

Efeitos Hemodinâmicos e Renais da Injeção de Doses Elevadas de Clonidina no Espaço Peridural do Cão *

Hemodynamic and Renal Effects of High Epidural Clonidine Doses in Dogs

Nilson Camargo Roso ¹; Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA ²;
Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA ²; José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA ²

RESUMO

Roso NC, Vianna PTG, Castiglia YMM, Braz JRC - Efeitos Hemodinâmicos e Renais da Injeção de Doses Elevadas de Clonidina no Espaço Peridural do Cão

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Não existem estudos que relatem as repercussões renais determinadas pela injeção de doses elevadas de clonidina no espaço peridural. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos hemodinâmicos e renais determinados pela injeção de doses elevadas de clonidina no espaço peridural do cão.

MÉTODO: Vinte animais anestesiados com tiopental sódico e fentanil foram distribuídos aleatoriamente e de forma duplamente encoberta em dois grupos: Grupo 1 ou placebo ($n = 10$), que recebeu $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}$ de solução fisiológica, e Grupo 2 ou clonidina ($n = 10$), que recebeu $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}$ de uma solução contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de clonidina, no espaço peridural. Foram avaliados os seguintes parâmetros hemodinâmicos: frequência cardíaca (FC): bat.min^{-1} ; pressão arterial média (PAM): mmHg; pressão da artéria pulmonar ocluída (PAOP): mmHg; débito cardíaco (DC): L.min^{-1} ; volume sistólico (VS): mL; também, os seguintes parâmetros da função renal foram avaliados: fluxo sanguíneo renal (FSR): mL.min^{-1} ; resistência vascular renal (RVR): $\text{mmHg.mL}^{-1}.\text{min}$; volume urinário minuto (VUM): mL.min^{-1} ; depuração de creatinina (D_{Cr}): mL.min^{-1} ; depuração de para-aminohipurato (D_{PAH}): mL.min^{-1} ; fração de filtração (FF); depuração de sódio (D_{Na}): mL.min^{-1} ; depuração de potássio (D_K): mL.min^{-1} ; excreção fracionária de sódio (EF_{Na}): %; excreção urinária de sódio (U_{NaV}): $\mu\text{Eq.min}^{-1}$; excreção urinária de potássio (U_{KV}): $\mu\text{Eq.min}^{-1}$. O experimento consistiu em três momentos de 20 minutos cada. Os dados foram coletados aos 10 minutos de cada momento e a diurese, no início e no final de cada momento. Ao término de M1, a clonidina ou a solução fisiológica foi administrada no espaço peridural. Após período de 20 minutos iniciou-se M2 e, em seguida, M3.

RESULTADOS: A clonidina na dose de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ no espaço peridural do cão promoveu alterações significativas, com diminuições da frequência cardíaca e do débito cardíaco e

aumento da relação depuração de para-aminohipurato de sódio/débito cardíaco.

CONCLUSÕES: Nas condições realizadas e nas doses empregadas, pode-se concluir que a clonidina não promoveu alteração da função renal, mas diminuiu valores hemodinâmicos (frequência e débito cardíaco).

Unitermos: ANIMAIS: cães; DROGAS: clonidina; SISTEMA RENAL: função; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural

SUMMARY

Roso NC, Vianna PTG, Castiglia YMM, Braz JRC - Hemodynamic and Renal Effects of High Epidural Clonidine Doses in Dogs

BACKGROUND AND OBJECTIVES: There are no studies reporting renal effects promoted by high epidural clonidine doses. This study aimed at evaluating hemodynamic and renal effects of high epidural clonidine doses in dogs.

METHODS: This double-blind randomized study involved 20 animals anesthetized with sodium thiopental and fentanyl, which were distributed in two groups: Group 1 or placebo ($n = 10$), receiving 0.2 mL.kg^{-1} saline, and Group 2 or clonidine ($n = 10$), receiving 0.2 mL.kg^{-1} of a solution with $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ clonidine in the epidural space. The following hemodynamic parameters were evaluated: heart rate (HR): beat.min^{-1} ; mean blood pressure (MBP): mmHg; pulmonary capillary wedge pressure (PCWP): mmHg; cardiac output (CO): L.min^{-1} ; and systolic volume (SV): mL. The following renal function parameters were also evaluated: renal blood flow (RBF) mL.min^{-1} ; renal vascular resistance (RVR): mmHg.mL^{-1} ; urinary minute volume (UMV): mL.min^{-1} ; creatinine clearance (C_{Cr}): mL.min^{-1} ; para-aminohipurate clearance (C_{PAH}): mL.min^{-1} ; filtration fraction (FF); sodium clearance (C_{Na}): mL.min^{-1} ; potassium clearance (C_K): mL.min^{-1} ; sodium fractional excretion (FE_{Na}): %; sodium urinary excretion (U_{NaV}): $\mu\text{Eq.min}^{-1}$; potassium urinary excretion (U_{KV}): $\mu\text{Eq.min}^{-1}$. Experiment consisted of three 20-minute moments. Data were collected at 10 minutes of each moment and diuresis was measured in the beginning and end of each moment. At the end of M1, clonidine or saline were epidurally injected. After 20 minutes data were repeated in M2 and M3.

RESULTS: Epidural $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ clonidine in dogs has promoted significant changes with decreased heart rate and cardiac output and increased sodium para-aminophurate clearance/cardiac output ratio.

CONCLUSIONS: In our conditions and doses, clonidine has not promoted renal function changes, but has decreased hemodynamic parameters (heart rate and cardiac output).

Key Words: ANIMALS: dogs; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural; DRUGS: clonidine; RENAL SYSTEM: function

* Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB - UNESP), Botucatu, SP

1. Pós-Graduando do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMB - UNESP

2. Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da FMB - UNESP

Apresentado (Submitted) em 04 de outubro de 2004

Aceito (Accepted) para publicação em 16 de fevereiro de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna

Deptº de Anestesiologia da FMB - UNESP

Distrito de Rubião Jr, s/nº

18618-970 Botucatu, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

INTRODUÇÃO

A clonidina, quando administrada por via peridural, demonstra ações clinicamente significativas ¹. É rapidamente absorvida, alcançando pico de concentração

plasmática no sangue arterial em 10 minutos e no sangue venoso entre 30 e 45 minutos. A analgesia obtida pela clonidina através da sua administração no espaço peridural é decorrente de sua ação em locais periférico, supra-espinal e, principalmente, espinal, incluindo ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, dos neurônios colinérgicos e da liberação de óxido nítrico. Os efeitos da clonidina sobre a função renal são complexos². Aclonidina induz efeito diurético, observado tanto no homem quanto em animais³, inibindo a liberação do hormônio antidiurético⁴, além de antagonizar a sua ação no túbulo renal⁵, e aumentar a taxa de filtração glomerular⁶. O efeito diurético é explicado pela liberação do fator natriurético atrial⁷. Se administrada no pré-operatório de cirurgia cardíaca na dose de $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, tem ação protetora renal⁸. O primeiro relato do uso de clonidina no espaço peridural foi em 1984⁹ e têm sido utilizadas desde doses chamadas convencionais até doses elevadas¹⁰. No entanto, são desconhecidos os efeitos de doses elevadas de clonidina administradas no espaço peridural sobre a função renal. Desse modo, o objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos hemodinâmicos e renais causados pela injeção de doses elevadas de clonidina ($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), no espaço peridural do cão.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, foram estudados 20 cães adultos, machos, sem raça definida, com massa corpórea variando de 11 a 20 kg, fornecidos pelo Biotério do *Campus* de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

O estudo foi aleatório e duplamente encoberto e os cães foram alocados por sorteio em dois grupos de 10 animais, recebendo no espaço peridural $0,2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de solução fisiológica - G1 (grupo placebo) ou solução contendo $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($0,2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \times 50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} = 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de clonidina) - G2 (grupo clonidina). Os dois grupos receberam como anestesia venosa, $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de tiopental sódico e $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de fentanil na indução e depois a infusão contínua de $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de tiopental e de $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de fentanil. O relaxamento muscular foi promovido pelo bloqueador neuromuscular (BNM) dialilbixnortoxiferina (cloreto de alcurônio), na dose venosa de $0,2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, administrada após a indução anestésica. Quando necessárias, injeções repetidas do BNM foram feitas na dose de $0,06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Os animais foram submetidos a ventilação com pressão positiva intermitente (VPPI) quando foi empregado o aparelho Ohmeda modelo 7900, monitorizado pelo aparelho AS/3 da Datex-Engstrom tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia), o qual fornecia também a fração inspirada de oxigênio e a fração expirada de gás carbônico ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$), além das temperaturas esofágica e ambiente. Foram realizadas as dissecações cirúrgicas e cateterizações arteriais e venosas. A veia femoral esquerda foi utilizada imediatamente após a dissecação para as infusões de Ringer com lactato, de PAH, de creatinina e das infusões anestésicas. A artéria femoral esquerda foi empregada para medida

de pressão arterial média. A veia femoral direita foi utilizada para coleta de amostras de sangue para dosagens bioquímicas e hematológicas. A artéria femoral direita foi empregada para coleta de amostras para dosagens de gasometria arterial. A veia jugular externa direita foi utilizada para introdução e instalação do cateter de Swan-Ganz, conforme técnica descrita por Gouvêa¹¹. Após 30 minutos de infusão de solução de Ringer com lactato, foi administrado o *prime* de PAH e creatinina (PAH a 0,4% e creatinina a 3%)¹², no volume de $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ da solução; após o *prime*, foi iniciada a infusão de PAH e creatinina na dose de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, que permaneceu até o final do experimento; a velocidade das infusões foi controlada pela bomba de infusão "Anne", do Laboratório Abbott. Os dois grupos tiveram três fases experimentais (M1, M2 e M3) com duração de 20 minutos, conforme esquema:

Início	M1	M2	M3
60 minutos	20 minutos	20 minutos	20 minutos
	1ª avaliação	+ 20 min 2ª avaliação	3ª avaliação

O momento 1 (M1) teve início após 30 minutos de infusão de PAH e creatinina (60 minutos após o início da pesquisa = 30 minutos de Ringer com lactato + 30 minutos de infusão de PAH e creatinina).

Ao final de M1 realizaram-se a punção peridural e a injeção de solução fisiológica ou de clonidina. Após 20 minutos da punção peridural foram feitas, em M2 e M3, avaliações hemodinâmicas e da função renal. Nos três momentos (M1, M2, M3) foram avaliados os seguintes parâmetros hemodinâmicos: frequência cardíaca (FC): $\text{bat} \cdot \text{min}^{-1}$; pressão arterial média (PAM): mmHg; pressão da artéria pulmonar ocluída (PAOP): mmHg; débito cardíaco (DC): $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$; volume sistólico (VS): mL; também foram avaliados os seguintes parâmetros da função renal: fluxo sanguíneo renal (FSR): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; resistência vascular renal (RVR): $\text{mmHg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}$; volume urinário minuto (VUM): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; depuração de creatinina (D_{Cr}): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; depuração de para-aminohipurato de sódio (D_{PAH}): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; fração de filtração (FF); depuração de sódio (D_{Na}): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; depuração de potássio (D_{K}): $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; excreção fracionária de sódio (EF_{Na}): %; excreção urinária de sódio (U_{NaV}): $\mu\text{Eq} \cdot \text{min}^{-1}$; excreção urinária de potássio (U_{KV}): $\mu\text{Eq} \cdot \text{min}^{-1}$. Os dados foram coletados aos 10 minutos de cada momento e a diurese, no início e no final de cada momento. Terminado o experimento, os animais, ainda anestesiados, foram sacrificados com injeção venosa de cloreto de potássio a 19,1%. Como as variáveis foram mensuradas em 3 momentos para cada uma das unidades experimentais, utilizou-se a análise de perfil¹³ para a avaliação estatística. Em todas as hipóteses estatísticas testadas, F e p calculadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A análise estatística dos valores referentes à frequência cardíaca mostrou diferença entre os grupos nos momentos M2 e

M3 (Figura 1) e diminuição da frequência cardíaca no G2 a partir de M2. Não houve alteração da frequência cardíaca no G1 durante todo o experimento. Não houve diferença estatisticamente significativa, entre grupos, em M1.

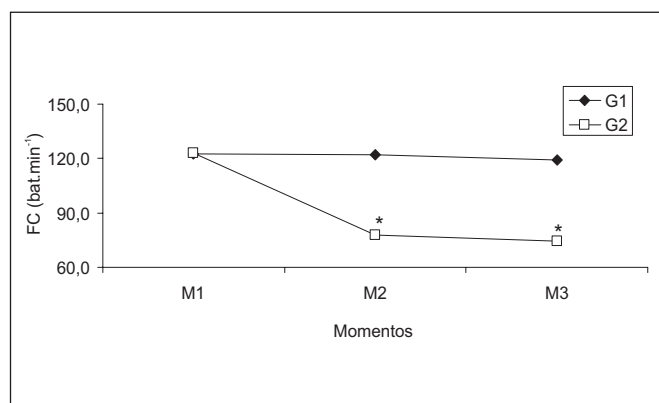


Figura 1 - Frequência Cardíaca: Média de Cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação
* p < 0,05 em M2 e M3 em relação a M1 de G2 e em M2 e M3 em G2 em relação a G1

Os valores do débito cardíaco (DC) analisados (Figura 2) revelam diferenças estatisticamente significativas de valores entre os momentos M2 e M3 do G1 e G2 com redução significativa em M2 e M3 do G2. Em M1 os valores foram semelhantes em ambos os grupos.

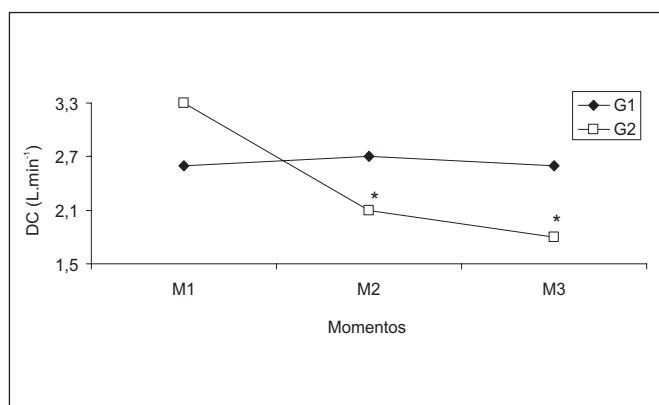


Figura 2 - Débito Cardíaco: Média de Cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação
* p < 0,05 em M2 e M3 em relação a M1 de G2 e em M2 e M3 em G2 em relação a G1

Com relação ao volume sistólico, à pressão arterial média, à pressão da artéria pulmonar ocluída, ao fluxo sanguíneo renal, à resistência vascular renal, ao volume urinário minuto (Figura 3), à depuração de creatinina (Figura 4), à depuração do para-aminohipurato de sódio (Figura 5), à fração de filtração, à depuração de sódio e de potássio à excreção fracionária de sódio, à excreção urinária de sódio e à excreção urinária de potássio, a análise demonstrou que os grupos apresentaram perfis similares entre grupos e momentos.

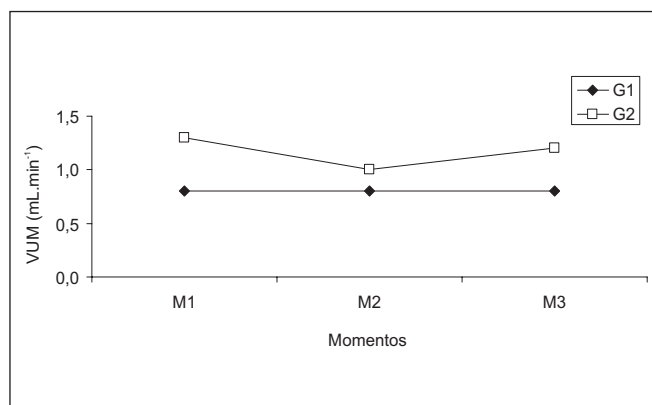


Figura 3 - Volume Urinário/Minuto: Média de Cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação

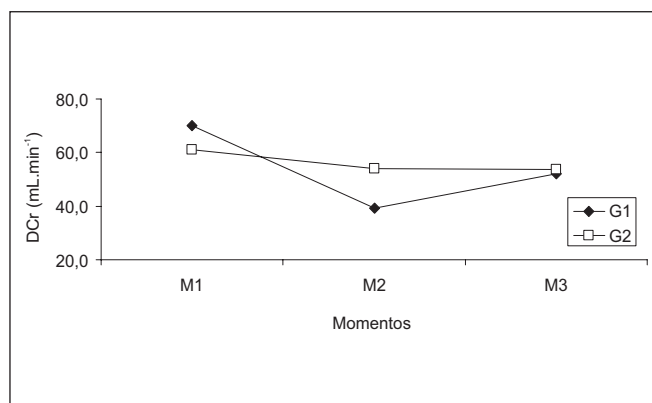


Figura 4 - Depuração de Creatinina: Média de Cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação

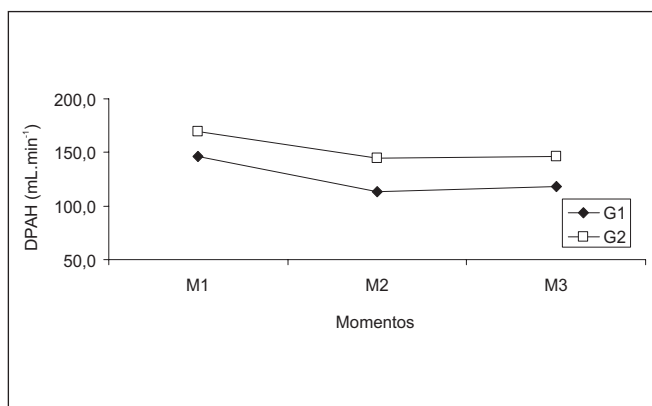


Figura 5 - Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio: Média de Cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação

A análise estatística da relação depuração de para-aminohipurato/débito cardíaco (D_{PAH}/DC) mostrou diferença significativa em M3 entre G1 e G2. No G2 houve, também, diferença significativa em M2 e M3 em relação a M1 (Figura 6).

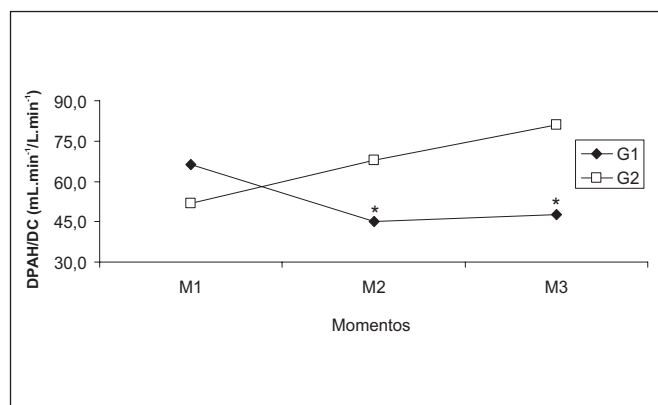


Figura 6 - Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio/Débito Cardíaco: Média de cada Grupo nos Três Momentos da Avaliação * $p < 0,05$ em M2 e M3 em relação a M1 em G1 e em M3 de G2 em relação a G1

DISCUSSÃO

A diminuição da frequência cardíaca pode ocorrer em graus variáveis após a administração de agonistas α_2 -adrenérgicos¹⁴. Esta ação pode ser explicada pela ativação dos adrenoceptores α_2 pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas, com redução da exocitose da noradrenalina, e pelo efeito simpaticolítico da clonidina sobre o sistema nervoso central¹⁵.

A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos¹⁶. Por outro lado, estimula o fluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca, como consequência do aumento do tônus vagal, bem como para a redução do impulso simpático¹⁶.

A diminuição da frequência cardíaca ocasionada pela clonidina parece ser causada também pela ativação dos receptores imidazolínicos situados no núcleo reticular, provavelmente no núcleo do trato solitário¹⁷.

Por inferência, a diminuição da FC observada nos momentos 2 e 3 do grupo 2 deste experimento foi decorrente da ação da clonidina administrada no espaço peridural dos cães.

A redução do DC ocorreu após a administração da clonidina. A clonidina pode ocasionar, pela redução do tônus simpático e aumento do tônus parassimpático, diminuição da frequência cardíaca, redução do metabolismo sistêmico, diminuição da contratilidade miocárdica e diminuição da resistência vascular sistêmica, resultando em diminuição da necessidade de oxigênio pelo miocárdio. Esta sua ação talvez explique o seu sucesso no tratamento da *angina pectoris*¹⁸. A diminuição do DC ocorreria pela ativação dos adrenoceptores pós-juncionais vasculares¹⁷.

Não foram verificadas alterações da pressão arterial com doses elevadas de clonidina injetadas no espaço peridural. Isto pode ser explicado pelas ações da clonidina em diferentes níveis envolvidos no controle da pressão arterial. A clonidina tem ações central e medular que determinam a redução da pressão arterial, mas também tem ação nos receptores

α_2 -adrenérgicos periféricos localizados nos vasos sanguíneos que determinam vasoconstrição¹⁴. Este efeito é particularmente importante quando doses elevadas de clonidina são administradas. A medida da pressão sanguínea é o resultado destes efeitos opostos e a bradicardia associada é complicação rara da clonidina, mesmo quando administrada em doses elevadas¹⁹. A intensidade da hipotensão arterial induzida pela clonidina por via peridural, quando ocorre, parece estar relacionada com o nível do dermatomo onde é administrada¹⁴. Nos níveis torácico baixo e lombar, a administração peridural da clonidina não aumenta a incidência de hipotensão arterial¹⁵, mas quando a administração é feita em nível torácico alto, observa-se incidência aumentada deste efeito²⁰. Estes resultados podem ser decorrentes da maior inibição dos neurônios simpáticos pré-ganglionares que suprem o coração, quando a administração da clonidina é feita em nível torácico alto, determinando, desse modo, alteração mais profunda sobre a pressão arterial^{14,21}. A clonidina diminui a concentração plasmática de noradrenalina e reduz a sua excreção na urina²².

Tendo sido administrada a clonidina no dermatomo mais distal da coluna lombar do cão, entende-se não ter ocorrido alteração significativa da PAM.

A pressão da artéria pulmonar ocluída e o VS estão entre os fatores que determinam a pré-carga ventricular esquerda. Na clínica, a estimativa do volume ventricular esquerdo e a medida da PAoP é utilizada como aproximação da pré-carga ventricular esquerda. Esta correlação é complexa e não é linear²². Como não houve variação significativa do VS e da PAM em todos os momentos de ambos os grupos, inferiu-se que o perfil do desempenho da PAoP acompanhou o perfil do VS e da PAM.

Dos fatores descritos que interferem nos valores da D_{PAH} , pode-se analisar¹²:

- Pressão de perfusão renal (PPR) - não houve nenhum fator detectável passível de alteração da PPR durante o experimento;
- Volume sanguíneo circulante (volume extracelular) - não houve nenhum fator que o alterasse, pois não ocorreu perda volêmica nem fatores detectáveis que comprometessem a PAM;
- Ação de hormônios sobre os rins - não foi realizada a dosagem laboratorial dos hormônios durante o experimento, mas é importante lembrar que existem fatores concomitantes diversos, a VPPI que aumenta a produção de hormônio antidiurético (HAD) e estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e a clonidina, que inibe a liberação de HAD e antagoniza a ação deste no túbulo renal, inibindo a liberação da renina e liberando o fator natriurético atrial;
- Hematócrito - sem alteração durante o experimento;
- Resistência vascular renal - comportamento similar em ambos os grupos.

Concluindo, ocorreu a diminuição da frequência cardíaca¹⁴ e do débito cardíaco¹⁵, porém sem alterações do FSR. Em ter-

mos percentuais, houve maior aporte de sangue para o rim quando o débito cardíaco diminuiu. Isto é bem demonstrado quando se relacionou a depuração de PAH com o débito cardíaco (Figura 6). Finalmente, ao serem utilizadas doses elevadas de clonidina no espaço peridural, não houve alterações das principais funções renais.

Hemodynamic and Renal Effects of High Epidural Clonidine Doses in Dogs

Nilson Camargo Roso, M.D.; Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA, M.D.; Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA, M.D.; José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Epidural clonidine promotes clinically significant actions¹. It is promptly absorbed reaching arterial blood plasma peak concentration within 10 minutes and venous blood plasma peak concentration in 30 to 45 minutes. Analgesia induced by epidural clonidine is a consequence of action on peripheral, supra-spinal and especially spinal sites, including activation of post-synaptic α_2 receptors of noradrenergic descending pathways, and cholinergic neurons, in addition to nitric oxide release.

Clonidine renal function effects are complex². Clonidine induces diuresis both in humans and animals³, inhibiting antidiuretic hormone release⁴, in addition to antagonizing its action on renal tubule⁵ and increasing glomerular filtration rate⁶. Diuretic effect is explained by atrial natriuretic factor release⁷. If administered in the preoperative period of cardiac surgeries ($4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) it promotes renal protection⁸. Epidural clonidine was first reported in 1984⁹ and conventional to high doses have been used ever since¹⁰. However, effects of high epidural clonidine doses on renal function are still not known. So, our study aimed at evaluating hemodynamic and renal effects of high epidural clonidine doses ($10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) in dogs.

METHODS

After the Animal Experiment Ethics Committee, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP approval, 20 adult male, mixed breed dogs weighing 11 to 20 kg, supplied by the Lab Animals Facility, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Botucatu Campus, were evaluated.

This was a randomized double-blind study involving two groups of 10 animals. G1 (placebo) received $0,2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ epidural saline; G2 (clonidine) received epidural solution with $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1} \times 50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1} = 10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ clonidine). Both groups were anesthetized with intravenous $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ sodium thiopental and $15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ fentanyl followed by $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ thiopental and $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ fentanyl continuous infusion.

Muscle relaxation was achieved with dialylbisanortoxiferine (alcuronium chloride) in single intravenous dose of $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ administered after anesthetic induction. Repeated NMB doses ($0.06 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) were administered as needed. Animals were submitted to intermittent positive pressure ventilation (IPPV) using Ohmeda device model 7900 monitored by Datex- Engstrom AS/3 device model D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finland), which would also supply oxygen inspired fraction and CO_2 expired fraction ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$), in addition to esophageal and room temperatures.

Arteries and veins were dissected and catheterized. Left femoral vein was used soon after dissection for lactated Ringer's, PAH, creatinine and anesthetic infusions. Left femoral artery was used for mean blood pressure monitoring. Left femoral vein was used for blood sample collection for biochemical and hematological dosages. Right femoral artery was used for arterial blood gases samples collection. External jugular vein was used for Swan-Ganz catheter insertion according to Gouvêa's technique¹¹. After 30 minutes of lactated Ringer's infusion, PAH and creatinine prime (0.4% PAH and 3% creatinine)¹² in the dose of $0.1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ was administered; then, PAH and creatinine infusion in the dose of $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ was started and maintained throughout the experiment; infusion rate was controlled by "Anne" infusion pump (Abbott Laboratories). Both groups had 3 experimental phases (M1, M2 and M3) lasting 20 minutes each, according to the following scheme:

Beginning	M1		M2	M3
60 minutes	20 minutes	Epidural	20 minutes	20 minutes
	1 st evaluation	+ 20 min	2 nd evaluation	3 rd evaluation

Moment 1 (M1) started 30 minutes after PAH and creatinine infusion (60 minutes after beginning of experiment = 30 minutes of lactated Ringer's + 30 minutes of PAH and creatinine infusion).

At the end of M1 epidural saline or clonidine were injected after epidural puncture. Twenty minutes after epidural puncture hemodynamic and renal function parameters were evaluated in M2 and M3. The following hemodynamic parameters were evaluated in the three moments (M1, M2 and M3): heart rate (HR): $\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$; mean blood pressure (MBP): mmHg ; pulmonary capillary wedge pressure (PCWP): mmHg ; cardiac output (CO): $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; and systolic volume (SV): mL . The following renal function parameters were also evaluated: renal blood flow (RBF) $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; renal vascular resistance (RVR): $\text{mmHg}\cdot\text{mL}^{-1}$; urinary minute volume (UMV): $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; creatinine clearance (C_{Cr}): $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; para-aminophurate clearance (C_{PAH}): $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; filtration fraction (FF); sodium clearance (C_{Na}): $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; potassium clearance (C_{K}): $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; sodium fractional excretion (FE_{Na}): %; sodium urinary excretion (U_{NaV}): $\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}$; potassium urinary excretion (U_{KV}): $\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}$.

Data were collected at 10 minutes of each moment and diuresis was measured in the beginning and end of each moment. After the experiment, animals still anesthetized were

sacrificed with intravenous 19.1% potassium chloride. Since variables were measured in 3 moments for each experimental unit, profile analysis¹³ was used for statistical evaluation. In all tested statistical hypotheses, calculated F and p were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS

Heart rate statistical analysis has shown differences between groups in moments M2 and M3 (Figure 1) and decreased heart rate in G2 as from M2. There have been no heart rate changes in G1 throughout the experiment. There has been no statistically significant difference between groups in M1.

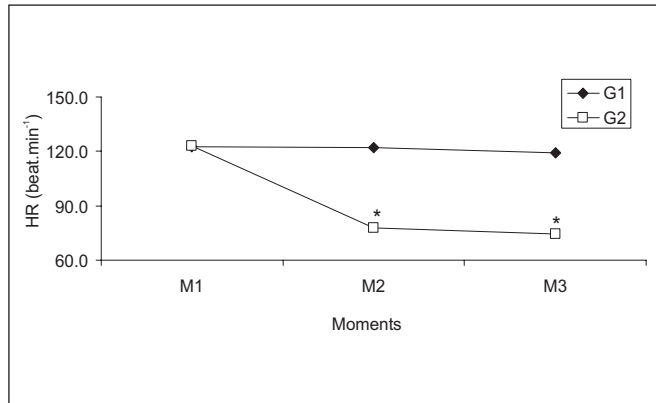


Figure 1 - Heart Rate: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments
* $p < 0.05$ in M2 and M3 as compared to M1 for G2, and in M2 and M3 for G2 as compared to G1

Cardiac output (CO) (Figure 2) values were statistically different between M2 and M3 for G1 and G2 with significant decrease in M2 and M3 for G2. Values were similar for both groups in M1.

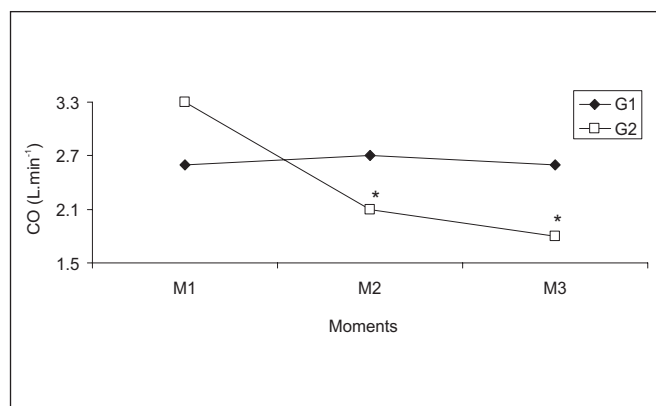


Figure 2 - Cardiac Output: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments
 $p < 0.05$ in M2 and M3 as compared to M1 for G2, and in M2 and M3 for G2 as compared to G1

Groups had similar profiles between groups and moments in terms of systolic volume, mean blood pressure, pulmonary capillary wedge pressure, renal blood flow, renal vascular resistance, urinary minute volume (Figure 3), creatinine clearance (Figure 4), sodium para-aminohippurate clearance (Figure 5), filtration fraction, sodium and potassium clearance, sodium fractional excretion, sodium urinary excretion and potassium urinary excretion.

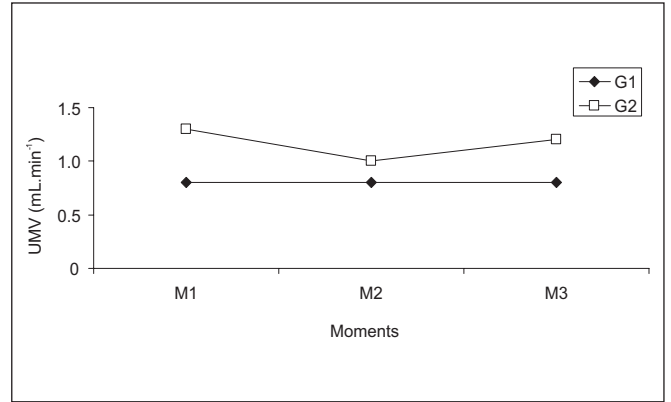


Figure 3 - Urinary Minute Volume: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments

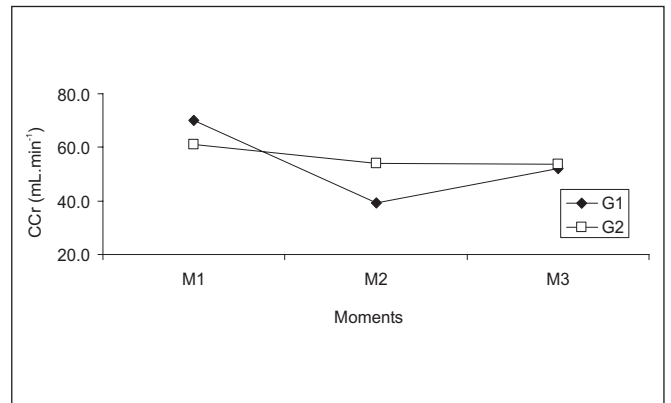


Figure 4 - Creatinine Clearance: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments

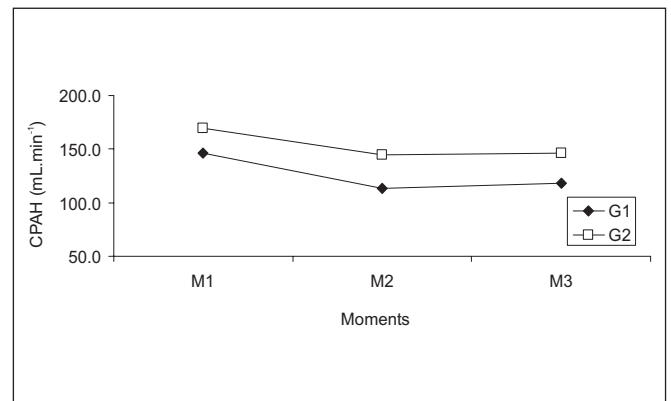


Figure 5 - Sodium Para-Aminohippurate Clearance: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments

There has been statistically significant difference in para-aminophurate clearance/cardiac output ration (C_{PAH}/CO) in M3 between G1 and G2. There has also been significant difference in M2 and M3 for G2 as compared to M1 (Figure 6).

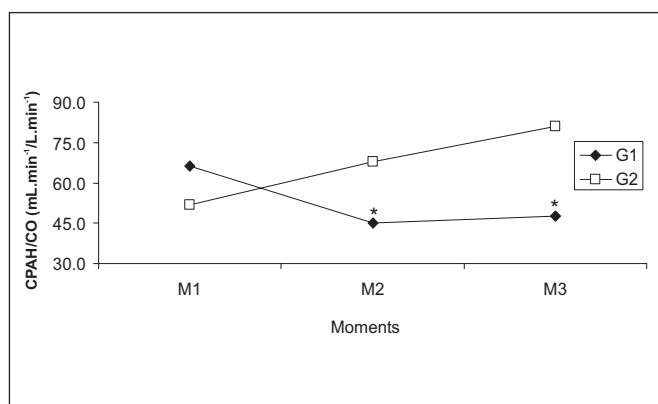


Figure 6 - Sodium Para-Aminohippurate Clearance/Cardiac Output Ratio: Mean for Each Group in the Three Evaluated Moments
* p < 0.05 in M2 and M3 as compared to M1 for G1 and in M3 of G2 as compared to G1

DISCUSSION

Alpha₂-adrenergic agonists may induce heart rate decrease in variable intensity¹⁴. This may be explained by the activation of α₂-pre-synaptic adrenoreceptors of peripheral nervous terminations with decreased norepinephrine exocytosis, and by clonidine sympatholytic effect on central nervous system¹⁵.

Clonidine decreases discharges in splanchnic nerve sympathetic pre-ganglionic fibers as well as in cardiac nerves post-ganglionic fibers¹⁶. On the other hand, it stimulates parasympathetic flow, which may contribute to decrease heart rate as a consequence of vagal tone increase, as well as to decrease sympathetic impulse¹⁶.

Clonidine-induced heart rate decrease seems to be also promoted by activation of imidazoline receptors located in the nucleus reticularis, probably in nucleus tractus solitarius¹⁷.

By inference, HR decrease observed in moments 2 and 3 in G2 in our experiment was a consequence of epidural clonidine injected in dogs.

HR decrease was observed after clonidine administration. By decreasing sympathetic tone and increasing parasympathetic tone, clonidine may promote decreased heart rate, decreased systemic metabolism, decreased myocardial contractility and decreased systemic vascular resistance resulting in decreased myocardial oxygen need. This might explain its success in treating angina pectoris¹⁸. Decreased HR would be a consequence of vascular post-junctional adrenoreceptors activation¹⁷.

No blood pressure changes were observed with high epidural clonidine doses. This might be explained by clonidine actions

in different levels involved in controlling blood pressure. Clonidine has central and medullary actions determining blood pressure decrease, but has also action on peripheral α₂-adrenergic receptors located in blood vessels and determining vasoconstriction¹⁴.

This effect is especially important with high clonidine doses. Blood pressure is the result of these opposite effects, and associated bradycardia is an uncommon clonidine complication even in high doses¹⁹. Epidural clonidine-induced hypotension intensity, when present, seems to be associated to the dermatome where it is administered¹⁴.

At low and lumbar thoracic levels, epidural clonidine does not increase the incidence of hypotension¹⁵, but at high thoracic level there is increased incidence of this effect²⁰. These results may be caused by higher inhibition of pre-ganglionic sympathetic neurons which supply the heart when clonidine is administered in high thoracic level, thus determining deeper changes in blood pressure^{14,21}. Clonidine decreases norepinephrine plasma concentration and its urinary excretion²².

Since clonidine was administered in the most distal dermatome of lumbar spine of dogs, the lack of significant MBP changes is understandable.

Pulmonary capillary wedge pressure and systolic volume are among factors determining left ventricular preload. Clinically, left ventricular volume estimate and PCWP measure are used as approximation of left ventricular preload. This is a complex and non-linear correlation²². Since there has been no significant variation in VS and PCWP in all moments for both groups, the inference was that PCWP profile has followed VS and MBP profiles.

From described factors interfering with C_{PAH} , one may evaluate¹²:

- Renal perfusion pressure (RPP) - there has been no detectable factor able to change RPP during the experiment;
- Circulating blood volume (extracellular volume) - there has been no factor changing it because there has been no volume loss or detectable factors affecting MBP;
- Hormonal action on kidneys - hormones were not dosed during the experiment, but it is important to remind that there are different simultaneous factors - IPPV which increases antidiuretic hormone (ADH) production and stimulates rennin-angiotensin-aldosterone system, and clonidine, which inhibits ADH release and antagonizes its action on renal tubule inhibiting rennin release and releasing atrial natriuretic factor;
- Hematocrit - no changes throughout the experiment;
- Renal vascular resistance - similar behavior for both groups.

In conclusion, there has been heart rate¹⁴ and cardiac output¹⁵ decrease, however without RBF changes. In percentage, there has been higher renal blood supply when cardiac output decreased. This was well demonstrated when PAH clearance was related to cardiac output (Figure 6). Finally, high epidural clonidine doses have not changed major renal functions.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Eisenach J, Detweiler D, Hood D - Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anesthesiology*, 1993;78:277-287.
02. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM - Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia*, 1999;54:146-165.
03. Mizobe T, Maze M - Alpha2-adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 1995;33:81-102.
04. Peskind ER, Raskind MA, Leake RD - Clonidine decreases plasma and cerebrospinal fluid arginine vasopressin but not oxytocin in humans. *Neuroendocrinology*, 1987;46:395-400.
05. Stanton B, Puglisi E, Gellai M - Localization of alpha₂-adrenoceptor-mediated increase in renal Na⁺, K⁺, and water excretion. *Am J Physiol*, 1987;252:1016-1021.
06. Strandhoy JW - Role of alpha₂ receptors in the regulation of renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985;7:(Suppl8):S28-S33.
07. Hamaya Y, Nishikawa T, Dohi S - Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide, and oxygen anaesthesia. *Anesthesiology*, 1994;81:811-819.
08. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M - Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 1996;24:947-952.
09. Tamsem A, Gordh T - Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet*, 1984;2:231-232.
10. De Kock M, Gautier P, Pavlopoulou A et al - Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a comparative study. *Anesthesiology*, 1999;90:1354-1362.
11. Gouvea F, Ferreira E, Campos AP et al - Monitorização hemodinâmica: métodos invasivos. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992;42:21-41.
12. Malnic G, Marcondes M - *Fisiologia Renal*. 3ª Ed, São Paulo: EPU, 1986;173-213.
13. Morrison DF - *Multivariate Statistical Methods*. New York: McGraw Hill, 1967;338.
14. Eisenach J, De Kock M, Klimscha W - Alpha (2)-adrenergic agonists for regional anaesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology*, 1996;85:655-674.
15. De Kock M, Crochet B, Morimont C et al - Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 1993;79:525-531.
16. Langer SZ, Cavero I, Massingham R - Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1980;2:372-382.
17. Tibiriça E, Feldman J, Mermert C et al - An imidazoline-specific mechanism for the hypotensive effect of clonidine: a study with yohimbine and idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991;256:606-613.
18. Zochowski RJ, Lada W - Intravenous clonidine in acute myocardial infarction in men. *Int J Cardiol*, 1984;6:189-205.
19. Ciaccheri M, Manetti A, Botti P et al - A-V block by an overdose of clonidine. *Acta Cardiol*, 1983;38:233-236.
20. De Kock M, Wiederker P, Laghmiche A et al - Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose-response study. *Anesthesiology*, 1997;86:285-292.
21. Fluxe K, Tinner B, Bjelke B et al - Monoaminergic and peptidergic innervation of the intermedio-lateral horn of the spinal cord. II. Relationship to preganglionic sympathetic neurons. *Eur J Neurosci*, 1980;2:451-460.
22. Lowenthal DT, Matzek KM, Macgregor TR - Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacokinet*, 1988;14:287-310.

RESUMEN

Roso NC, Vianna PTG, Castiglia YMM, Braz JRC - Efectos Hemodinámicos y Renales de la Inyección de Dosis Elevadas de Clonidina en el Espacio Peridural del Perro

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: No existen estudios que relacionen las repercusiones renales determinadas por la inyección de dosis elevadas de clonidina en el espacio peridural. La finalidad del estudio fue evaluar los efectos hemodinámicos y renales determinados por la inyección de dosis elevadas de clonidina en el espacio peridural del perro.

MÉTODO: Veinte animales anestesiados con tiopental sódico y fentanil fueron distribuidos eventualmente y de forma doblemente encubierta en dos grupos: Grupo 1 ó placebo (n = 10), que recibió 0,2 mL.kg⁻¹ de solución fisiológica, y Grupo 2 ó clonidina (n = 10), que recibió 0,2 mL.kg⁻¹ de una solución conteniendo 50 µg.mL⁻¹ de clonidina, en el espacio peridural. Fueron evaluados los siguientes parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca (FC): lat.min⁻¹; presión arterial media (PAM): mmHg; presión de la arteria pulmonar ocluida (PAOP): mmHg; débito cardíaco (DC): L.min⁻¹; volumen sistólico (VS): mL; también, los siguientes parámetros de la función renal fueron evaluados: flujo sanguíneo renal (FSR): mL.min⁻¹; resistencia vascular renal (RVR): mmHg.mL⁻¹.min; volumen urinario minuto (VUM): mL.min⁻¹; depuración de creatinina (DCr): mL.min⁻¹; depuración de para-aminohipurato (DPAH): mL.min⁻¹; fracción de filtración (FF); depuración de sodio (DNa): mL.min⁻¹; depuración de potasio (DK): mL.min⁻¹; excreción fraccionaria de sodio (EFNa): %; excreción urinaria de sodio (UNaV): µEq.min⁻¹; excreción urinaria de potasio (UKV): µEq.min⁻¹. El experimento consistió en tres momentos de 20 minutos cada uno. Los datos fueron colectados a los 10 minutos de cada momento y la diuresis, en el inicio y al final de cada momento. Al término de M1, la clonidina o la solución fisiológica fue administrada en el espacio peridural. Después de un período de 20 minutos en M2 y en seguida en el M3.

RESULTADOS: La clonidina en la dosis de 10 µg.kg⁻¹ en el espacio peridural del perro promovió alteraciones significativas, con disminuciones de la frecuencia cardíaca y del débito cardíaco y aumento de la relación depuración de para-aminohipurato de sodio/débito cardíaco.

CONCLUSIONES: En las condiciones realizadas y en las dosis empleadas, se puede concluir que la clonidina no promovió alteración de la función renal, pero disminuyó valores hemodinámicos (frecuencia y débitos cardíacos).