1993).

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; Vilela, 2003).

5.2.2.2 Pressão Arterial Média

A pressão arterial média não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o experimento. Nos momentos de cada grupo também não houve diferença (tabela 9, figura 10, quadro 9).

O propofol é importante depressor do aparelho cardiovascular, sendo mais depressor que o tiopental (Grounds et al., 1986). Dependendo da dose de indução, o propofol reduz pressão arterial média em torno de 15 a 30%, sendo esta depressão mais acentuada quando associado opióides, principalmente em doentes idosos e hipovolêmicos (White, 1988; Sellgren et al., 1995). A provável causa da hipotensão é redução do débito cardíaco, causado pela depressão miocárdica, e aumento da capacitância venosa, por redução da resistência vascular sistêmica (Cleaeys et al., 1988). Tanto depressão miocárdica quanto redução da resistência vascular sistêmica são dose dependente (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 queda da concentração plasmática do propofol. Houve um intervalo de 60 minutos entre injeção de propofol na indução, e início do primeiro momento de estudo, sendo então pouco provável que essa droga tenha interferido de forma significativa na pressão arterial.

O fentanil tende reduzir pressão arterial quando associado ao propofol na indução anestésica. Esse efeito é bem descrito 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 $\mu\text{.kg}^{-1}$, 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 -adrenorreceptores 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 (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 queda da pressão arterial (Ruffolo et al., 1985; Kubo et al., 1981). Por conseguinte, a estimulação dos α_2 -adrenorreceptores, no endotélio, provoca vasoconstrição, sendo esta explicação 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, sendo que 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 um minuto após o *bolus* e foi atribuído aos efeitos excitatórios diretos sobre os α_2 -adrenorreceptores 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 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, em 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, sendo observado apenas queda da pressão arterial de até 13%.

Em 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 observada elevação inicial da pressão arterial média, provavelmente porque a dose inicial foi administrada em 10 minutos, não sendo administrada em *bolus*. 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 (Link, 1996). Também não houve diminuição da pressão arterial média. Este resultado difere de vários relatos da literatura, porém estudos experimentais nos quais a dexmedetomidina promoveu alterações importantes da pressão arterial mediana, 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 técnica anestésica empregada que diminuíram as catecolaminas previamente à infusão

de dexmedetomidina podem explicar a não queda da pressão arterial descrita pela literatura após uso de dexmedetomidina. Ribeiro et al. (2003) realizando um estudo semelhante, mas sem submeter os cães à isquemia renal, descreveram resultados semelhantes com relação à pressão arterial média.

5.2.2.3 Pressão atrial direita, pressão de artéria pulmonar e pressão de artéria pulmonar ocluída

A dexmedetomidina não promoveu neste experimento, alterações na pressão atrial direita, na pressão de artéria pulmonar, e na pressão de artéria pulmonar ocluída. (tabelas 10, 11, 12; figuras 11, 12, 13; quadros 10, 11, 12).

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

5.2.2.4 Índice cardíaco

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 em 2 minutos na dose de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, observaram diminuição do débito cardíaco, causado 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}$). Prinzem 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 importante 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 (2003) observou 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 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, 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; Baumgart et al., 1999; Flacke et al., 1993; Jones et al., 2005). 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 controle (tabela 13, figura 14, quadro 13). É provável que as doses de dexmedetomidina utilizadas neste experimento não foram suficientes para alterar o índice cardíaco. Entretanto o índice cardíaco foi menor em todos os momentos após uso de dexmedetomidina, mas sem significado estatístico.

As alterações promovidas pela dexmedetomidina são doses dependentes. A utilização de doses baixas, 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, resistência vascular sistêmica, exacerbando as alterações hemodinâmicas.

5.2.2.5 Índice de resistência vascular sistêmica

Neste experimento, a dexmedetomidina não produziu alteração significativa do índice de resistência vascular sistêmica (tabela 14, figura 15, quadro 14)

Bloor et al. (1989) em estudo realizado em cães anestesiados relataram aumento significativo da resistência vascular sistêmica após injeção de dexmedetomidina na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ 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 $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$), 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 intervalo de 2 minutos ($0,25$; $0,5$; $1,0$; $2,0$ e $4,0 \mu\text{g.kg}^{-1}$), o intervalo entre as doses foi de vinte minutos. Houve retorno aos valores basais 20 minutos após a primeira dose de $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1}$. 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}$).

Ebert et al. (2000) observaram aumento da resistência vascular sistêmica com concentração plasmática de dexmedetomidina a partir de 1,9 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 $\mu\text{g.kg}^{-1}$).

Villela (2003) não visualizou aumento significativo do índice de resistência vascular sistêmica em cães anestesiados com isoflurano e que receberam dexmedetomidina intravenosa na dose de 1 $\mu\text{.kg}^{-1}$ e 2 $\mu\text{.kg}^{-1}$ em injeção venosa de 10 minutos e mantendo estas doses em infusão contínua por 1 hora.

Snapir et al. (2006) observaram comportamento bifásico do índice de resistência vascular sistêmica em voluntários jovens, em concentrações plasmáticas baixas (0,5 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. Tal elevação é decorrente de sua ação sobre a α_2 -adrenorreceptores localizados nos vasos, produzindo influxo de cálcio

extracelular e vasoconstrição (Drew & Writing, 1977; Van Zweiten & Timmermans, 1983; Villela, 2003; 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. .

5.2.2.6 Vasopressina

Vasopressina, também conhecido como hormônio antidiurético, é sintetizado nos pericários dos neurônios magnocelulares no núcleo supra-óptico e núcleo paraventricular, decorrente da clivagem nos grânulos secretórios de proteínas maiores em vasopressina, neurofisina₂ e co-peptina (Bimbaumer, 2000). Também é sintetizada 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 vasopressina, 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 à hipotensão grave promovem a liberação de vasopressina (Kovacs & Robertson, 1992)

As ações da vasopressina são mediadas pelas interações com dois principais receptores: V₁ e V₂. Os receptores V₁ 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 vasopressina são definidos pelas suas seqüências primárias de aminoácidos. Esses receptores clonados são acoplados a proteína G. Manning et al. (1999) sintetizaram novos agonistas peptídicos da vasopressina hipotensores que não interagem com os receptores V_{1a} , V_{1b} , ou V_2 e que pode estimular um novo receptor vasodilatador de vasopressina.

Os efeitos orgânicos da vasopressina manifestam-se principalmente sobre o sistema cardiovascular e renal.

A vasopressina 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 demonstrou que a vasopressina ajuda 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 pela vasopressina, e administração de um antagonista peptídico dos receptores V_1 melhora a função hemodinâmica destes pacientes (Thibonnier, 1988)

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

A concentração plasmática da vasopressina no cão é de 0 a 5 pg.ml^{-1} (Cowley, 1982) e apresenta meia vida de 5 a 8 minutos (Lauson, 1967). Entretanto vários autores encontraram valores sanguíneos bastante elevados da vasopressina após procedimentos anestésicos-cirúrgicos em cães. (Reide et al. 1984). Neste experimento, a concentração plasmática está pouco elevada, no momento controle e em ambos os grupos, provavelmente a hidratação dos animais e a opção pelo uso de opióide na indução (Leander, 1985) tenham evitado uma concentração maior da vasopressina no momento controle.

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

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

Vários mecanismos podem explicar a inibição da vasopressina 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 da vasopressina (tabela 15, figura 16, quadro 15).

6 Conclusão

No cão, nas condições empregadas, a dexmedetomidina:

- a) não altera a pressão arterial média.
- c) não altera o índice cardíaco e índice resistência vascular sistêmica.
- c) promoveu diminuição da frequência cardíaca.
- d) promove boa estabilidade hemodinâmica.
- e) 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; 73:230-5.

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.

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.

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

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; 357:333-5.

Blake DW, Ludbrook J, Van LAF. Dexmedetomidine and haemodynamic responses to acute central hypovolaemia in conscious rabbits. *Clin Exp Pharmacol & Physiol.* 2000; 27:801-9.

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.

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

Breslow MJ: The role of stress hormones in perioperative myocardial ischemia. *Int Anesthesiol Clin.* 1992; 30:81-100.

Bylund DB. Pharmacological characteristics of α -2 adrenergic receptors subtypes. *Ann NY Acad Sci.* 1995; 763:1-7.

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.

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.

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

Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology.* 2001; 94:1133-8.

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

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.

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, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology. 2000; 93: 382-94.

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.

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 dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in autotomically denervated dogs. J cardiovasc Pharmacol. 1990; 16:616-23.

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; 41-9.

Frumento RJ, Playford HR, Wahlander S, Park H, Pascoe J, Slanden RN, Sommet J. Dexmedetomidine is associated with long-term decrease in serum creatinine following ortho-topic lung transplantation: 448. *Crit Care Med.* 2004; 32: A124.

Garwood S. Renal insufficiency after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 8:227-41.

Gelman S, The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology.* 1995; 82:1026-60.

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

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

Gueler F, Rong S, Park JK, Fiebeler A, Menne J, Elger M, Mueller DN, Hampich F, Dechend R, Kunter U, Luft FC, Haller H. Post ischemic acute renal failure is

reduced by short-term statin treatment in a rat model. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:2288-98.

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.

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

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

Ideura T, Solez K, Heptinstall RH. The effect of clonidine on tubular obstruction in postischemic acute renal failure in the rabbit demonstrated by microradiography microdissection. *Am J Pathol.* 1980; 98:123-50.

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.

De Jonge 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.

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.

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 by-pass grafting. *Anesthesiology* 1997. 86:331-45.

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

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

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

Kimura T, Share L, Wang BC, Crofton JT. The role of central adrenoreceptors in the control of vasopressin release and blood pressure. *Endocrinology.* 1981; 108:1829-36

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

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.

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

Landesberg G, Luria MH, Cotev S. Importance of long –duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet.* 1993; 341:715

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

Laubie M, Schimitt 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

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´Carrol A-M, McBride OW, Konig M, Morel A, Browstein MJ. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link nephrogenic diabetes insipidus. Nature. 1992; 357:336-39

Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, London MJ, Tubau JF, Tateo IM. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing nocardiac surgery. N Engl J Med. 1990; 1781-8

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

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

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

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.

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

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

Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I: Effect of mivazerol on perioperative on peri-operative cardiac complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease: the european mivazerol trial. *Anesthesiology*. 1999; 91:951-61

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, Wartier 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.

Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven L, Blankensteijn JD Baars HF., Yo T-I., Trocino G., Vigna C., Roelandt JRTC., van Urk H., Fioretti PM, Paelinck B. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999; 341:1794-94.

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

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

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, 2000:228-72.

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, Lecheme 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.

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

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.

Snafir 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.

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

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

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

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

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

Svennson LG, Sun J, Nadolny E, Kimmel WA. Prospective evaluation of minimal blood use for ascending aorta and aortic operations. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59:1501-08

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.

Taniguchi T, Kidami Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med.* 2004; 32:1322-1326.

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

Twerky RS. The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. In: Barash PG, Deutsch S, Tinker J, editors. Refresher courses in anesthesiology in ASA annual meeting; Philadelphia; 1993. Pennsylvania; 1993. chap. 13; p. 159-175.

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

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; 67:611-615

Vilela NR. Efeitos renais e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético de duas doses de dexmedetomidina. Estudo experimental em cães anestesiados. [doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2003.

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

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

Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM, Lange S, Durieux M. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. *Anesth Analg.* 2003; 96:657-64.

Willigers HM, Prinzen FW, Roekaerts PM. Comparison of the effects of dexmedetomidine and esmolol on myocardial oxygen consumption in dogs. *Eur J Anaesth.* 2004; 21:957-966.

8 APÊNDICE

Tabela 16 – Peso dos cães (kg).

G1	Peso	G2	Peso
cão 1	22	cão 1	21
cão 2	21	cão 2	15
cão 3	23	cão 3	21
cão 4	15	cão 4	17
cão 5	21	cão 5	22
cão 6	29	cão 6	13
cão 7	18	cão 7	19
cão 8	29	cão 8	20
cão 9	18	cão 9	18
cão 10	18	cão 10	18

Tabela 17 – Comprimento dos cães (cm).

G1	Comprimento	G2	Comprimento
cão 1	98	cão 1	94
cão 2	94	cão 2	91,5
cão 3	111	cão 3	93
cão 4	91,5	cão 4	53
cão 5	93	cão 5	111
cão 6	111,5	cão 6	93
cão 7	107	cão 7	100
cão 8	118	cão 8	101
cão 9	104	cão 9	96
cão 10	97	cão 10	99

Tabela 18 – Superfície corporal (m²).

G1	ASC	G2	ASC
cão 1	0,,71	cão 1	0,71
cão 2	0,71	cão 2	0,6
cão 3	0,83	cão 3	0,7
cão 4	0,6	cão 4	0,43
cão 5	0,7	cão 5	0,81
cão 6	0,92	cão 6	0,57
cão 7	0,73	cão 7	0,71
cão 8	0,95	cão 8	0,73
cão 9	0,71	cão 9	0,67
cão 10	0,66	cão 10	0,69

Tabela 19 – Sexo

G1	Sexo	G2	Sexo
cão 1	Fêmea	cão 1	Macho
cão 2	Fêmea	cão 2	Macho
cão 3	Fêmea	cão 3	Fêmea
cão 4	Macho	cão 4	Macho
cão 5	Macho	cão 5	Macho
cão 6	Macho	cão 6	Macho
cão 7	Macho	cão 7	Fêmea
cão 8	Macho	cão 8	Macho
cão 9	Fêmea	cão 9	Fêmea
cão 10	Fêmea	cão 10	Fêmea

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	53	52	49	48	47
2	44	48	50	45	45
3	31	34	33	35	38
4	34	29	32	35	35
5	40	47	42	39	49
6	55	54	50	50	50
7	51	53	50	45	43
8	45	53	50	45	41
9	54	54	55	55	50
10	52	52	56	56	55
G2					
Cão					
1	42	40	40	35	35
2	28	35	35	36	35
3	30	31	30	30	31
4	44	51	50	50	50
5	24	26	23	24	20
6	28	32	30	35	35
7	62	57	53	50	51
8	40	43	38	38	39
9	47	49	44	48	47
10	54	44	41	40	39

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	99	99	99	98	99
2	98	97	98	98	97
3	99	99	99	99	99
4	99	99	100	100	99
5	99	99	100	99	99
6	99	99	99	99	99
7	98	97	96	97	95
8	98	96	98	98	98
9	99	99	99	96	97
10	100	100	100	100	100
G2					
Cão					
1	99	99	99	100	97
2	99	99	99	99	100
3	98	98	99	99	99
4	99	99	98	99	99
5	99	97	98	98	98
6	99	98	99	100	100
7	98	100	99	99	99
8	95	99	99	99	99
9	97	99	99	99	99
10	98	99	99	99	99

Tabela 22 – Temperatura esofágica (°C). Valores obtidos em cada cão nos momentos de cada grupo

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	36,7	36,6	36,6	36,5	36,4
2	36,8	36,7	36,6	36,5	36,5
3	36,2	36,3	35,9	35,4	35,1
4	35	35	33,7	33,5	33,4
5	36,9	36,8	36	36,1	36,1
6	36,9	36,9	36,8	36,7	36,6
7	37,3	37	36,8	36,6	36,7
8	35,9	35,6	35,2	35	34,8
9	36,9	36,9	36,5	36,5	36,6
10	36,1	35,9	35,4	35,2	35,1
G2					
Cão					
1	35,7	35,3	34,9	34,5	34,3
2	37,9	37,2	36,5	36,4	36,3
3	35,7	35	34,7	34,5	34,4
4	36,3	36,1	35,4	35	34,8
5	36,2	36,4	35,4	35,6	35,4
6	36,5	36,1	35,1	34,9	34,8
7	37	36,2	35,4	35,3	35,1
8	37,5	37,1	36,7	36,4	36,2
9	37,4	37,2	36,9	36,9	36,8
10	36,8	36,3	35,9	35,7	35,6

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	137	139	142	155	146
2	123	131	144	138	128
3	72	107	113	117	110
4	88	98	132	120	117
5	125	141	129	136	127
6	78	113	114	106	100
7	120	125	127	128	127
8	104	99	123	120	120
9	86	101	150	162	148
10	133	164	167	166	171
G2					
Cão					
1	105	65	52	58	66
2	146	66	105	103	130
3	100	54	70	92	90
4	82	47	57	46	45
5	162	97	107	95	107
6	111	92	122	122	133
7	146	59	53	50	54
8	107	85	82	79	78
9	80	76	88	82	87
10	72	39	66	53	72

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	126	127	131	130	126
2	96	97	102	119	106
3	121	122	104	102	112
4	101	101	109	112	117
5	97	111	96	109	105
6	109	113	126	125	122
7	95	99	102	110	105
8	154	175	174	169	171
9	108	113	128	129	107
10	105	129	125	111	125
G2					
Cão					
1	121	104	115	117	131
2	128	115	146	150	130
3	107	112	112	105	106
4	143	123	135	123	123
5	104	106	92	93	97
6	111	108	134	138	140
7	113	107	135	127	114
8	111	105	113	123	113
9	106	109	100	119	107
10	102	101	106	100	101

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	2	5	5	5	3
2	3	3	2	3	2
3	5	3	3	4	3
4	3	3	3	2	3
5	4	6	4	4	4
6	5	3	2	3	2
7	6	4	6	7	7
8	3	5	4	4	4
9	3	2	3	3	3
10	2	2	2	2	1
G2					
Cão					
1	6	5	6	7	5
2	2	5	4	4	5
3	5	6	5	4	6
4	6	5	5	6	6
5	2	3	3	3	3
6	3	5	2	1	2
7	4	4	5	4	5
8	2	4	4	5	4
9	3	3	2	2	2
10	3	5	2	3	2

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
G1					
Cão					
1	16	17	15	15	16
2	16	15	13	12	13
3	16	15	16	16	15
4	15	15	14	14	15
5	13	17	11	12	12
6	17	18	18	18	17
7	17	16	16	18	17
8	13	18	17	16	16
9	12	11	11	8	8
10	10	10	10	9	9
G2					
Cão					
1	19	15	15	17	19
2	15	13	16	17	17
3	15	14	13	12	13
4	14	13	11	12	11
5	10	12	12	12	12
6	12	14	18	16	14
7	20	14	14	15	14
8	10	11	15	12	11
9	11	12	10	9	9
10	12	11	11	10	10

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
G1					
Cão					
1	4	6	7	6	5
2	4	4	6	6	5
3	8	6	6	5	6
4	5	4	4	4	4
5	6	7	7	8	7
6	6	7	6	6	6
7	4	5	3	6	4
8	8	10	5	6	6
9	4	2	1	1	1
10	1	1	2	1	1
G2					
Cão					
1	7	6	7	6	6
2	6	7	6	4	6
3	7	6	7	6	4
4	6	6	6	6	6
5	3	3	5	5	4
6	4	7	5	5	6
7	5	5	6	5	6
8	5	5	5	6	6
9	5	5	2	2	2
10	3	5	5	6	1

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
G1					
Cão					
1	5,1	5,3	5,4	5,6	5,4
2	4,1	3,6	2,6	2,7	2,5
3	4	4,5	4,2	4,3	4,2
4	4,8	5,7	5	4,4	4,5
5	4,7	5,7	6,4	5,7	6
6	4,4	4,4	4	3,6	3,7
7	4,9	4,8	4,7	5,2	4,4
8	4,3	6,5	5,4	4,7	4,9
9	2,8	2,5	1,9	1,3	1,3
10	2,4	3,2	3	2,7	2,6
G2					
Cão					
1	4	4,2	5	4,2	4,8
2	6,1	4,1	5,9	6,7	5,4
3	5,3	3,9	3,3	3,7	3,6
4	4,7	3,3	3,2	2,7	3
5	5	4,7	3,7	3,1	3,3
6	4	3,7	5	4,3	4,1
7	6,1	3,2	2,1	2	2,5
8	2,8	2,7	2,2	1,9	2,2
9	3,5	3,3	2,9	2,4	2,4
10	3	2,2	2,8	2,8	3,4

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
G1					
Cão					
1	1935,70	1855,60	1913,00	1825,20	1824,00
2	1815,80	2113,20	3033,70	3403,00	3372,60
3	2311,70	2116,50	1903,30	1826,50	2078,30
4	1643,40	1378,40	1694,60	1975,90	2032,60
5	1582,70	1469,80	1182,00	1511,70	1386,40
6	1871,60	2004,40	2488,50	2683,70	2570,20
7	1443,20	1566,70	1643,90	1594,50	1777,80
8	2777,10	2076,00	2519,40	2786,10	2735,20
9	3029,10	3578,20	5389,70	7662,10	6279,10
10	2317,50	1786,80	1692,80	2012,50	2058,20
G2					
Cão					
1	2317,50	3941,60	4592,90	4716,90	4842,80
2	1637,70	2144,60	1893,90	1694,20	1804,00
3	1531,10	2182,00	2616,20	2209,00	2204,40
4	2309,00	2752,60	3180,90	3434,20	3161,40
5	1627,10	1746,00	1945,60	2318,70	2260,30
6	2182,30	2239,80	2130,00	2547,60	2659,10
7	1437,00	2488,50	4794,30	4877,10	3349,20
8	3126,20	2940,20	3966,40	4907,30	3966,40
9	2332,10	2515,40	2696,80	3856,90	3428,30
10	2624,30	3488,50	3003,50	2772,20	2294,80

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

GRUPO	MOMENTOS				
	M1	M2	M3	M4	M5
G1					
Cão					
1	8,20	4,43	5,51	5,14	4,86
2	5,48	5,20	5,56	6,18	6,55
3	5,56	4,96	7,56	6,08	7,43
4	5,32	4,28	5,03	5,14	4,73
5	3,45	4,21	4,22	5,02	4,72
6	5,53	4,98	5,59	5,29	6,47
7	7,10	6,78	6,00	6,85	6,23
8	7,13	5,42	7,92	8,28	7,16
9	6,91	6,19	11,89	10,67	9,93
10	8,23	10,95	10,97	13,63	9,85
G2					
Cão					
1	6,47	6,52	6,19	5,33	5,39
2	4,82	5,08	4,08	5,71	4,49
3	3,72	2,80	3,76	5,16	6,13
4	7,68	4,75	5,28	5,41	6,02
5	2,38	2,84	2,48	3,79	3,18
6	6,05	5,63	5,70	5,98	6,14
7	5,56	5,43	5,14	4,45	6,32
8	9,31	5,71	5,40	5,88	5,88
9	7,25	4,95	7,24	10,54	11,00
10	6,26	3,05	7,62	5,38	5,87