

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE CÃES SADIOS E
NEFROPATAS SOB INFUSÃO DE DOPAMINA**

Alexandre Martini de Brum
Medico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO - BRASIL
2007

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL DE CÃES SADIOS E
NEFROPATAS SOB INFUSÃO DE DOPAMINA**

Alexandre Martini de Brum

Orientador: Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, *Campus* de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (área de concentração em Clínica Médica Veterinária).

Jaboticabal – SP
2007

Brum, Alexandre Martini
B893a Avaliação da função renal de cães saudáveis e nefropatas sob
infusão de dopamina / Alexandre Martini de Brum. -- Jaboticabal,
2007
v, 46 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2007
Orientadora: Marileida Bonafim Carvalho
Banca examinadora: Aparecido Antonio Camacho, Márcia Mery
Kogika
Bibliografia

1. Dopamina. 2. Nefropatia. 3. Fósforo. I. Título. II. Jaboticabal-
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.61:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço
Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ALEXANDRE MARTINI DE BRUM – nascido em Porto Alegre, aos 02 dias do mês de maio do ano de 1979, filho de Arnaldo Roberto de Brum e Tânia Mara Martini de Brum. Em Janeiro de 2003, graduou-se em Medicina Veterinária na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Nos anos de 2003 e 2004 participou do programa de aprimoramento em Clínica Médica de Pequenos Animais. Em março de 2005, ingressou no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, junto à faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, em nível de Mestrado.

Ao meu pai e minha mãe pelo exemplo, força,
educação, caráter e amor concedido.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho, me dar força para vencer obstáculos e pelas bênçãos recebidas ao longo da vida;

Aos meus pais, pelo exemplo, dedicação e sacrifício para que eu pudesse realizar meus sonhos. Um dia espero conseguir retribuir tudo que vocês fizeram por mim e me tornar um pai tão bom quanto vocês são;

Aos meus irmãos, Ângela, Adriana e Roberto, pelo incentivo e força que sempre me deram. Mesmo à distância, sempre pude contar com vocês;

À minha namorada Tatiana, pela paciência, apoio, carinho e amor concedidos. As palavras escritas em qualquer agradecimento sempre serão poucas para expressar minha gratidão e amor;

Às minhas avós, Haydée, Catarina e Carmem, que infelizmente não estão presentes, mas o amor e carinho delas sempre ficarão guardados no meu coração;

À Nádia, pela amizade e carinho em todos esses anos;

A Charles e Marilda *in memoriam*, pelo carinho, força e apoio em todos os momentos, mesmo que a distância;

À Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho, não só pela oportunidade oferecida e orientação na residência e mestrado, mas também pelo exemplo profissional e pessoal;

Aos professores Aparecido Antonio Camacho e Márcia Mery Kogika, pelas sugestões feitas na defesa de dissertação;

Aos professores Carlos Augusto Valadão e Antônio de Queiroz Neto, pelas contribuições feitas na banca de qualificação;

Aos colegas do “Antro do HV”, João Paulo, Beto, Daniel Gerardi, Gustavinho, Andriago, Vassora, Bozo, Marcão, André, Dedo, Serginho, Sandro e Cida, pela amizade e apoio incondicionais. Vocês são verdadeiros irmãos e a nossa amizade sempre ficará guardada no coração;

Aos amigos do Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Unesp – Campus Jaboticabal, pela amizade, apoio e conhecimentos passados;

Aos residentes, estagiários, pós-graduandos e funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV da Unesp – Campus Jaboticabal, pela amizade e colaboração;

Ao Prof. Dr. Félix González, meu primeiro mestre, que despertou meu interesse por pesquisa;

Aos professores do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV da Unesp – Campus Jaboticabal, pela amizade e conhecimentos transmitidos ao longo da residência e mestrado;

À supervisão do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV da Unesp – Campus Jaboticabal, pela concessão e uso das instalações;

Aos amigos Luis, Elizete, Vó Maria e Fernanda, pelo apoio e amizade. Pessoas maravilhosas que me deram muita força no início de uma nova etapa da minha vida;

Aos colegas de trabalho, Daniel, Juan, Aline, Thaís, Gabriel, José Abdo, Nelly, Ricardo, Guilherme, Cláudia, pelo apoio e amizade nesta nova etapa da minha vida;

Aos animais, os meus verdadeiros incentivadores, Parkinho, Fausto, Ed, Monique, Thor, Fred, Sansão, Dalila, Cristal, entre tantos outros pacientes e animais de experimentação, que muitas vezes me ensinaram lições que nenhum humano seria capaz;

E a todos aqueles que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVEATURAS.....	i
LISTA DE TABELAS.....	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
RESUMO.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3.1. Laboratórios.....	11
3.2. Grupos Experimentais.....	11
3.3. Metodologia.....	11
3.3.1 avaliação clínica.....	11
3.3.2 protocolo experimental.....	12
3.4. Avaliação do <i>Clearance</i> de Creatinina.....	13
3.5. Avaliação da Excreção Fracionada de Sódio, Potássio, Fósforo e Uréia.....	15
3.6. Estimativa da Carga Filtrada de Sódio e Fósforo.....	15
3.7. Estimativa da Excreção Renal de Fósforo.....	16
3.8. Avaliação Laboratorial.....	16
3.9. Avaliação da Pressão Arterial.....	18
3.10. Análise Estatística.....	18
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÕES.....	40
7. REFERÊNCIAS.....	41

LISTA DE ABREVEATURAS

ADH	Hormônio antidiurético
AMPc	3'-5'-monofosfato de adenosina cíclico
CCR	<i>Clearance</i> de creatinina
CFNa	Carga filtrada de sódio
CFP	Carga filtrada de fósforo
DA 1	Dopamina a 1µg/kg/min
DA 3	Dopamina a 3µg/kg/min
EFK	Excreção fracionada de potássio
EFNa	Excreção fracionada de sódio
EFP	Excreção fracionada de fósforo
EFUr	Excreção fracionada de uréia
ExP	Excreção renal de fósforo
FSR	Fluxo sangüíneo renal
IRC	Insuficiência renal crônica
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
PKA	Proteína quinase A
PKC	Proteína kinase C
PLC	Fosfolipase C
Ps	Fósforo sérico
PTH	Paratormônio
Tf	Tempo final
TGF	Taxa de filtração glomerular
U-P/C	Razão proteína/creatinina urinária

LISTA DE TABELAS

- | | | |
|-----|--|-----------|
| 1 - | Médias, desvios padrões e avaliação estatística dos valores de U-P/C, VU, Ccr, EFNa, EFK, EFUr e CFNa obtidos durante e 30 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina nas taxas de 1µg/kg/min e 3µg/kg/min em cães sadios e nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007. | 25 |
| 2 - | Médias, desvios padrões e avaliação estatística dos valores de Ps, EFP, CFP e ExP obtidos durante e 30 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9% e de DA 1 e DA 3 em cães sadios e nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007. | 26 |
| 3 - | Valores individuais U-P/C, Ccr, EFNa, EFP e ExP obtidos em S1 e S2 de solução de NaCl 0,9% e de dopamina nas taxas de 1µg/kg/min e 3µg/kg/min em cães nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007. | 27 |

LISTA DE FIGURAS

- 1 - Representação gráfica do protocolo experimental utilizado nos cães sadios e nefropatas durante cada um dos distintos tratamentos. Jaboticabal (SP), 2007 13
- 2 - Representações gráficas das médias dos valores de U-P/C, Ccr, EFNa, EFK, EFP, ExP, CFNa e CFP obtidos durante e 30 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina (DA1 e DA3) em cães sadios. Jaboticabal (SP), 2007. 28
- 3 - Representações gráficas das médias dos valores de U-P/C, Ccr, EFNa, EFK, EFP, ExP, CFNa e CFP obtidos durante e 30 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina (DA1 e DA3) em cães nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007. 29
- 4 - Representações gráficas das médias dos valores de PAS obtidos antes, 30, 60, 90 e 120 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9%, dopamina (DA1 e DA3) em cães sadios e nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007 30
- 5 - Representações gráficas das médias percentuais de variações e erro padrão, em relação aos valores basais (100%) dos parâmetros: A- EFNa e CFNa dos cães sadios e B – EFNa e CFNa dos cães nefropatas obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina (DA1 e DA3). Jaboticabal (SP), 2007. 31
- 6 - Representações gráficas das médias percentuais de variações e erro padrão, em relação aos valores basais (100%) dos parâmetros: A- EFP e CFP dos cães sadios e B – EFP e CFP dos cães nefropatas obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina (DA1 e DA3). Jaboticabal (SP), 2007. 32
- 7 - Representações gráficas dos percentuais de variações, em relação aos valores basais (100%) das médias dos cães normais e dos valores individuais dos cães nefropatas dos parâmetros: U-P/C, Ccr, EFNa, EFP, ExP e Vu obtidos durante e 30 minutos após infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina (DA1 e DA3). Jaboticabal (SP), 2007. 33

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM CÃES SADIOS E NEFROPATAS SOB INFUSÃO DE DOPAMINA

RESUMO- A dopamina é um composto endógeno amplamente utilizado em terapia intensiva. Possui um amplo espectro de ações, tanto sobre o sistema cardiovascular como urinário. Aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e excreção fracionada de sódio e fósforo são efeitos renais esperados em indivíduos normais, porém são pouco explorados na medicina veterinária. Com o propósito de testar a hipótese que a dopamina é capaz de aumentar a excreção fracionada de fósforo em cães nefropatas, este estudo foi conduzido. Diferentes doses de dopamina foram administradas em cães nefropatas. Avaliações laboratoriais foram realizadas durante e após os tratamentos. O *clearance* de creatinina e a excreção fracionada de fósforo apresentaram aumento dose-dependente nos cães saudáveis. Em cães nefropatas, a dose de 1µg/kg/min aumentou discretamente a TFG, além de aumentar o volume urinário e excreção de fosfato, sem modificar a U-P/C e pressão arterial sistêmica, enquanto a dose de 3µg/kg/min não aumentou os benefícios e, ainda, promoveu aumento da excreção urinária de proteínas

PALAVRAS-CHAVE: dopamina, excreção fracionada de fósforo, nefropatia, cão

EVALUATION OF RENAL FUNCTION OF HEALTHY AND NEPHROPATHY DOGS UNDER DOPAMINE INFUSION.

Abstract- Dopamine is an endogenous compound largely used in critical care. It has a large spectrum of actions on cardiovascular and urinary systems. Increases in glomerular filtration rate, renal blood flow and fractional excretion of sodium and phosphate are renal effects expected in healthy patient, but there are few reports in veterinary medicine. In order to test the hypothesis that dopamine can increase fractional excretion of phosphate in nephropathy dogs this study was conducted. Different dopamine doses were administered in nephropathy dogs. Laboratory evaluations were done during and after treatments. Creatinin clearance and fractional excretion of phosphate increases dose-dependent form in healthy dogs. In the nephropathy dogs, the dose of 1µg/kg/min increased the glomerular filtration rate, urinary volume and phosphate excretion, without modified U-P/C and systemic arterial blood pressure, while the dose of 3µg/kg/min don't increased the benefits and promoted an increase in the urinary excretion of proteins.

Key-words: dopamine, fractional excretion of phosphate, nephropathy, dog

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é um grande desafio na clínica de pequenos animais. Além de uma etiologia multifatorial, os mecanismos compensatórios envolvidos na evolução da doença tornam esta condição irreversível e progressiva. A lesão inicial pode ter origem no glomérulo ou no interstício renal. Independente do local da injúria, ocorrendo grande perda de néfrons, haverá uma resposta compensatória. Inicialmente é benéfica, mas a longo prazo acarreta em hipertensão glomerular que leva à morte de mais néfrons. Com a diminuição da taxa de filtração glomerular, vários compostos acumulam-se no sangue, entre eles podemos citar substâncias nitrogenadas (creatinina e uréia) e fosfatos. Estes elementos são responsáveis pelos sinais clínicos e, também, pela progressão da doença renal. O aumento da concentração sérica de fosfatos desencadeia um grave desequilíbrio metabólico, conhecido como hiperparatireoidismo secundário renal. O tratamento da IRC objetiva cessar a progressão da doença renal e melhorar a qualidade de vida do paciente. Várias terapias estão disponíveis, porém a resposta costuma ser demorada e frustrante.

A dopamina é um composto com amplo uso em terapia intensiva. Suas principais indicações terapêuticas são: hipotensão aguda, choque cardiogênico e séptico, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal aguda oligúrica/anúrica e para proteção renal quando administrados fármacos nefrotóxicos. Seu largo espectro de efeitos deve-se a sua capacidade de estimular diferentes receptores dopaminérgicos e adrenérgicos de forma dose-dependente.

As ações renais da dopamina ocorrem tanto na vasculatura como em túbulos renais. Estes efeitos estão relacionados à estimulação dos receptores dopaminérgicos. Aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), do fluxo sanguíneo renal (FSR) e excreção fracionada de sódio (EFNa) e fósforo (EFP) são alguns efeitos esperados durante infusão de doses baixas de dopamina em pacientes saudáveis.

Compostos dopaminérgicos são empregados na terapia de humanos com insuficiência renal crônica para impedir a progressão da doença. O aumento da excreção fracionada de fósforo é um efeito interessante, porém não explorado em

pacientes nefropatas. As terapias empregadas para reduzir a concentração sérica de fósforo estão relacionadas com a menor ingestão do mineral (dieta hipofosfórica e quelantes de fósforo), mas não visam um aumento da excreção renal deste mineral. Desta forma, a utilização de compostos dopaminérgicos, em doses consideradas “nefroprotetoras”, parece justificável em pacientes nefropatas, desde que animais nestas condições respondam à terapia conforme os cães normais.

Este estudo foi elaborado visando a (1) avaliar os efeitos da dopamina sobre a excreção renal de fosfato em cães normais e cães com doença renal crônica, (2) buscando a caracterização do papel da filtração glomerular e do trabalho túbulo-intersticial nos possíveis mecanismos envolvidos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A dopamina é uma catecolamina endógena, precursora imediata da norepinefrina. Foi introduzida como fármaco nos anos 60, tornando-se uma das medicações vasoativas mais utilizadas em terapia intensiva (DEBAVEYE e VAN DEN BERGHE, 2004). Atualmente, a utilização da dopamina é controversa. Vários pesquisadores acreditam que não há evidências suficientes para confirmar ou refutar seu uso (BURTON e TOMSON, 1999).

O fármaco apresenta a capacidade de estimular diferentes receptores dopaminérgicos e adrenérgicos de forma dose-dependente. As doses utilizadas em cães foram extrapoladas do uso no homem. Em doses baixas (0,2 a 2,0µg/kg/min), interage predominantemente com receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5). Estes receptores são classificados em dois grupos: receptores semelhantes ao D1 (D1 e D5) e semelhantes ao D2 (D2, D3 e D4), que pertencem à super-família de receptores acoplados a proteína-G (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003). A estimulação dos receptores D1 causa ativação da adenilato ciclase e aumento da concentração intracelular do segundo mensageiro AMPc (LeCLAIR, et al., 1998). A estimulação dos receptores D2, para alguns autores, causa inibição da adenilato ciclase (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 1998). Contudo, LeCLAIR et al. (1998) acreditam que pode haver tanto inibição quanto ausência de ação sobre esta enzima. A estimulação dos receptores D1, que estão localizados nos vasos sanguíneos e túbulos renais, causa hipotensão e aumento de fluxo sanguíneo para os rins, cérebro, vasos mesentéricos e coronárias, além de diurese e natriurese.

Os receptores D2, presentes nas terminações simpáticas pós-ganglionares, gânglios simpáticos, zona glomerulosa da adrenal e túbulos renais, induzem hipotensão, bradicardia, diminuição da pós-carga e dilatação de alguns leitos vasculares (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 1998). A ação renal da estimulação D2 ainda é discutida. Embora alguns pesquisadores acreditem que a natriurese deva-se à estimulação simultânea de receptores D1 e D2, vários outros trabalhos mostram que agonistas D2 causam antidiurese e antinatriurese (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003).

Além disso, a estimulação deste receptor contribui para a hiperfiltração induzida por aminoácidos. Apesar do mecanismo exato de ação não estar esclarecido, acredita-se que seja através de estimulação neuronal (LUIPPOLD e MÜHLBAUER, 1998). Doses de dopamina um pouco mais elevadas (2,0 a 5,0µg/kg/min) estimulam receptores β -adrenérgicos. Nessas doses, o efeito vasodilatador desaparece, porém há efeito inotrópico positivo, com pouca variação na frequência cardíaca e pouca ou nenhuma alteração na resistência periférica. Doses elevadas (>5,0µg/kg/min) aumentam a pressão arterial, resistência periférica e diminuem o fluxo sanguíneo renal. Estas alterações devem-se à estimulação α -adrenérgica periférica. Os limites terapêuticos variam muito de indivíduos para indivíduo, sendo a dose ideal uma particularidade para cada caso (GUN e MADY, 1999).

Nos rins, a dopamina apresenta ação parácrina. A L-DOPA é filtrada livremente nos glomérulos e transportada ativamente para dentro das células tubulares, nas quais é convertida em dopamina pela enzima dopa-descarboxilase. Uma vez sintetizada, ela é transportada para a luz dos túbulos renais, onde irá interagir com os receptores dopaminérgicos. Na luz do túbulo proximal, porção ascendente delgada da alça de Henle e ducto coletor, a estimulação de receptores dopaminérgicos regulará a reabsorção de sódio e fosfato (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003). WANG et al. (1997) observaram que a ação renal da dopamina, principalmente a ação direta em receptores presentes na luz tubular, não é afetada significativamente pela atividade de nervos simpáticos renais. Receptores dopaminérgicos renais estão presentes em humanos, ratos e cães. FLOURNOY et al. (2003) identificaram receptores D1 nos rins de felinos, mas sua ação não foi determinada.

McDONALD et al. (1964) demonstraram que a dopamina aumenta o fluxo sanguíneo renal em humanos por diminuição da resistência vascular renal, diferentemente de outras aminas simpatomiméticas. O mesmo efeito foi observado em cães, nos quais a dose de 1,2µg/kg/min aumentou em 38% o fluxo sanguíneo renal, sem alterar a pressão sanguínea arterial (McNAY et al., 1965). HAMMOND e CUTLER (1989) observaram que o aumento no fluxo sanguíneo nos rins é consequência da dilatação da arteríola aferente. HARDAKER e WECHSLER (1973) evidenciaram, por

meio de infusão intra-renal de dopamina, que o efeito vascular é direto, sem influência de ação sistêmica, pois as alterações presentes no rim infundido não eram verificadas no órgão contralateral. Em doses baixas de dopamina, a estimulação de receptores D1 no leito vascular renal induz vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo renal (TOBATA et al., 2004), mas doses altas, capazes de estimular receptores α -adrenérgicos, levam a vasoconstrição e efeitos prejudiciais aos rins (FURUKAWA et al., 2002). Enquanto a estimulação de receptores D1 causa vasodilatação de forma direta, mediada pela via AMPc/PKA, a ação dos receptores tipo D2 é uma pouco mais complexas. Estes receptores podem agir de forma indireta ou direta sobre a musculatura lisa vascular, dependendo do receptor estimulado e do tônus vascular em repouso. Receptores D2 induzem vasodilatação, pois atuam indiretamente pela inibição da liberação de norepinefrina nas terminações nervosas de fibras simpáticas pós-ganglionares, causando redução do tônus simpático. Os receptores D3 podem causar constrição ou dilatação vascular, dependendo do tônus vascular pré-existente, pois podem tanto inibir a via AMPc/PKA, como estimular a adenilato ciclase (ZENG et al., 2004). O tônus de resistência vascular está aumentado em humanos com insuficiência renal crônica (HAND et al., 1999). A ativação desta via aumenta a concentração de AMPc intracelular, que estimula a abertura dos canais de K^+ , hiperpolarizando e relaxando a musculatura lisa vascular (ZENG et al., 2004). As ações vasodilatadoras, estimuladas tanto por receptores D1 quanto D2, são mais evidentes em condições de repleção de sódio (JOSE et al., 1998). HUSSAIN e LOKHANDWALA (2003), citando OLSEN et al. (1997), relatam que em humanos eurolêmicos, o efeito vasodilatador e natriurético máximo é atingido com dopamina na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$. A ação vasodilatadora da dopamina não está presente em ratos hipertensos, assim como as outras ações renais (LADINES et al., 2001). Uma ação antagônica à angiotensina II faz-se presente no glomérulo, pois a dopamina é capaz de reverter os efeitos contráteis sobre a arteríola eferente e as células mesangiais, diminuindo a hipertensão glomerular e justificando o uso da dopamina em casos de vasoconstrição renal severa (BARNETT et al., 1986). De acordo com McDONALD et al. (1964), o aumento no fluxo sanguíneo renal parece ser responsável pelo aumento na TFG, mas o aumento do débito cardíaco

também desempenha um papel muito importante sobre este evento. A dopamina também é capaz de induzir aumento na TFG por outros mecanismos. A estimulação específica de receptores D3 aumenta a TFG, sem alterar o fluxo sanguíneo renal, pois causa constrição da arteríola eferente (CAREY, 2001). A estimulação de receptores D2 está envolvida no mecanismo de hiperfiltração glomerular induzida por aminoácidos. Tanto a administração de aminoácidos, como agonistas D2 dopaminérgicos, induzem aumento da TFG. Apesar dos mecanismos, pelos quais a sobrecarga de proteínas ou aminoácidos induzem hiperfiltração, ainda permanecerem pouco compreendidos, a estimulação destes receptores dopaminérgicos parece apresentar um importante papel neste fenômeno, pois a utilização de antagonistas D2 inibe o aumento na TFG. Este efeito é, possivelmente, mediado por receptores centrais e periféricos e não pela dopamina presente nos túbulos renais (LUIPPOLD e MÜHLBAUER, 1998).

Vários mecanismos estão envolvidos na regulação renal do balanço de sódio, entre eles podem ser ressaltados o balanço tubuloglomerular, a aldosterona e angiotensina II. CAREY (2001) relata que aproximadamente 50% da excreção basal de sódio é controlada pela dopamina. A natriurese é induzida por alterações hemodinâmicas renais e mecanismos tubulares (RAGSDALE et al., 1990). A inibição da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ e a troca de Na^+ por H^+ nos túbulos contorcidos proximais aumentam a EFNa em animais hígidos e euvolêmicos, porém perde este efeito na presença de hipertensão (DEBSKA-SLIZIEN et al., 1994), desidratação ou carga excessiva de sódio (CAREY, 2001). Este aumento na excreção do sódio ocorre por diminuição acentuada da reabsorção tubular no néfron proximal, sem compensação pelo néfron distal (OLSEN et al., 1990). A inibição da reabsorção de sódio deve-se à estimulação do receptor dopaminérgico D1. A ativação da adenilato ciclase via estimulação da proteína G, aumenta a concentração de AMPc intracelular, que por sua vez leva à ativação da PKA, causando fosforilação do cambiador de Na^+/H^+ e, conseqüentemente, inibição deste transporte na membrana apical das células tubulares. Há indícios da participação da via AMPc/PKA na inibição da bomba $\text{Na}^+,\text{K}^+\text{-ATPase}$ na membrana basolateral das células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e em outras partes dos néfrons. Na inibição desta bomba, a PLC e a PKC

têm papéis importantes por causarem a fosforilação da proteína de membrana e perda de sua função (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003). A dopamina apresenta ação parácrina na estimulação dos receptores das células tubulares renais, ou seja, age diretamente na luz tubular, sem influência de ação sistêmica (CAREY, 2001).

A ação dos receptores dopaminérgicos D2 sobre a regulação da reabsorção do sódio é controversa. A estimulação conjunta de receptores D1 e D2 nas células epiteliais dos túbulos proximais parece ser necessária para a inibição da atividade da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (BERTORELLO e APERIA, 1990), mas o sinergismo parece ocorrer somente em situações de expansão de volume circulante. Estimulação dos receptores D2 não aumenta a natriurese, tendo o quinpirole, um agonista D2 utilizado experimentalmente, ação anti-natriurética (JOSE et al., 1998). A ativação da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ pode ocorrer por estimulação de receptores D2, devido a diminuição do AMPc intracelular via proteína G_i , que ativa a tirosina kinase (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 1998). Além destes mecanismos diretos sobre a regulação de sódio, a estimulação de receptores D1, via aumento do AMPc intracelular, diminui a expressão dos receptores de angiotensina II nos túbulos contorcidos proximais e, de forma indireta, altera o balanço de sódio (CHENG et al., 1996). A estimulação de receptores α -adrenérgicos nos túbulos renais possui ação antagônica aos receptores D1, pois eles estimulam a atividade da bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, aumentando a reabsorção renal de sódio (CHEN et al., 1993).

Assim como a diurese e natriurese, dopamina também estimula a caliurese, independente de influências hemodinâmicas e da ação do sistema renina-angiotensina (McGRATH et al., 1985). MEYER, et al. (1967) demonstrou que a ação renal da dopamina sobre a EFK é direta, pois a infusão intrarenal de dopamina aumentava a excreção de potássio no rim infundido e não possuía efeito sobre o rim contralateral. Entretanto, o aumento da excreção fracionada de potássio não foi identificado em roedores que receberam administração de dopamina na área septal do cérebro (CAMARGO et al., 1976) e humanos saudáveis que receberam infusão de fenoldopam, um agonista dos receptores D1 (RAGSDALE et al., 1990). Segundo DENTON et al.

(1996), a excreção de água livre também está aumentada durante infusão de dopamina, pois inibe a liberação central de ADH e antagoniza sua ação nos ductos coletores.

Mais de 90% do fósforo plasmático é filtrado no glomérulo, sendo reabsorvido nos túbulos proximais. Como não há secreção tubular, a quantidade de fosfato excretado depende somente da filtração glomerular e reabsorção tubular. O fosfato entra na célula tubular através de dois tipos de co-transporte com o sódio (tipo I e II). A reabsorção está sob controle, principalmente, do PTH, que aumenta sua excreção (YUCHA e DUNGAN, 2004). A dopamina exerce seu efeito fosfatúrico pela indução da internalização do co-transporte NaPi-IIa na membrana apical das células tubulares renais, através da estimulação da adenilato ciclase, que aumenta a concentração intracelular de AMPc (BACIC et al., 2005). Diferentemente da secreção de prótons e atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, antagonistas dos receptores dopaminérgicos D1 não diminuem significativamente a excreção fracionada de fósforo (DEBSKA-SLIZIEN et al., 1994). Além disso, a fosfatúria induzida pela dopamina permanece aumentada até 30 minutos após o término da infusão, ao contrário da TFG e EFNa que retornam aos valores normais logo após o término da infusão. O mecanismo pelo qual a excreção fracionada de fósforo permanece aumentada após término da infusão da dopamina não é conhecido, mas não parece estar relacionado ao aumento da norepinefrina, pois a administração desta catecolamina causa diminuição da excreção de fósforo (CUCHE et al., 1976).

As indicações terapêuticas da dopamina são diversas. Pela sua ação hipertensiva e inotrópica positiva, seu uso está indicado em sepse e choque cardiogênico (DEBAVEYE e VAN DEN BERGHE, 2004). Por aumentar o fluxo sanguíneo renal, limitar o consumo de oxigênio nos túbulos renais e induzir diurese, a dopamina pode auxiliar na terapia da insuficiência renal aguda oligúrica ou prevenir injúria renal isquêmica em casos de hipovolemia (HALPENNY et al., 2001). Pela mesma razão, ela é utilizada em pacientes nefropatas submetidos à urografia excretora, pois diminui o risco de nefrotoxicidade ao impedir a exposição prolongada das células tubulares ao contraste e diminuir a necessidade deste para a realização do exame radiográfico (CHOI et al., 2001). Outros agonistas dopaminérgicos também possuem

aplicações terapêuticas. Entre eles, pode-se citar a ibopamina. Este fármaco possui efeito inodilatador, com ações hemodinâmicas renais semelhantes às da dopamina. Triagens clínicas sugerem que ibopamina em doses baixas pode ser útil como terapia adjunta no retardo da progressão da doença renal em humanos com insuficiência leve ou moderada (STEFONI et al., 1996). A resposta terapêutica é variável de acordo com a natureza da doença renal, com maior benefício em doenças não glomerulares (DOCCI et al., 1986). YASUNARI et al. (1997), em um estudo *in vitro* evidenciaram que a estimulação de receptores D1 suprime a hipertrofia das células musculares lisas de artérias renais induzida pelo fator de crescimento derivado das plaquetas. A hipertrofia induzida por outros agentes proliferativos, como o tromboxano A₂ e angiotensina II talvez também possa ser inibida, pois agem pelos mesmos mecanismos que o fator de crescimento derivado das plaquetas. O potencial clínico não foi avaliado, porém parece promissor segundo os autores.

Embora compostos dopaminérgicos apresentem diversas indicações terapêuticas, há controvérsia em relação ao seu benefício em terapia intensiva (BURTON e TOMSON, 1999; DEBAVEYE e VAN DEN BERGHE, 2004), uma vez que alguns estudos mostram que a dopamina parece não ser efetiva. VERDERESE e t al. (2003) acreditam que para a dopamina exercer seu efeito diurético e natriurético é necessário que o paciente tenha volume extracelular normal ou aumentado. LADINES et al. (2001) relatam que há falha na interação dos receptores dopaminérgicos renais em ratos hipertensos, resultando em prejuízo na vasodilatação renal, diurese e natriurese induzidas pela dopamina, tornando seu emprego terapêutico sem benefício em casos de hipertensão. Deficiências na síntese ou secreção renal de dopamina estão implicadas como causas de hipertensão em humanos. Se houver resposta deficiente dos receptores D1, a dopamina também não é capaz de induzir suas ações renais (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003).

Nos doentes renais crônicos, à medida que vai havendo perda da capacidade funcional, acentua-se o desequilíbrio hidroeletrólítico. Na insuficiência renal caracterizada clínica e laboratorialmente, dentre as alterações que compõem o conjunto de excessos e déficits, destaca-se a retenção de fosfatos. O arsenal terapêutico

disponível para controlar este problema envolve a dieta que só pode ser empregado em pacientes estáveis e o resultado almejado pode custar semanas de espera. Para os pacientes em crise são requeridas medidas de efeito imediato e a possibilidade de redução da concentração sérica de fosfato usando terapia minimamente intervencionista ainda é um desafio.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Laboratórios

Para a realização dos diversos experimentos foram utilizados o Laboratório de Nefrologia e Urologia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e o Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” (HVGLN) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista – UNESP – *campus* de Jaboticabal – SP.

3.2. Grupos Experimentais

Foram estudados dois grupos de cães, um composto por cinco cães saudáveis (GS) e o outro por quatro nefropatas (GN) provenientes do canil do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista – UNESP – *campus* de Jaboticabal – SP.

3.3. Metodologia

3.3.1. avaliação clínica

Para a formação dos grupos, os cães foram avaliados clínica e laboratorialmente. Coletaram-se amostras de sangue para hemograma e perfil bioquímico sérico (creatinina, uréia, fosfatase alcalina, alanina amino-transferase) e urina para urinálise. Após a avaliação inicial, foi mensurado o *clearance* de creatinina para verificação da função renal. Os cães que não apresentaram alterações na avaliação inicial e cujo valor

de *clearance* de creatinina foi superior a 1,45mL/min/kg, compuseram o GS. Os cães com nefropatia e valores de *clearance* de creatinina inferiores a 1,45mL/min/kg, azotêmicos ou não e sem outras doenças, compuseram o GN. Todos os cães deste grupo apresentavam doença renal crônica com comprometimento predominantemente túbulo-intersticial.

3.3.2. protocolo experimental

Os cães dos dois grupos foram submetidos a avaliação basal (controle negativo) e a outras seis avaliações para testar os efeitos de dois protocolos de infusão de dopamina¹ em solução de NaCl a 0,9%. As seis avaliações incluíram o controle positivo (durante e após infusão de solução de NaCl a 0,9%), o primeiro teste (durante e após infusão de dopamina na dose de 1µg/kg/min) e o segundo teste (durante e após infusão de dopamina na dose de 3µg/kg/min). A solução de NaCl a 0,9% foi administrada na taxa de infusão aproximada de 2mL/kg/hora. Para cada um dos testes, a dopamina foi diluída em solução de NaCl a 0,9% de modo que fossem obtidas as taxas de infusão do fármaco (1µg/kg/min e 3µg/kg/min) e mantida a velocidade de administração do solvente (2mL/kg/hora). As avaliações de cada um dos animais estudados, após o controle negativo, foram realizadas a intervalos de 24 horas.

Para aferição dos parâmetros basais, utilizou-se uma sessão, enquanto o controle positivo e os tratamentos foram avaliados em duas sessões. A primeira durante e a segunda, 30 minutos após o término da infusão, conforme representada na figura 1. As avaliações consistiram de urinálise, pressão arterial sistêmica, *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio, potássio, fósforo e uréia. Os animais permaneciam na infusão por aproximadamente cem minutos. O tempo apresentava pequena variação, conforme a dificuldade na realização das avaliações.

¹ Revivan – Zambom – São Paulo – SP - Brasil

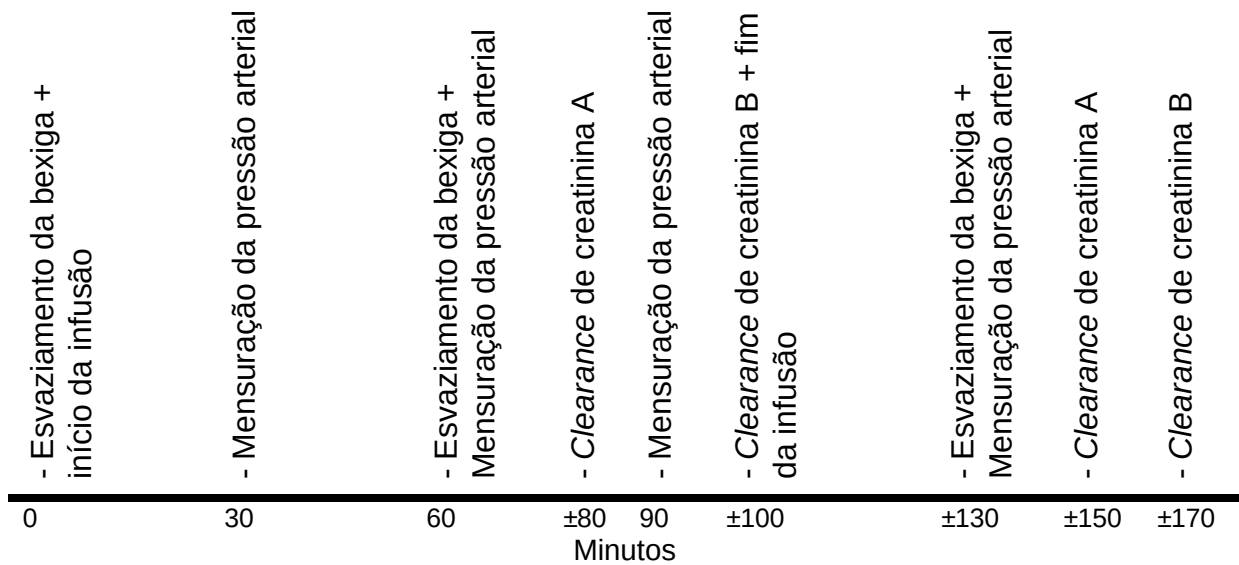


Figura 1 – Representação gráfica do protocolo experimental utilizado nos cães saudáveis e nefropatas durante cada uma das avaliações (controle positivo e testes). Jaboticabal (SP), 2007

3.4. Avaliação do *Clearance* de Creatinina

A avaliação do *clearance* de creatinina foi realizada através da técnica de 20 minutos em duplicata, conforme as recomendações feitas por Finco (1995), com modificação feita por Carvalho (1998) que consistiu na exclusão da administração forçada de água.

Para realização do procedimento, os animais foram pesados e a região geniturinária foi higienizada para realização de cateterização transuretral, com cateter urinário de PVC número quatro, seis ou oito, dependendo do porte do animal. Depois de remover a urina existente na bexiga, com o auxílio da seringa acoplada à sonda, eram aplicados 10 a 20mL de ar, para facilitar a remoção de volumes residuais, sendo considerado o esvaziamento completo quando o volume de urina obtida não ultrapassasse 1mL. A bexiga foi enxaguada com água deionizada estéril (5 a 10mL), por cerca de três vezes, até que o líquido recuperado não estivesse mais “tingido” por urina. O momento do completo esvaziamento após o enxágüe foi considerado como

momento zero (T0) para o primeiro *clearance* (Ccr A). Decorridos 20 minutos foi realizado esvaziamento da bexiga, seguido por um enxágüe com 10mL de água deionizada estéril. Ao término do esvaziamento foi registrado o tempo final (Tf) para o Ccr A e realizada a coleta de sangue (5mL). O material recuperado com o esvaziamento da bexiga (solução de enxágüe) foi homogeneizado, sendo aferido o volume total. Por se tratar de avaliação em duplicata, o Tf do Ccr A, foi considerado T0 para Ccr B. Após 20 minutos, realizaram-se os procedimentos descritos anteriormente, com exceção da coleta de sangue.

Para os cálculos de *clearance* de creatinina utilizou-se a fórmula:

$$Ccr = \frac{U_{cr} \text{ (mg/mL)} \times U_v \text{ (mL)}}{S_{cr} \text{ (mg/mL)} \times T \text{ (min)}}$$

Onde:

Ccr = *clearance* de creatinina

U_{cr}= concentração urinária de creatinina

U_v= volume de urina

S_{cr}= concentração sérica de creatinina

T= tempo em minutos

O valor de Ccr foi dividido pelo peso corporal (kg) do animal. Para os *clearances* de 20 minutos em duplicata, foram calculados separadamente o Ccr A e Ccr B, sendo o valor final dado pela média aritmética dos dois valores. Os resultados finais foram expressos na unidade: mL/min/kg

3.5. Avaliação das Excreções Fracionadas de Sódio, Potássio, Fósforo e Uréia

Os procedimentos para mensuração das excreções fracionadas seguiram as recomendações para avaliação do *clearance* de creatinina feitas por Finco (1995) para técnica de 20 minutos em duplicata, sem a gavagem (modificação feita por Carvalho, 1998).

Para os cálculos da excreção fracionada de solutos utilizou-se a fórmula:

$$EF_x = \frac{U_x \text{ (mEq/L)} \times S_{cr} \text{ (mg/dL)}}{U_{cr} \text{ (mg/dL)} \times S_x \text{ (mEq/L)}} \times 100$$

Onde:

EF_x = excreção fracionada da substância x

U_x = concentração urinária da substância x

S_{cr} = concentração sérica de creatinina

U_{cr} = concentração urinária de creatinina

S_x = concentração sérica da substância x

Para a excreção fracionada de 20 minutos em duplicata, foram calculadas separadamente o EF_x A e EF_x B, sendo o resultado dado pela média aritmética dos dois valores. Os resultados finais foram expressos em porcentagem.

3.6. Estimativa da Carga Filtrada de Sódio e Fósforo

Para estimativa da carga filtrada de eletrólitos, foi realizada dosagem sérica de sódio e fósforo utilizada a taxa de filtração glomerular em mL/min, estimada do *clearance* de creatinina. A fórmula utilizada foi:

$$CF_x = C_{cr} \text{ (mL/min/kg)} \times S_x$$

Onde:

CF_x = carga filtrada do eletrólito em mEq/min/kg

Ccr = *clearance* de creatinina em mL/min/kg

S_x = concentração sérica da substância x

3.7. Estimativa da excreção renal de fósforo

Para estimativa da excreção renal de fósforo, foi utilizada a estimativa de carga filtrada e excreção fracionada de fósforo. A fórmula utilizada foi:

$$EX_x = \frac{CF_x \times EF_x}{100}$$

Onde:

EX_x = excreção renal do eletrólito em mEq ou mg/min/kg

CF_x = carga filtrada do eletrólito em mEq ou mg/min/kg

EF_x = excreção fracionada do eletrólito em %

3.8. Avaliação Laboratorial

O exame físico da urina foi realizado por meio da observação macroscópica, estabelecendo-se resultados para aspecto e cor. A densidade urinária foi mensurada em refratômetro digital², aplicando-se uma gota da amostra sobre o sensor. A análise química da urina foi obtida por meio de fita reagente comercial³, de acordo com as recomendações do fabricante. Os parâmetros avaliados incluíram pH, proteína, glicose, urobilinogênio, nitrito, corpos cetônicos, leucócitos, sangue oculto e bilirrubina. Para a

² Refratômetro de Mesa – UGI (1,000 – 1,050) - Atago - Tóquio – Japão

³ Combur¹⁰Test[®]UX – Boehringer Mannheim S.A. - Buenos Aires- Argentina

sedimentoscopia as amostras foram centrifugadas⁴ a 1.500 rpm durante cinco minutos, sendo desprezado o sobrenadante e o sedimento utilizado para confecção da lâmina. O material foi analisado a fresco empregando-se objetiva seca com aumento de 10 a 40x em microscópio óptico⁵ e realizadas contagens de cada tipo de elemento figurado por campo.

As dosagens de proteínas e creatinina urinária foram obtidas a partir do sobrenadante. Para a determinação da razão proteína/creatinina urinária, foram feitas dosagens de proteína urinária pelo método de vermelho de pirogallol (kit Sensiprot⁶), lido em aparelho semi-automático⁷ em modo colorimétrico, e a creatinina pelo método de picrato em meio alcalino (kit Creatinina⁶), com leitura em aparelho semi-automático⁷ em modo cinético. Nas soluções e no soro obtidos para avaliação do *clearance* de creatinina e excreções fracionadas de sódio, potássio, fósforo e uréia, foram dosados creatinina, sódio, potássio, fósforo e uréia. A creatinina foi dosada pelo método da reação de picrato em meio alcalino, conforme utilizada na urina. As dosagens de uréia sérica e urinária foram realizadas pela técnica da urease (kit Uréia⁶) e leituras realizadas em aparelho semi-automático⁷ em modo cinético. O fósforo sérico e urinário foram dosados pelo método de Daly e Ertingshausen modificado (kit Fósforo⁶) e leitura em aparelho semi-automático⁷ em modo cinético. As dosagens das concentrações séricas e urinárias de sódio e potássio foram feitas em aparelho automático de eletrodos íons-seletivos⁸.

⁴ Centrífuga Celm LS3 Plus Barueri – SP - Brasil

⁵ Microscópio Nikon Eclipse – E 200 China

⁶ Labtest Diagnóstica – Belo Horizonte – MG – Brasil

⁷ Labquest – Labtest Diagnóstica - Belo Horizonte – MG – Brasil

⁸ Iselab – Drake – São José do Rio Preto – SP – Brasil

⁹ Dixtal[®] modelo DX2710 – Dixtal – Manaus – AM – Brasil

3.9. Avaliação da Pressão Arterial

A pressão arterial foi obtida por meio de mensuração não-invasiva com aparelho oscilométrico⁹. Os cães foram colocados em decúbito lateral direito e o manguito foi posicionado no membro torácico, entre o olécrano e o carpo. Os manguitos utilizados apresentavam aproximadamente 40% da circunferência do local em que foram colocados no membro torácico. Foram realizadas cinco determinações e os valores limítrofes superiores e inferiores descartados para a obtenção de uma média mais acurada (MUCHA e CAMACHO, 2003).

3.10. Análise Estatística

Os dados obtidos (razão proteínas/creatinina urinárias, *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio, potássio, fósforo e uréia, carga filtrada de sódio e fósforo, excreção renal de fósforo, fósforo sérico e valores de pressão arterial sistêmica) foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey, utilizado para comparação de médias entre os diferentes tratamentos dentro do mesmo grupo. Os dados das sessões um e dois, de cada tratamento, foram submetidos ao teste *t* pareado.

O teste *t* de Student foi utilizado para comparação de médias, entre grupos, obtidas durante cada tratamento.

O coeficiente de correlação de Pearson também foi empregado a fim de detectar correlações entre as excreções fracionadas e cargas filtradas de sódio e fósforo. Para isso foram utilizados os resíduos obtidos a partir da análise de variância. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa de computador SigmaStat for Windows¹⁰.

Considerando os dados basais (controle negativo) como 100%, foram calculadas as variações, em percentual, ocorridas com os dados do controle positivo e com os dos

¹⁰ SigmaStat for Windows, versão 3.0.1. Systat Software Inc, Richmond, CA, EUA

testes de infusão de dopamina para comparação entre a média do grupo de cães normais e os valores individuais dos cães nefropatas.

4. RESULTADOS

Os valores médios da razão proteínas/creatinina urinárias (U-P/C), *clearance* de creatinina (Ccr), excreção fracionada de sódio (EFNa), potássio (EFK), fósforo (EFP) e uréia (EFUr), carga filtrada de sódio (CFNa) e fósforo (CFP) e volume urinário (Vu) dos cães saudáveis (Grupo 1) e dos nefropatas (Grupo 2) estão representados na Tabela 1.

A U-P/C dos cães saudáveis diminuiu com a administração de dopamina, porém não foi significativo. Houve aumento da U-P/C na avaliação após a infusão, contudo, estes valores permaneceram inferiores ao observado no controle correspondente, alcançando significância ($p \leq 0,05$) quando considerada a dose de $1 \mu\text{g/kg/min}$ (Figura 1 e Tabela 1). A U-P/C dos cães nefropatas variou bastante entre os indivíduos, não tendo sido identificadas mudanças significativas relacionadas às infusões de dopamina (Tabela 1 e Figura 2). Entre os valores obtidos durante a S1, não houve diferença significativa quando comparadas as médias dos dois grupos. Os cães nefropatas 3 e 4 apresentaram aumento dos valores de U-P/C superiores a 1,0 durante a infusão de dopamina na dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$. O cão 3 já havia apresentado aumento neste parâmetro de magnitude semelhante durante a infusão de $1 \mu\text{g/kg/min}$ de dopamina (Tabela 3).

A administração de dopamina determinou aumento do volume urinário dos cães normais em relação ao controle, entretanto este efeito desapareceu após a infusão. O aumento observado com dopamina durante a infusão da dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$ foi significativo ($p \leq 0,05$). Nos cães nefropatas houve aumento do volume urinário durante as infusões de dopamina, porém só houve significância na dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$. Após a infusão de dopamina na dose de $1 \mu\text{g/kg/min}$ houve redução ($p \leq 0,05$) do volume de urina (Tabela 1). Quando comparadas as médias dos dois grupos obtidas nos períodos durante infusão, não houveram significância.

O *clearance* de creatinina aumentou significativamente ($p \leq 0,05$) durante a infusão de dopamina nos animais normais, não tendo havido diferença nas respostas de cada uma das doses testadas. Tal efeito desapareceu no período pós-infusão (Figura 1 e Tabela 1). A infusão de dopamina nos nefropatas determinou aumento do

clearance de creatinina, porém não houve diferença significativa. Ocorreu diferença significativa ($p \leq 0,05$) nos momentos durante e após infusão com a dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$. No período pós-infusão as médias permaneceram maiores ($p \leq 0,05$) do que a observada no controle (Tabela 1 e Figura 2). As médias de Ccr dos cães normais, durante os períodos de infusão, foram superiores ($p \leq 0,05$) a dos cães nefropatas. Todos os cães com doença renal apresentaram aumento do Ccr durante infusão de ambas doses de dopamina. Os cães 1, 2 e 3 do GN, durante a infusão de dopamina na dose de $1 \mu\text{g/kg/min}$, os Ccr atingiram valores considerados normais. Com a dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$, entretanto, os aumentos apresentados por estes cães, não foram suficientes para atingir a faixa de normalidade. Diferindo dos demais, o aumento do Ccr do cão 4 só atingiu o intervalo de normalidade durante a infusão da dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 3).

A infusão de dopamina determinou aumento ($p \leq 0,05$) da excreção fracionada de sódio nos cães normais, quando comparada a resposta à dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$ com o basal e controle positivo e na dose de $1 \mu\text{g/kg/min}$ quando comparada com o basal. Não houve diferença significativa entre as duas doses de dopamina. Depois da infusão de dopamina, a excreção fracionada de sódio diminuiu, tanto em relação aos valores obtidos durante a infusão como em relação ao valor do controle, atingindo significância ($p \leq 0,05$) na dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Figura 1 e Tabela 1). Nos nefropatas, não houve diferença entre as médias obtidas durante as infusões. As médias observadas no período pós-infusão diminuíram ligeiramente, porém não houve significância (Tabela 1 e Figura 2). Não houve diferenças significativas, quando comparadas as médias obtidas dos diferentes grupos. A resposta de cada indivíduo nefropata foi diferente. No cão 4, a maior excreção de sódio ocorreu durante a infusão de $1 \mu\text{g/kg/min}$, enquanto nos cães 1 e 3 esta resposta foi evidente na taxa de infusão de $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 3).

A excreção fracionada de potássio dos cães normais diminuiu discretamente durante as infusões de dopamina sem, contudo, alcançar significância estatística. No período pós-infusão a redução foi mais marcante quando comparada aos valores obtidos no controle e durante as infusões (Tabela 1 e Figura 1). Nos cães nefropatas, as infusões de dopamina determinaram aumentos, dose-dependentes, não

significativos. No período pós-infusão as médias diminuíram, mas mantiveram-se maiores que a média do controle correspondente (Figura 2). Entre os dois grupos, não houve diferenças significativas entre as médias obtidas nos períodos de infusão.

Nos cães saudáveis, a dopamina determinou aumento da excreção fracionada de fósforo de magnitude dose-dependente, tendo havido significância ($p \leq 0,05$) somente na dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$. Após a infusão de dopamina os valores decresceram ($p \leq 0,05$) em relação aos valores obtidos durante ambas infusões de dopamina (Figura 1 e Tabela 1). Os cães nefropatas apresentaram aumento ($p \leq 0,05$) da excreção fracionada de fósforo durante ambas infusões de dopamina, tendo havido redução significativa ($p \leq 0,05$) após as infusões (Tabela 2 e Figura 2). Durante a infusão de dopamina na dose de $1 \mu\text{g/kg/min}$, os valores de EFP em nefropatas foram superiores ($p \leq 0,05$) aos encontrados nos cães normais. Os cães nefropatas 2, 3 e 4 apresentaram a maior excreção de fósforo durante a infusão de $1 \mu\text{g/kg/min}$, enquanto no cão 1, o maior valor de EFP ocorreu durante a infusão de $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 3).

A excreção fracionada de uréia dos cães saudáveis não foi modificada de forma significativa pelas infusões de dopamina, embora as médias tenham sido menores em relação ao controle, tanto durante como após as infusões (Tabela 1). No caso dos nefropatas, as médias aumentaram durante as infusões de dopamina, porém não houve significância. As médias relativas aos períodos pós-infusão não diferiram entre si nem em relação às anteriores (Tabela 1). Os valores de EFUr, durante a infusão de solução de NaCl a 0,9% (controle positivo), foram inferiores ($p \leq 0,05$) nos cães nefropatas, quando comparada ao grupo normal.

A infusão de dopamina, em ambas as doses, determinou aumento significativo ($p \leq 0,05$) da carga filtrada de sódio dos cães normais. No período pós-infusão, os valores de CFNa retornaram a valores próximos aos basais (Tabela 1 e Figura 1). A carga filtrada de fósforo apresentou o mesmo comportamento observado no sódio, porém não houve significância entre os valores. Nos cães nefropatas, a carga de sódio filtrada aumentou durante as infusões de dopamina, com redução dos valores após o término da infusão, porém só ocorreu significância ($p \leq 0,05$) na dose de $3 \mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 1 e Figura 1). Em relação à carga filtrada de fósforo, as médias obtidas durante

as infusões foram superiores à do controle, porém não houve significância. Só ocorreu significância ($p \leq 0,05$), quando comparada à CFP obtida durante a infusão da dose de $3\mu\text{g/kg/min}$ e a obtida durante a administração da solução de NaCl a 0,9%. Após as infusões, ocorreu diminuição ($p \leq 0,05$) das médias (Tabela 2 e Figura 2). Tanto a CFNa como a CFP apresentaram valores inferiores nos nefropatas em comparação com os cães normais, mas não houve significância.

A concentração sérica de fósforo dos cães sadio não apresentou alterações significativas. Nos nefropatas, após a infusão de dopamina na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$, o fósforo sérico apresentou redução significativa ($p \leq 0,05$), quando comparada ao valor basal. A excreção renal de fósforo apresentou aumento em ambas infusões de dopamina, de forma dose dependente, com significância ($p \leq 0,05$) somente na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$, nos cães sadios. Após a infusão de dopamina os valores decresceram ($p \leq 0,05$) em relação aos valores obtidos durante ambas infusões de dopamina (Tabela 2 e Figura 1). Nos cães nefropatas, a excreção de fósforo apresentou o mesmo comportamento dos cães sadios, com aumento significativo ($p \leq 0,05$) e redução ($p \leq 0,05$) após o término para as duas doses de dopamina. Não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 2 e Figura 2). Entre os nefropatas, os cães 1 e 4 apresentaram maior excreção de fósforo durante a infusão da dose de $3\mu\text{g/kg/min}$, enquanto os cães 2 e 3, na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$ (Tabela 3).

As pressões arteriais sistólica não apresentaram alterações significativas durante as infusões ou na comparação entre grupos. A média dos valores de pressão arterial sistêmica sistólica dos cães nefropatas quase sempre foram inferiores à médias dos cães normais. Durante a infusão de dopamina na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$, a diferença entre as médias foi maior, porém não foi significativa (Figura 4).

Na figura 5 estão representadas as variações percentuais entre excreção fracionada e carga filtrada de sódio e entre excreção fracionada e carga filtrada de fósforo dos cães normais e nefropatas. Em relação ao sódio, a excreção fracionada apresentou aumento percentual superior ao da carga filtrada durante as infusões de dopamina nos cães normais. Isto não foi observado nos nefropatas. As variações da excreção fracionada e carga filtrada de fósforo dos cães sadios apresentaram

comportamentos semelhantes. Contudo durante a infusão da dose de 3µg/kg/min, a EFP apresentou uma variação de 222,8%, enquanto a CFP foi de 119,2%. Nos nefropatas, os aumentos nas variações percentuais da excreção fracionada foram superiores aos encontrados para a carga filtrada, principalmente durante a infusão de 1µg/kg/min. Houve correlação ($p \leq 0,05$) entre a EFNa e CFNa de cães saudáveis somente durante a infusão da solução de NaCl a 0,9%.

Na figura 6, estão demonstradas as variações, em percentual, da média do grupo de cães normais e os valores individuais dos cães nefropatas ocorridas com a razão proteína/creatinina urinárias, *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio e fósforo durante a administração do controle positivo e com os dois testes de infusão de dopamina. As variações percentuais da razão proteína/creatinina urinária dos cães nefropatas foram superiores à variação média dos valores dos cães saudáveis, principalmente durante a infusão de 3µg/kg/min. Em relação às variações percentuais dos valores de *clearance* de creatinina, os cães 1, 2 e 3 apresentaram variações superiores à variação média dos cães saudáveis durante a infusão de 1µg/kg/min. Na infusão de 3µg/kg/min, os cães 1 e 4 mostraram variações superiores à variação média dos cães saudáveis, porém as variações dos cães nefropatas tenderam a ser inferiores à variações apresentadas durante a infusão de 1µg/kg/min. Em relação à excreção fracionada de sódio, as variações encontradas nos cães nefropatas sempre foram menores que a média dos saudáveis. A excreção fracionada de fósforo dos cães nefropatas apresentou variações semelhantes à dos cães normais, exceto o cão 2 que apresentou grande aumento, diferindo dos outros animais com doenças renais. Durante as duas infusões de dopamina, as variações percentuais da excreção renal de fósforo dos cães nefropatas apresentaram tendências a serem maiores que a média das variações dos cães saudáveis. O cão 3 apresentou variações percentuais muito superiores aos cães saudáveis e os demais nefropatas.

Tabela 1 Médias, desvios padrões e avaliação estatística dos valores de razão proteínas/creatinina urinárias (U-P/C), volume urinário (VU), *clearance* de creatinina (Ccr), excreções fracionadas de sódio (EFNa), potássio (EFK) e uréia (EFUr) e carga filtrada de sódio (CFNa) obtidos durante (S1) e 30 minutos após (S2) infusão de solução de NaCl 0,9% (controle positivo) e de dopamina nas taxas de 1µg/kg/min (DA 1) e 3µg/kg/min (DA 3) em cães saudáveis e nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007.

Parâmetros		Normais		Nefropatas	
		S1	S2	S1	S2
U-P/C	Basal	0,5±0,2 ^a		0,4±0,2 ^a	
	NaCl	0,6±0,3 ^{Aa}	0,8±0,3 ^{Aa}	0,6±0,2 ^{Aa}	0,6±0,3 ^{Aa}
	DA 1	0,2±0,1 ^{Aa}	0,4±0,2 ^{Ba}	0,6±0,5 ^{Aa}	0,8±0,3 ^{Aa}
	DA 3	0,2±0,1 ^{Aa}	0,4±0,2 ^{Aa}	0,8±0,5 ^{Aa}	0,9±0,7 ^{Aa}
Vurina µL/kg/min	Basal	18,6±2,3 ^a		33,9±33,1 ^a	
	NaCl	18,0±9,0 ^{Aa}	15,7±3,6 ^{Aa}	33,1±24,9 ^{Aa}	26,3±14,2 ^{Aa}
	DA 1	23,9±9,1 ^{Aa}	15,1±3,1 ^{Aa}	42,4±20,9 ^{Aa}	26,8±13,4 ^{Ba}
	DA 3	41,5±20,4 ^{Aa}	18,1±7,1 ^{Ba}	66,9±46,8 ^{Ab}	34,5±18,1 ^{Ab}
Ccr mL/min/kg	Basal	1,9±0,2 ^a		1,0±0,1 ^a	
	NaCl	1,8±0,2 ^{Aa}	1,8±0,2 ^{Aa}	1,0±0,3 ^{Aa}	0,8±0,1 ^{Aa}
	DA 1	2,2±0,4 ^{Ab}	1,8±0,2 ^{Aa}	1,5±0,4 ^{Aa}	1,3±0,1 ^{Aa}
	DA 3	2,3±0,2 ^{Ab}	1,8±0,2 ^{Ba}	1,2±0,1 ^{Aa}	1,0±0,1 ^{Ba}
EFNa %	Basal	0,7±0,4 ^a		1,2±0,2 ^a	
	NaCl	1,2±0,4 ^{Aa}	1,2±0,2 ^{Aa}	1,5±0,3 ^{Aa}	1,2±0,2 ^{Aa}
	DA 1	1,3±0,7 ^{Aab}	0,8±0,3 ^{Ab}	1,2±0,2 ^{Aa}	0,9±0,2 ^{Ab}
	DA 3	1,7±0,3 ^{Ab}	0,7±0,4 ^{Bab}	2,0±0,9 ^{Aa}	1,5±0,8 ^{Aab}
EFK %	Basal	18,3±4,1 ^a		12,4±6,8 ^a	
	NaCl	19,4±6,6 ^{Aa}	18,9±10,4 ^{Aa}	11,9±14,3 ^{Aa}	5,6±4,5 ^{Aa}
	DA 1	14,2±6,5 ^{Aa}	8,2±5,1 ^{Aab}	13,8±7,5 ^{Aa}	9,2±5,4 ^{Aab}
	DA 3	10,2±6,7 ^{Aa}	4,3±2,7 ^{Ab}	19,0±8,3 ^{Aa}	14,7±10,6 ^{Ab}
EFUr %	Basal	89,8±28,5 ^a		63,9±30,9 ^a	
	NaCl	122,1±44,2 ^{Aa}	104,7±54,1 ^{Aa}	56,6±29,2 ^{Aa}	52,7±36,6 ^{Aa}
	DA 1	79,8±21,7 ^{Aa}	76,7±16,7 ^{Aa}	64,8±19,3 ^{Aa}	64,8±26,7 ^{Aa}
	DA 3	114,5±33,1 ^{Aa}	96,2±20,9 ^{Aa}	67,4±35,2 ^{Aa}	72,8±38,1 ^{Aa}
CFNa mEq/min/kg	Basal	271,9±22,8 ^a		140,5±14,7 ^a	
	NaCl	263,7±33,9 ^{Aa}	268,7±30,0 ^{Aa}	156,0±65,7 ^{Aa}	133,9±20,8 ^{Aa}
	DA 1	318,7±59,4 ^{Ab}	267,1±26,6 ^{Aa}	232,2±54,1 ^{Aa}	194,6±23,9 ^{Aa}
	DA 3	332,9±32,7 ^{Ab}	263,5±33,8 ^{Ba}	191,7±24,2 ^{Aa}	158,6±32,6 ^{Ba}

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula, na mesma linha, dentro de cada grupo, não diferem entre si pelo teste de *t* de Student ($\alpha=0,05$).

Médias seguidas pela mesma letra minúscula, na mesma coluna, dentro de cada parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($\alpha=0,05$).

Tabela 2 Médias, desvios padrões e avaliação estatística dos valores do fósforo sérico (Ps), excreção fracionada de fósforo (EFP), carga filtrada de fósforo (CFP) e excreção renal de fósforo (ExP) obtidos durante (S1) e 30 minutos após (S2) infusão de solução de NaCl 0,9% (controle positivo) e de dopamina nas taxas de 1µg/kg/min (DA 1) e 3µg/kg/min (DA 3) em cães saudáveis e nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007.

Parâmetros		Normais		Nefropatas	
		S1	S2	S1	S2
Ps Mg/dL	Basal	5,0±0,6 ^a		6,1±0,7 ^a	
	NaCl	4,6±0,5 ^{Aa}	5,0±0,6 ^{Aa}	5,8±0,9 ^{Aab}	5,8±1,0 ^{Aab}
	DA 1	4,6±0,3 ^{Aa}	4,7±0,2 ^{Aa}	4,1±0,3 ^{Aab}	3,9±0,5 ^{Ab}
	DA 3	4,4±0,5 ^{Aa}	4,2±0,7 ^{Aa}	4,6±0,8 ^{Aab}	4,2±0,4 ^{Aab}
EFP %	Basal	11,4±0,9 ^a		10,9±7,1 ^a	
	NaCl	13,9±2,3 ^{Aa}	14,8±1,6 ^{Aa}	12,3±1,3 ^{Aa}	12,2±2,5 ^{Aa}
	DA 1	16,1±3,0 ^{Aa}	8,2±3,0 ^{Ba}	27,7±1,2 ^{Ab}	16,6±6,2 ^{Ba}
	DA 3	25,3±2,1 ^{Ab}	14,0±3,5 ^{Ba}	24,5±9,7 ^{Ab}	13,4±9,8 ^{Ba}
CFP mg/min/kg	Basal	9,4±1,0 ^a		5,5±1,5 ^{ab}	
	NaCl	8,5±1,6 ^{Aa}	9,1±0,5 ^{Aa}	5,2±2,4 ^{Aa}	4,1±0,4 ^{Aa}
	DA 1	10,4±2,4 ^{Aa}	8,8±1,2 ^{Aa}	7,7±2,4 ^{Aab}	5,6±1,2 ^{Aab}
	DA 3	11,0±1,7 ^{Aa}	8,9±3,5 ^{Aa}	9,2±1,7 ^{Ab}	6,1±1,2 ^{Aab}
ExP mg/min/kg	Basal	1,1±0,1 ^a		0,6±0,4 ^a	
	NaCl	1,2±0,3 ^{Aa}	1,3±0,2 ^{Aa}	0,6±0,3 ^{Aa}	0,6±0,2 ^{Aa}
	DA 1	1,7±0,5 ^{Aa}	0,7±0,3 ^{Ba}	2,1±0,6 ^{Ab}	1,0±0,5 ^{Ba}
	DA 3	2,8±0,5 ^{Ab}	1,2±0,4 ^{Ba}	2,2±0,7 ^{Ab}	0,8±0,6 ^{Bab}

Médias seguidas pela mesma letra maiúscula, na mesma linha, dentro de cada grupo, não diferem entre si pelo teste de *t* de Student ($\alpha=0,05$).

Médias seguidas pelo menos por uma mesma letra minúscula, na mesma coluna, dentro de cada parâmetro, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($\alpha=0,05$).

Tabela 3 Valores individuais de razão proteína/creatinina urinária (U-P/C), *clearance* de creatinina (Ccr), excreções fracionadas de sódio (EFNa) e fósforo (EFP) e excreção renal de fósforo (ExP) obtidos durante (S1) e 30 minutos após término da infusão (S2) de solução de NaCl 0,9% (controle positivo) e de dopamina em solução de NaCl 0,9% nas taxas de 1µg/kg/min (DA 1) e 3µg/kg/min (DA 3) em cães nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007.

Parâmetro	Cão	Basal	Controle positivo		DA 1		DA 3	
			S1	S2	S1	S2	S1	S2
U-P/C	1	0,18	0,38	0,50	0,25	0,51	0,38	0,41
	2	0,33	0,69	1,11	0,23	0,46	0,44	0,25
	3	0,67	0,76	1,08	1,28	1,15	1,24	1,70
	4	0,50	0,91	0,40	0,80	1,06	1,41	1,49
Ccr mL/kg/min	1	0,94	1,29	1,00	1,85	1,16	1,41	1,23
	2	1,13	0,93	0,86	2,00	1,36	1,27	0,92
	3	0,97	0,56	0,81	1,57	1,58	1,11	0,87
	4	0,91	1,63	1,09	1,11	1,29	1,48	1,29
EFNa %	1	1,05	1,61	1,16	1,46	1,06	2,23	1,07
	2	1,24	1,73	1,72	1,16	1,01	1,45	1,46
	3	1,57	1,73	1,65	1,34	1,20	3,26	2,81
	4	1,01	1,04	1,14	1,46	0,66	1,25	0,63
EFP %	1	19,44	14,34	17,09	29,10	20,64	37,09	26,41
	2	2,52	11,55	12,37	26,28	23,09	24,10	15,32
	3	8,69	11,81	13,69	27,12	9,89	13,20	7,90
	4	12,99	11,73	17,52	28,48	13,05	23,81	4,00
ExP mg/min/kg	1	0,960	0,783	0,748	2,383	1,069	2,811	1,561
	2	0,175	0,753	0,465	2,886	1,711	2,726	1,167
	3	0,315	0,205	0,507	1,600	0,502	1,305	0,364
	4	0,837	0,850	0,787	1,712	0,625	1,942	0,246

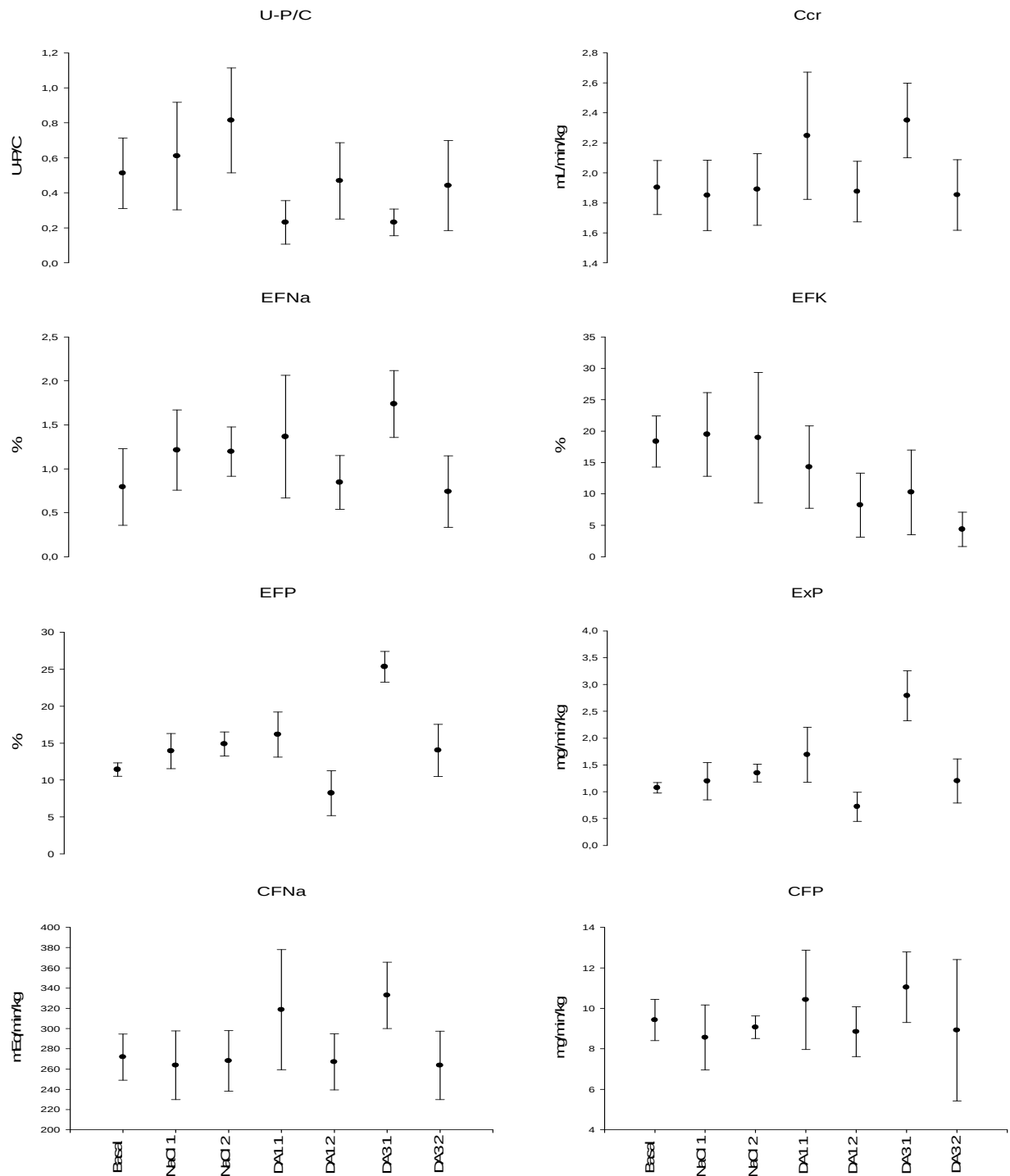


Figura 2 -Representações gráficas das médias dos valores e erro padrão da razão proteína/creatinina urinária (U-P/C), *clearance* de creatinina (Ccr), excreção fracionada de sódio (EFNa), potássio (EFK) e fósforo (EFP), excreção renal de fósforo (ExP), carga filtrada de sódio (CFNa) e fósforo (CFP) obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina, nas taxas de 1µg/kg/min (DA1) e 3µg/kg/min (DA3) em cães saudáveis. Jaboticabal (SP), 2007.

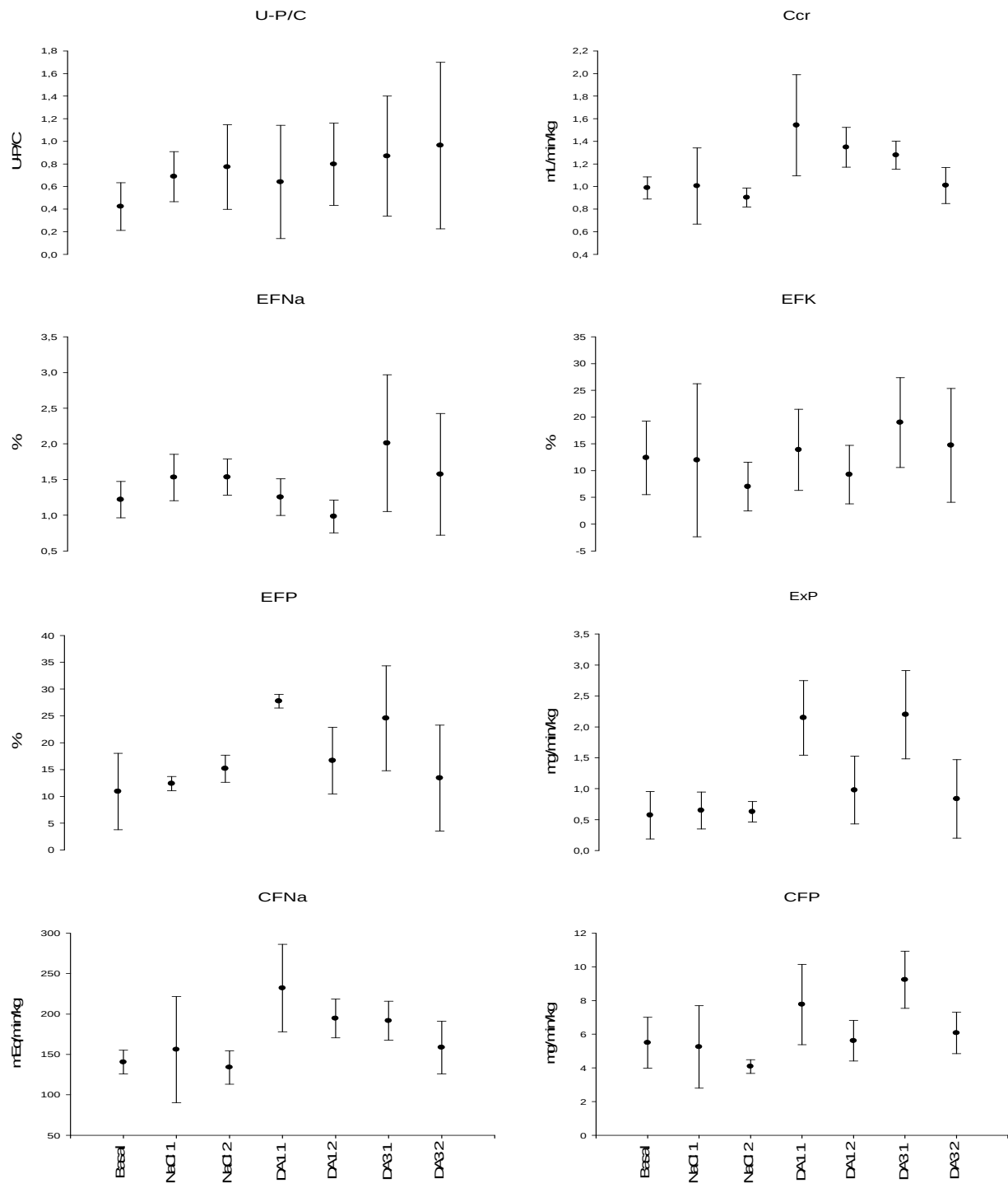


Figura 3 -Representações gráficas das médias dos valores e erro padrão da razão proteína/creatinina urinária (U-P/C), *clearance* de creatinina (Ccr), excreção fracionada de sódio (EFNa), potássio (EFK) e fósforo (EFP), excreção renal de fósforo (ExP), carga filtrada de sódio (CFNa) e fósforo (CFP) obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina, nas taxas de 1 μ g/kg/min (DA1) e 3 μ g/kg/min (DA3) em cães nefropatas. Jaboticabal (SP), 2007.

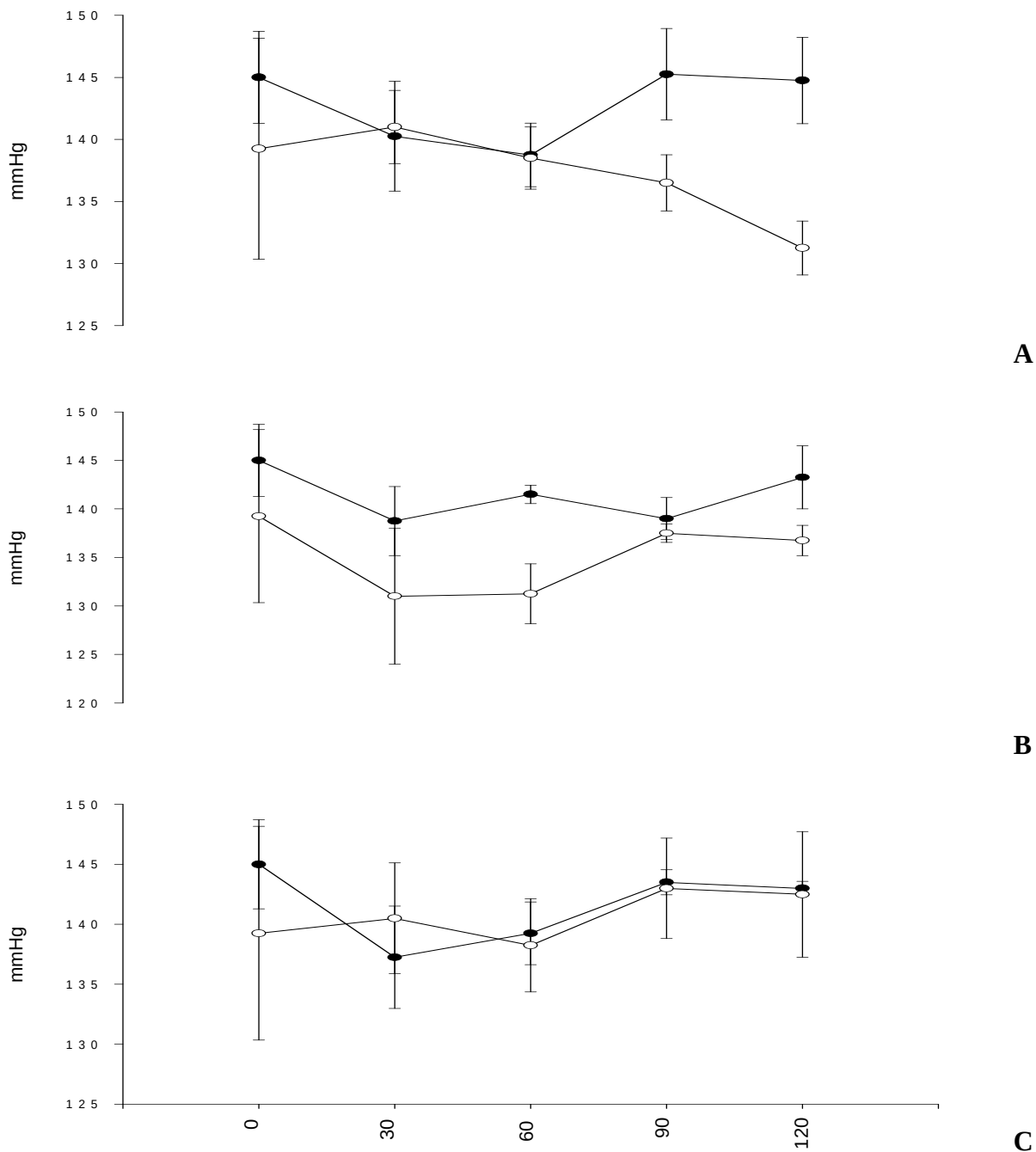


Figura 4 - Representações gráficas das médias dos valores de pressão arterial sistêmica sistólica obtidos antes, 30, 60, 90 e 120 minutos após início da infusão de solução de NaCl 0,9% (A), dopamina a 1µg/kg/min (B) e 3µg/kg/min (C) em cães saudáveis (círculo cheio) e nefropatas (círculo vazio). Jaboticabal (SP), 2007.

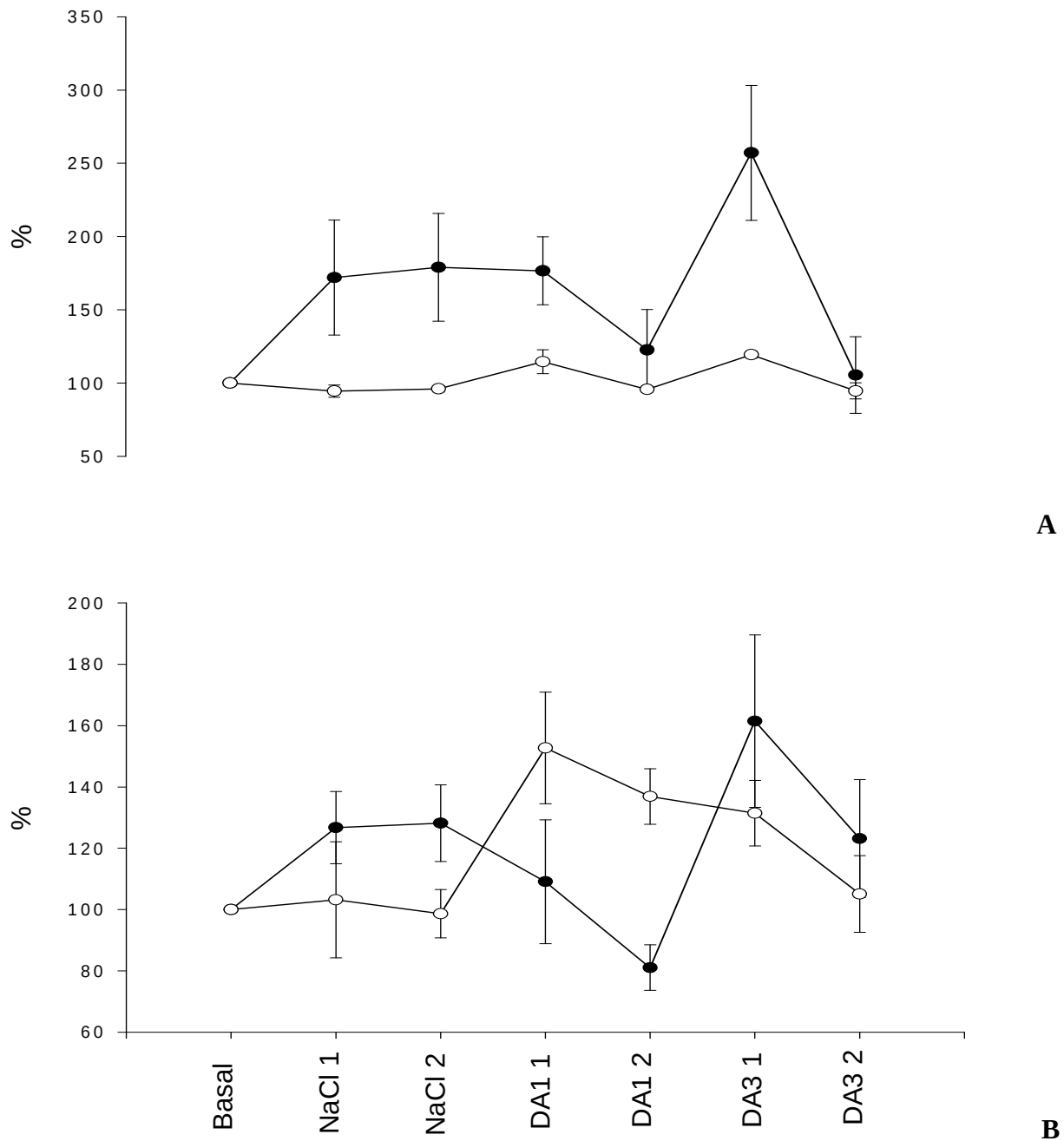


Figura 5 - Representações gráficas das médias percentuais de variações e erro padrão, em relação aos valores basais (100%) dos parâmetros: A- excreções fracionadas de sódio (EFNa – círculo vazado) e carga filtrada de sódio (CFNa – círculo cheio) dos cães saudáveis e B – excreções fracionadas de sódio (EFNa) e carga filtrada de sódio (CFNa) dos cães nefropatas obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina, nas taxas de 1µg/kg/min (DA1) e 3µg/kg/min (DA3). Jaboticabal (SP), 2007.

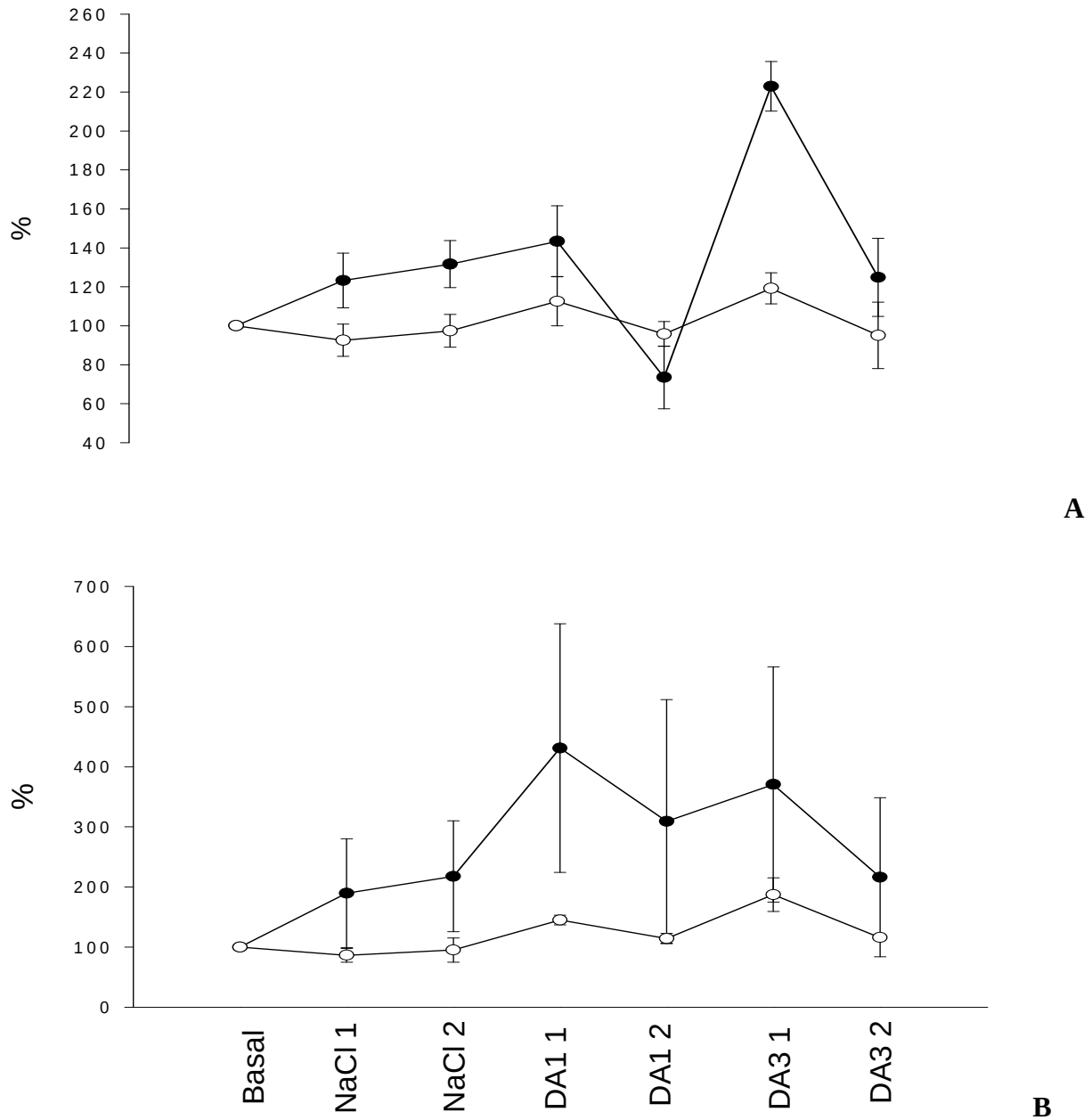


Figura 6 - Representações gráficas das médias percentuais de variações e erro padrão, em relação aos valores basais (100%) dos parâmetros: A- excreções fracionadas de fósforo (EFP – círculo vazado) e carga filtrada de fósforo (CFP – círculo cheio) dos cães saudáveis e B – excreções fracionadas de fósforo (EFP) e carga filtrada de fósforo (CFP) dos cães nefropatas obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina, nas taxas de $1\mu\text{g/kg/min}$ (DA1) e $3\mu\text{g/kg/min}$ (DA3). Jaboticabal (SP), 2007.

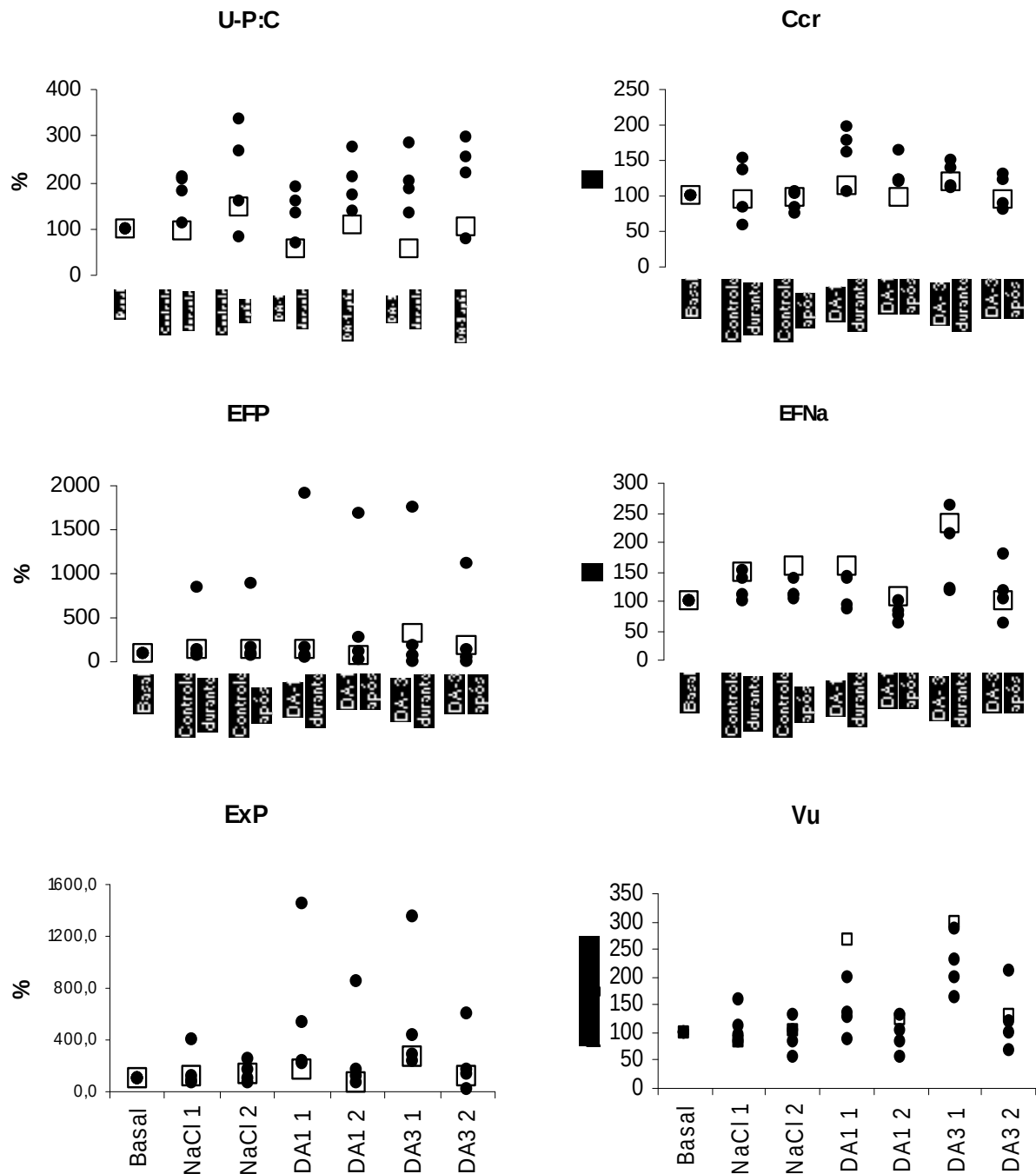


Figura 7 - Representações gráficas dos percentuais de variações, em relação aos valores basais (100%) das médias dos cães normais (quadrado vazado) e dos valores individuais dos cães nefropatas (círculos cheios) dos parâmetros razão proteína/creatinina urinária (U-P/C), *clearance* de creatinina (Ccr), excreções fracionadas de sódio (EFNa) e fósforo (EFP), excreção renal de fósforo (ExP) e volume urinário (Vu) obtidos durante (1) e 30 minutos após (2) infusão de solução de NaCl 0,9% e de dopamina, nas taxas de 1µg/kg/min (DA1) e 3µg/kg/min (DA3). Jaboticabal (SP), 2007.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a dopamina apresenta ações diuréticas e natriúretica em cães normais e nefropatas. Estas ações renais da dopamina já foram descritas por McDONALD et al. (1964) em humanos e por McNAY et al. (1969) em cães saudáveis. A ação fosfatúrica também foi evidenciada em ambos os grupos. A fosfatúria foi inicialmente descrita por CUCHE et al. (1976) em cães paratireoideotomizados e posteriormente por LeCLAIRE et al. (1998) e BACIC et al. (2005) em roedores. Não há descrição da ação de compostos dopaminérgicos, sobre a função renal de cães nefropatas.

Em relação aos parâmetros pesquisados, foi possível observar que a razão proteína/creatinina urinária (U-P/C) apresentou diminuição durante ambas as infusões de dopamina em cães saudáveis. Este achado é esperado e provavelmente deva-se à dilatação da arteríola eferente renal devido à estimulação de receptores D1 com doses baixas de dopamina, conforme o descrito por HAMMOND e CUTLER (1986). A U-P/C é um indicativo de lesão ou hipertensão glomerular. A constrição da arteríola eferente renal pode estar implicada no aumento da pressão intraglomerular e conseqüente proteinúria. Desta forma, medidas terapêuticas que causam dilatação desta arteríola são importantes no retardo da progressão da doença renal crônica. A observação deste achado justificou a utilização terapêutica de agonistas dopaminérgicos em pacientes humanos com insuficiência renal crônica, para impedir a progressão da lesão renal (DOCCI et al., 1986; STEFONI et al., 1996). Entretanto, os cães com doença renal crônica, do presente estudo, apresentaram aumento da U-P/C, principalmente na dose de 3µg/kg/min. Mesmo que não significativo, este aumento pode ter importância clínica, principalmente com relação ao desencadeamento ou agravamento de quadro de síndrome nefrótica. Quando avaliados individualmente, dois cães nefropatas apresentaram valores de U-P/C superiores a 1,0 durante a infusão de dopamina na dose de 3µg/kg/min, sendo que um deles já havia apresentado aumento semelhante quando testada a taxa de infusão de 1µg/kg/min. O aumento chegou a 298% quando comparado ao basal em um dos cães nefropatas. Alterações pequenas na

hemodinâmica renal, como constrição da arteríola eferente e conseqüente hipertensão gomerular, podem estar relacionadas com o aumento de proteinúria, principalmente quando associadas às doenças túbulo-intersticiais, nas quais a reabsorção de proteínas está diminuída. Conforme descrito por LUIPPOLD e MÜHLBAUER (1998), a hiperfiltração glomerular induzida por agonistas dopaminérgicos, associados ou não com sobrecarga protéica, também poderia ocasionar aumento da excreção renal de proteínas. A estimulação de receptores D2 é responsável por este fenômeno e a ativação destes, sobrepujando a ação de outros receptores dopaminérgicos, pode ocorrer devido maior sensibilidade destes ou por aumento na concentração local de dopamina. Outra explicação possível seria a diminuição da afinidade dos receptores D1 no leito vascular renal, como ocorre em ratos com hipertensão sistêmica (LADINES et al., 2001). A estimulação de receptores D3 pode causar constrição da arteríola eferente quando o tônus vascular em repouso está baixo (ZENG et al., 2004), porém este se encontra aumentado nos pacientes nefropatas (HAND et al., 1999), tornando a vasoconstrição induzida por estes receptores pouco provável. Deve-se ressaltar que a pressão arterial sistêmica não variou estatisticamente e os valores mantiveram-se dentro do intervalo de normalidade. Desta forma, o aumento da U-P/C observado não foi determinado por hipertensão.

O *clearance* de creatinina aumentou, de forma dose-dependente, nos cães saudáveis. Segundo HUSSAIN e LOKHANDWALA (2003), a dose de 3µg/kg/min induz maior resposta diurética e natriurética. No presente estudo, a dopamina determinou aumento do *clearance* de creatinina nos cães nefropatas, com maior magnitude na dose de 1µg/kg/min. Segundo McDONALD et al. (1964), o aumento na TFG está diretamente relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo renal e principalmente ao débito cardíaco. O aumento apresentado pelos cães nefropatas ocorreu em uma dose que geralmente não causa aumento do débito cardíaco, porém este parâmetro não foi verificado neste estudo. Como o incremento da TFG ocorreu em conjunto com aumento da U-P/C, a hiperfiltração glomerular induzida pela ativação de receptores D2, conforme descrita por LUIPPOLD e MÜHLBAUER (1998), pode estar envolvida. A vasoconstrição da arteríola eferente, que poderia induzir aumento na TFG e U-P/C sem alterar o FSR (CAREY,

2001), parece pouco provável. Este fenômeno pode ser induzido pela estimulação de receptores D3, desde que o tônus vascular em repouso esteja baixo (ZENG et al., 2004), porém este se encontra aumentado em pacientes nefropatas (HAND et al., 1999). Além disso, a estimulação de receptores dopaminérgicos D1 diminui a resposta renal à angiotensina II, que é um agente vasoconstritor renal conhecido (BARNETT et al., 1986). Conforme descrito por GUN e MADY (1999), os limites terapêuticos da dopamina variam entre os indivíduos, tornando a resposta à terapia dopaminérgica muito particular. Três cães nefropatas utilizados neste estudo apresentaram aumento do Ccr durante a infusão da dose de $1\mu\text{g/kg/min}$, quando comparado aos cães saudáveis. Os mesmos cães, quando utilizada a dose de $3\mu\text{g/kg/min}$, não apresentaram aumento tão evidente. Esta diferença pode ser explicada quando se considera a resposta de cada paciente à dopamina. Dependendo da sensibilidade individual, doses maiores de dopamina podem estimular receptores β -adrenérgicos, aumentando o débito cardíaco e, conseqüentemente, a TFG. Tais receptores não estão envolvidos com vasodilatação renal e, assim, a magnitude da TFG deixa de ser tão importante. A estimulação de receptores α -adrenérgicos, se chegasse a ocorrer, causaria diminuição da TFG devido à vasoconstrição renal (FURUKAWA et al., 2002).

Nos cães sadios, a excreção fracionada de sódio aumentou, de forma dose-dependente. O mesmo foi observado em humanos por OLSEN et al. (1990), que evidenciaram um potencial natriurético maior com a dose de $3\mu\text{g/kg/min}$. Nos cães nefropatas, a dose de $1\mu\text{g/kg/min}$ não induziu aumento da EFNa. Este efeito natriurético foi observado somente na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$. Segundo CAREY (2001), os compostos dopaminérgicos são extremamente importantes na excreção renal de sódio, sendo responsáveis por aproximadamente 50% da excreção basal. A natriurese é induzida pela inibição do transporte de Na^+/H^+ e NaPi tipo II, além da bomba de $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPase}$ (RAGSDALE et al., 1990; DEBSKA-SLIZIEN et al., 1994). A dopamina é uma catecolamina de ação parácrina nas células tubulares renais (HUSSAIN e LOKHANDWALA, 2003). Havendo aumento de fluxo tubular, a dopamina pode ficar menos disponível para sua ação inibitória sobre o transporte de Na^+/H^+ e a bomba de $\text{Na}^+-\text{K}^+\text{ATPase}$. Se o fluxo permitisse maior interação da dopamina com seus

receptores, haveria acréscimo mais significativo da EFNa, pois os diversos transportes de sódio seriam inibidos mais intensamente. De fato, a administração de dopamina na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$ parece ter aumentado a oferta da substância, favorecendo a ligação com seus receptores, que resultou em aumento da EFNa.

A caliurese descrita por MEYER et al. (1967) em cães e por McGRATH et al. (1985) em roedores, não foi evidenciada em cães sadios no presente estudo. A EFK apresentou redução dose-dependente, também contrariando os achados de CAMARGO et al. (1976) e RAGSDALE et al. (1990). Nos cães nefropatas, entretanto, ocorreu aumento da eliminação de potássio durante as infusões, conforme descrito em animais sadios.

A EFP também teve aumento dose dependente em cães sadios deste estudo, porém a persistência da ação fosfatúrica após o término da infusão de dopamina, conforme descrita por CUCHE et al. (1976), não foi observada. Este achado já havia sido descrito por LeCLAIR et al. (1998), confirmando que a ação da dopamina é fugaz, de acordo com o observado na TFG e EFNa. No estudo de CUCHE et al. (1976), a dose de dopamina utilizada variou entre 0,88 e $1,05\mu\text{g/kg/min}$, dose maior, como a utilizada no presente estudo, não foi avaliada. A dose de $3\mu\text{g/kg/min}$ determinou acréscimo significativo da EFP em cães sadios, evidenciando que a inibição tubular da reabsorção de fosfato está diretamente relacionada à quantidade de dopamina administrada. Nos cães nefropatas, a administração de ambas as doses de dopamina resultaram em aumento significativo da EFP. Esta resposta diferiu da encontrada em cães sadios, nos quais somente a dose de $3\mu\text{g/kg/min}$ foi capaz de elevar a EFP. Nos cães nefropatas, o aumento da EFP, durante a infusão de $1\mu\text{g/kg/min}$, justifica-se pelo aumento concomitante da TFG, não observados nos sadios, que, mesmo não sendo significativo estatisticamente, teve magnitude suficiente para elevar a excreção de fosfato. Este efeito também foi observado sobre a excreção renal de fósforo, pois, tanto na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$ como de $3\mu\text{g/kg/min}$, a excreção foi maior nos nefropatas. A ação sinérgica entre o aumento da TFG, (McDONALD et al., 1964), associada à inibição da reabsorção renal de fosfatos (CUCHE et al., 1976; LeCLAIR et al., 1998; BACIC et al., 2005) é responsável por este aumento. Após os períodos de infusões, o fósforo

sérico dos cães nefropatas apresentou redução em relação à concentração sérica basal e aos momentos das infusões de dopamina, evidenciando o potencial terapêutico deste fármaco como auxiliar na prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário renal.

As excreções fracionadas de sódio e fósforo acompanharam as variações das respectivas cargas filtradas nos cães nefropatas, demonstrando que a eliminação destes eletrólitos está mais diretamente relacionada com o aumento na TFG que a ação tubular da dopamina. Já, nos cães saudáveis, as excreções fracionadas de sódio e fósforo apresentaram variações de maior amplitude que as das cargas filtradas, evidenciando claramente o envolvimento do trabalho tubular, conforme descrito por CAREY (2001). O volume urinário apresentou aumento dose-dependente tanto nos cães saudáveis como nefropatas. Além da excreção de água livre, como descrito por DENTON et al. (1996). Considerando os resultados do presente estudo, um fator importante para o aumento de volume urinário é a eliminação de solutos na urina, principalmente o sódio, que apresentou excreção fracionada maior na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$.

Em relação aos cães nefropatas, foi observado que a primeira dose de dopamina induziu aumentos na TFG, EFP e ExP em magnitudes semelhantes às resultantes da dose de $3\mu\text{g/kg/min}$, sem aumentar a U-P/C, efeito que ocorreu na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$. A resposta tubular à dopamina, contudo, diferiu nos cães saudáveis. A estimulação dopaminérgica revelou envolvimento de mecanismos tubulares nos cães saudáveis, enquanto, nos cães nefropatas, os parâmetros parecem ser mais influenciados pelas alterações hemodinâmicas. Nos cães saudáveis, os mecanismos túbulo-intersticiais, incluindo o balanço túbulo-glomerular, modulam as funções glomerulares, mesmo durante a infusão de doses baixas de dopamina. Os efeitos dopaminérgicos tornam-se mais evidentes com doses mais altas. Nos pacientes nefropatas, os mecanismos moduladores podem estar deficitários, permitindo que a ação dopaminérgica ocorra em doses mais baixas. Enquanto as alterações na hemodinâmica renal ocorreram com a menor dose de dopamina (TFG na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$), a ação tubular só tornou-se mais evidente com acréscimo da dose, conforme o evidenciado na EFNa na dose de $3\mu\text{g/kg/min}$. Isso pode ser maléfico, pois doses mais altas podem estimular receptores

D2 que induzem hiperfiltração glomerular (LUIPPOLD e MÜHLBAUER, 1998), evento importante na progressão da doença renal crônica. Além disso, um maior aporte de dopamina também pode estimular receptores α -adrenérgicos, que induzem vasoconstrição no leito renal e prejuízo para a função renal (FURUKAWA et al., 2002).

Outro ponto importante a ser ressaltado é a origem da doença renal. Segundo DOCCI et al. (1986), o maior benefício terapêutico ocorre em humanos com doenças não glomerulares. Todos os cães nefropatas utilizados neste estudo apresentam comprometimento predominantemente túbulo-intersticial. O tipo e intensidade dos efeitos evidenciados pela estimulação dopaminérgica podem estar relacionados com o local de origem da doença renal. Desta forma, o emprego de dopamina em cães com doenças renais com grande envolvimento glomerular pode não apresentar efeitos tão favoráveis sobre a homeostase do fósforo, como os encontrados neste estudo.

Os resultados do presente estudo justificam a utilização de dopamina em doses baixas em pacientes insuficientes renais crônicos, como medida auxiliar para o controle das concentrações séricas de fósforo. Considerando os estudos em seres humanos insuficientes renais crônicos desenvolvidos por DOCCI et al. (1986) e STEFONI et al. (1996) e os efeitos sobre os mecanismos renais de regulação da homeostase de fosfato obtidos no presente estudo é factível a hipótese de que a utilização de análogos dopaminérgicos possa beneficiar cães insuficiência renal crônica.

6. CONCLUSÕES

Com o presente estudo, no qual administraram-se duas doses distintas de dopamina em cães saudáveis e nefropatas, pode-se concluir o que segue.

1. A dopamina apresenta ação diurética, natriurética e fosfatúrica em cães saudáveis e nefropatas.
2. A ação dopaminérgica sobre as funções renais de cães resulta da combinação de mecanismos glomerulares e túbulo-intersticiais em indivíduos saudáveis, enquanto em nefropatas preponderam os efeitos sobre os mecanismos glomerulares.
3. Os efeitos renais dopaminérgicos variam tanto em tipo quanto intensidade em função da dose administrada para cães saudáveis. Contudo, nos indivíduos com nefropatias crônicas, independentemente da dose administrada, as alterações renais existentes limitam os tipos e intensidade das respostas.
4. Nos cães nefropatas, a infusão de dopamina, na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$, por período aproximado de cem minutos aumenta discretamente a TFG, além de aumentar o volume urinário e excreção de fosfato, sem modificar a U-P/C e pressão arterial sistêmica. A dose de $3\mu\text{g/kg/min}$ não aumenta os benefícios e, ainda, promove aumento da excreção urinária de proteínas.
5. Os resultados são indicativos de que a dopamina na dose de $1\mu\text{g/kg/min}$ pode ser incluída na terapia intensiva de cães nefropatas para melhorar a homeostase de fosfato.

REFERÊNCIAS

BACIC, D., et al. Activation of dopamine D1-like receptors induce acute internalization of the renal Na⁺/phosphate cotransporter NaPi-IIa in mouse kidney and OK cells. **Am J Physiol (Renal Physiol.)** v. 288, p.740-747, 2005

BARNETT, R., et al. Dopamine Attenuates the contractile response to angiotensin II in isolated rat glomeruli and cultured mesangial cells. **Circul. Res.**, v. 59, p.529-533, 1986

BERTORELLO, A.; APERIA, A. Inhibition of proximal tubule Na⁺,K⁺-ATPase activity requires simultaneous activation of DA1 e DA2 receptors. **Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.** v. 259, p.924-928, 1990

BURTON, C. J.; TOMSON, C. R. Management options: Can the use of low-dose dopamine for treatment of acute renal failure be justified? **Postgrad. Med. J.** v. 75, p. 269-274, 1999.

CAMARGO, L.A., et al. Effects of catecholamines injected into the septal area of the rat brain on natriuresis, kaliuresis and diuresis. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** v. 54, n. 3, p. 219-228, 1976

CAREY, R. M. Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. **Hipertension.** v. 38, p. 297-302, 2001

CARVALHO, M. B. et al. **Métodos para avaliação de clearance de creatinina exógena em cães:** estudo desenvolvido pelo grupo de pesquisa de nefrologia e urologia da FCAV – Unesp, Campus de Jaboticabal. Jaboticabal, 1998. Não publicado.

CHEN, C.; BEACH, R. E.; LOKHANDWALA, M. F. Dopamine fails to inhibit renal tubular sodium pump in hypertensive rats. **Hypertension**. v. 21, p. 364-372, 1993.

CHENG, H. F.; BECKER, B. N.; HARRIS, R. C. Dopamine Decreases Expression of Type-1 Angiotensin II Receptors in Renal Proximal Tubule. **J Clin Invest**. v. 97, n. 12, p. 2745-2752, 1996

CHOI, J.; et al. Effect of Dopamine on Excretory Urography Image Quality and the Prevention of Contrast-Induced Nephropaty in Dogs. **J. Vet. Med. Sci**. v. 63, n. 4, p. 383-388, 2001

CUCHE, J. L.; et al. Phosphaturic Effect of Dopamine in Dogs: Possible Role of Intrarenally Produced Dopamine in Phosphate Regulation. **J. Clin. Invest**. v. 58, p. 71-76, 1976

DEBAVEYE, Y. A.; VAN DEN BERGHE, G. H. Is There Still a Place for Dopamine in the Modern Intensive Care Unit? **Anesth Analg**. v. 98, n. 2, p.461-468, 2004

DEBSKA-SLIZIEN, A.; HO, P.; DRANGOVA, R.; BAINES, A.D. Endogenous Dopamine Regulates Phosphate Reabsorption but not NaK-ATPase in Spontaneously Hypertensive Rat Kidneys. **J Am Soc Nephrol**. v. 5, p. 1125-1132, 1994

DENTON, M. D.; CHERTOW, G. M. BRADY, H.R. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure : Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. **Kidney Int**. v. 50, p. 4-14, 1996

DOCCI, D.; et al. Effect of ibopamine on the progression of chronic renal failure. **Clin Nephrol**. v. 26, n. 3, p.121-124, 1986

FINCO, D. R., Evaluation of Renal Functions. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Baltimore: Williams e Wilkins. 1995, p.29-46.

FLOURNOY, W. S.; et al. Pharmacology identification of putative D1 dopamine receptors in feline kidney. **J. Vet Pharmacol Therap.** v. 26, p. 283-290, 2003

FURUKAWA, S.; et al. Effects of Dopamine Infusion on Cardiac and Renal Blood Flows in Dogs. **J. Vet. Med. Sci.** v. 64, n. 1, p.41-44, 2002

GUN, C.; MADY, C. Inotrópicos Não-Digitálicos. In: BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. **Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular**. São Paulo, Atheneu, 1999, p. 101-116

HALPENNY, M.; et al. Effects of prophylatic fenoldopam infusion on renal blood flow and renal tubular function during acute hypovolemia in anesthetized dogs. **Crit Care Med.** v. 29, n. 4, p.855-860, 2001

HAMMOND, P. G.; CUTLER, R. E. Dopamine, dopaminergic agents, and the kidney. Part I: Pharmacology, vascular e tubular effects. **Dial Transplant.** v. 18, p. 36-37, 1989

HAND, M. F.; HAYNES, W. G.; WEBB, D. J. Reduced endogenous endothelin-1 mediated vascular tone in chronic renal failure. **Kidney Int.**, v. 55, p-613-620, 1999.

HARDAKER, W. T.; WECHSLER, A. S. Redistribution of Renal Intracortical Blood Flow during Dopamine Infusion in Dogs. **Circul. Res.** v. 23, p.437-444, 1973

HUSSAIN, T.; LOKHANDWALA, M. F. Renal Dopamine Receptor Function in Hypertension. **Hypertension.** v. 32, p. 187-197, 1998

HUSSAIN, T.; LOKHANDWALA, M. F. Renal Dopamine Receptor and Hypertension. **Exp Biol Med.** v. 228, p. 134-142, 2003

JOSE, P. A.; et al. Effects of costimulation of dopamine D1- and D2-like receptors on renal function. **Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol).** v. 275, p.986-994, 1998

LADINES, C. A.; et al. Impaired renal D1-like and D2-like dopamine receptors interaction in the spontaneously hypertensive rat. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.** v. 281, p. 1071-1078, 2001

LeCLAIR, M. M.; BERNDT, T. J.; KNOX, F. G. Effects of renal interstitial infusion of L-dopa on sodium and phosphate excretions. **J Labor Clin Med.** v. 132, n. 4, p. 308-312, 1998

LUIPPOLD, G.; MÜHLBAUER, B. Dopamine D2 Receptors Mediate Glomerular Hyperfiltration Due To Amino Acids. **J Pharmac Exp Therap.** v. 286, p. 1248-1252, 1998.

McDONALD, R. H.; et al. Effects of Dopamine in Man: Augmentation of Sodium Excretion, Glomerular Filtration Rate, and Renal Plasma Flow. **J. Clin Invest.** v. 43, n. 6, p. 1116-1124, 1964

McGRATH, B.; et al. Effects of dopamine on renal function in the rat isolated perfused kidney. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.** v. 12, n. 4, p. 343-352, 1985

McNAY, J. L.; McDONALD, R. H.; GOLDBERG, L. I. Direct Renal Vasodilatation Produced by Dopamine in the Dog. **Circul. Res.** v. 26, p. 510-517, 1965

MEYER, M. B.; McNAY, J. L.; GOLDBERG, L. I. Effects of dopamine on renal function and hemodynamics in the dog. **J. Pharmacol. Exp. Therap.** v. 156, n. 1, p. 186-192, 1967

MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A.; Determinação da Pressão Arterial. *In*: BELERENIAN, Guillermo C.; MUCHA, Carlos J.; CAMACHO, Aparecido A. **Afecções Cardiovasculares em Pequenos Animais**, São Caetano do Sul, SP., Ed. Interbook, 2003, p.216-229.

OLSEN, N. V.; et al. Renal tubular reabsorption of sodium and water during infusion of low-dose dopamine in normal man. **Clin Sci (Lond).** v. 78, n. 5, p.503-507, 1990

RASGADLE, N. V.; LYND, M.; CHEVALIER, L. A.; et al. Seletive peripheral dopamine-1 receptor stimulation. Differential responses to sodium loading and depletion in humans. **Hypertension.** v. 15, p. 914-921, 1990.

STEFONI, S.; et al. Low-dosage ibopamine treatment in progressive renal failure: a long-term multicentre trial. **Am J Nephrol.** v. 16, n. 6, p.489-499, 1996

TOBATA, D.; et al. Effects of Dopamine, Dobutamine, Amrinone and Milrinone on Regional Blood Flow in Isoflurane Anesthetized Dogs. **J. Vet. Med. Sci.** v. 66, n. 9, p. 1097-1105, 2004

VERDERESE, M. A. L.; et al. Efeitos Renais e Cardiovasculares da Infusão de Dopamina e Solução de Cloreto de Sódio a 7,5%. Estudo Experimental em Cães com restrição Hídrica. **Ver Bras Anesthesiol.** v. 53, n. 5, p. 600-609, 2003

WANG, Z. Q.; et al. Intrarenal Dopamine Production and Distribution in the Rat: Physiological Control of Sodium Excretion. **Hypertension**. v. 29, n. 1, part 2, 228-234, 1997

YASUNARI, K.; et al. Dopamine D1-like receptors stimulation inhibits hypertrophy induced by platelet-derived growth factor in cultured rat renal vascular smooth muscle cells. **Hypertension**. v. 29, part 2, p. 350-355, 1997

YUCHA, C.; DUNGAN, J. Renal Handling of Phosphorus and Magnesium. **Nephrol. Nursing J.** v. 31, n. 1, p. 33-37, 2004

ZENG, C.; et al. Dopamine D1 receptor augmentation of D3 receptor action in rat aortic or mesenteric vascular smooth muscles. **Hypertension**. v. 43, p. 673-679, 2004