



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Comparação dos efeitos de dexmedetomidina administrada em dois momentos diferentes para lesão de isquemia/reperfusão renal em ratos

Edip Gonullu^{a,*}, Sevda Ozkardesler^b, Tuncay Kume^c, Leyla Seden Duru^b, Mert Akan^b, Mehmet Ensari Guneli^d, Bekir Ugur Ergur^e, Recı Meseri^f e Oytun Dora^b

^a Departamento de Anestesiologia, Hospital de Ensino e Pesquisa Van, Van, Turquia

^b Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylul, Izmir, Turquia

^c Departamento de Bioquímica, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylul, Izmir, Turquia

^d Departamento de Animais de Laboratório, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylul, Izmir, Turquia

^e Departamento de Histologia e Embriologia, Faculdade de Medicina, Universidade Dokuz Eylul, Izmir, Turquia

^f Departamento de Nutrição e Dietética, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Ege, Izmir, Turquia

Recebido em 10 de janeiro de 2013; aceito em 10 de junho de 2013

Disponível na Internet em 21 de fevereiro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Renal;
Isquemia/reperfusão;
Dexmedetomidina;
Insuficiência renal
aguda

Resumo

Justificativa e objetivos: Investigar os efeitos de dexmedetomidina sobre a insuficiência renal isquêmica em ratos.

Métodos: No presente estudo, 26 ratos machos adultos, albinos Wistar, com peso 230-300 g, foram randomicamente divididos em quatro grupos: pseudo-operado (n=5), isquemia-reperfusão (grupo IR, n=7), IR/tratamento de reperfusão com dexmedetomidina (grupo Dex-R, n=7) e IR/tratamento pré-isquemia com dexmedetomidina (grupo Dex-I, n=7). No primeiro grupo, uma pseudo-operação foi feita e clampeamentos renais não foram aplicados. No grupo IR, isquemia renal foi induzida por oclusão das artérias e veias renais bilaterais durante 60 minutos seguida por reperfusão durante 24 horas. Nos grupos Dex-R e Dex-I, o mesmo procedimento cirúrgico destinado ao grupo IR foi feito e dexmedetomidina (100mcg/kg intraperitoneal) foi administrada cinco minutos após a reperfusão e antes da isquemia. No fim da reperfusão, amostras de sangue foram coletadas, os ratos foram sacrificados e os rins esquerdos processado para histologia.

Resultados: Os níveis de nitrogênio ureico no sangue (BUN) dos grupos Dex-R e Dex-I estavam significativamente mais baixos do que os do grupo IR (p=0,015, p=0,043), embora o fluxo urinário tenha sido significativamente maior no grupo Dex-R (p=0,003). O escore histopatológico renal do grupo IR foi significativamente maior do que os dos outros grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos Dex-R e Dex-I.

* Autor para correspondência.

E-mail: edipgonullu@gmail.com (E. Gonullu).

Conclusões: Os resultados demonstraram que a administração de dexmedetomidina reduziu histomorfologicamente a lesão de IR renal. A administração de dexmedetomidina durante o período de reperfusão foi considerada como mais eficaz por causa do aumento do débito urinário e da diminuição dos níveis de BUN.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Insuficiência renal aguda é uma resposta isquêmica aguda dos rins que ocorre por causa da hipoperfusão secundária à hipotensão, hipovolemia e desidratação, bem como lesão de isquemia/reperfusão (IR), e apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade na prática clínica.¹⁻³

Aumento da permeabilidade microvascular, edema intersticial, vasorregulação prejudicada, infiltração de células inflamatórias, disfunção das células do parênquima e necrose tubular aguda (NTA) foram mostrados em estudos histopatológicos relacionados à lesão de IR renal.⁴⁻⁶ Essas alterações exacerbaram 24 horas após a reperfusão, correlacionaram com níveis elevados de nitrogênio ureico no sangue (BUN) e creatinina sérica (Cr) e são usadas como um indicador da função renal em cenários clínicos.^{7,8}

Dexmedetomidina é um dextroestereoisômero ativo da medetomidina e agonista seletivo de α_2 -adrenorreceptores.⁹ Dexmedetomidine reduz os níveis plasmáticos de catecolaminas,^{10,11} proporciona estabilidade hemodinâmica durante a cirurgia^{12,13} e aumenta a taxa de fluxo da urina.¹⁴ Villela et al.¹⁵ e Frumento et al.¹⁶ relataram que dexmedetomidina causou diurese aquosa ao reduzir a secreção de vasopressina e melhorou significativamente a função renal no pós-operatório em seus estudos clínicos e experimentais. Kocoglu et al.¹⁷ avaliaram os efeitos de dexmedetomidina em lesão de IR renal e descobriram que os valores histológicos melhoraram após 45 minutos de reperfusão depois de um hora de isquemia renal completa.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos histopatológicos e bioquímicos da dexmedetomidina administrada em dois momentos diferentes (antes da isquemia e no início da reperfusão) sobre a lesão de IR renal na 24ª hora de reperfusão.

Material e métodos

Vinte e seis ratos adultos, albinos da linhagem Wistar, com peso 230-300 g, foram usados neste estudo. Os animais foram alojados em ambiente com luz controlada por ciclos de 12 horas (claro/escuro) e com acesso a comida e água. Os protocolos experimentais e os métodos de cuidados dos animais no experimento foram aprovados pelo Comitê de Pesquisa em Animais Experimentais de nossa instituição.

Os ratos foram divididos em quatro grupos: pseudo-operado ($n = 5$), não tratado IR (grupo IR, $n = 7$), tratamento de reperfusão com dexmedetomidina ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 5 min pós-reperfusão, IP, grupo Dex-R, $n = 7$), tratamento pré-isquêmico com dexmedetomidina ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 5 min antes da isquemia, IP, grupo Dex-I, $n = 7$). Os ratos foram anestesiados por via intraperitoneal (IP) com cetamina ($50 \text{ mg}/\text{kg}$)

e cloridrato de xilazina ($10 \text{ mg}/\text{kg}$) e os pedículos renais bilaterais foram expostos pós-laparotomia. Após a anestesia, os ratos foram aquecidos com lâmpada de aquecimento para manter a temperatura corporal e retal a 37°C . Solução salina isotônica equivalente a 25% do peso do rato foi administrada por via IP antes do fechamento do abdome. Para a lesão de isquemia-reperfusão induzida, os pedículos renais bilaterais foram ocluídos por hemóstase com clampeamento durante 60 minutos. No fim do período de isquemia, os clampes foram removidos para a reperfusão de sangue. No grupo pseudo-operado, os pedículos renais bilaterais foram expostos sem qualquer intervenção pós-laparotomia. Os animais expostos a 60 minutos de isquemia foram alojados em gaiolas metabólicas 24 horas após a reperfusão; amostras de urina foram coletadas em 24 horas. No início do estudo, uma amostra de 1 mL de sangue foi colhida da veia lateral da cauda para a medir os parâmetros basais da função renal antes da incisão abdominal.

No fim da reperfusão, os animais foram anestesiados, as amostras de sangue coletadas do átrio direito para medir os parâmetros da função renal e os rins esquerdos excisados. Os rins foram fixados em formol tamponado a 10% e embebidos em cera de parafina, cortados em lâminas de $4\text{-}5 \mu\text{m}$ e corados com hematoxilina e eosina para estudo histológico, com o uso de microscópio de luz.

Alterações histopatológicas foram analisadas para infiltração mononuclear celular, extravasamento de eritrócitos, dilatação capilar, morfologia do corpúsculo renal, vacuolização de túbulos proximais, apoptose, perda de borda em escova das células do túbulo proximal, dilatação tubular e formação de cilindros. Lesão tubulointersticial foi classificada como a seguir: 0 = nenhuma, 1 = 0-10%, 2 = 11-25%, 3 = 26-45%, 4 = 46-75% e 5 = 76-100%.¹⁸ A pontuação dos dados histológicos foi feita por pesquisador que desconhecia a designação dos grupos.

Os níveis sanguíneos de nitrogênio ureico e Cr sérica foram medidos. A excreção fracionária de sódio (FA_{Na}) e o *clearance* de Cr (CCr) foram calculados a partir da seguinte fórmula: $\text{FA}_{\text{Na}} = \text{UNaV}/(\text{PNa} \times \text{clearance de creatinina}) \times 100$ (UNaV : sódio urinário, PNa : sódio plasmático);¹⁹ $(\text{Urina Cr} \times \text{volume de urina})/(\text{Cr plasmática} \times \text{tempo})$.²⁰

Para a análise estatística, o SPSS 15,0 (Statistical Package for the Social Sciences, versão 15, Chicago, IL, EUA) foi usado. Todos os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão (média \pm DP). A análise univariada foi feita com o uso do teste *U* de Mann-Whitney para comparar dois grupos independentes. O nível de significância estatística foi aceito como $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo 26 ratos. Um rato do grupo IR morreu durante o período de isquemia; portanto, 25

Tabela 1 Escores histopatológicos dos grupos

Grupos	Túbulo proximal	Infiltração de células mononucleares	Extravasamento de eritrócitos
Pseudo-operado (n = 5)	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,44	0,00 ± 0,00
IR (n = 6)	2,50 ± 0,55	1,33 ± 0,52	2,17 ± 0,75
Dex-R (n = 7)	1,57 ± 0,53	0,86 ± 0,38	1,29 ± 0,49
Dex-I (n = 7)	1,71 ± 0,49	1,00 ± 0,58	1,57 ± 0,53
<i>Valores de p</i>			
P ₁₂	0,003	0,010	0,004
P ₁₃	0,002	0,029	0,002
P ₁₄	0,002	0,030	0,002
P ₂₃	0,018	0,081	0,036
P ₂₄	0,026	0,291	0,133
P ₃₄	0,591	0,593	0,298

IR, grupo isquemia-reperfusão; Dex-R, isquemia-reperfusão/tratamento de perfusão com dexmedetomidina; Dex-I, isquemia-reperfusão/tratamento pré-isquêmico com dexmedetomidina. Teste U de Mann Whitney foi usado para comparar dois grupos independentes.

p₁₂: comparação de pseudo-operado e IR.

p₁₃: comparação de pseudo-operado e Dex-R.

p₁₄: comparação de pseudo-operado e Dex-I.

p₂₃: comparação de IR e Dex-R.

p₂₄: comparação de IR e Dex-I.

p₃₄: comparação de Dex-R e Dex-I.

completaram o estudo. Os escores histopatológicos dos ratos em todos os grupos são mostrados na [tabela 1](#).

Os escores histomorfológicos das lesões do grupo pseudo-operado foram de modo significativo estatisticamente mais baixos do que os dos grupos IR, Dex-I e Dex-R (respectivamente, $p=0,003$; $p=0,002$; $p=0,002$). Os escores foram significativamente mais altos no grupo IR do que nos grupos Dex-I e Dex-R (respectivamente, $p=0,018$, $p=0,026$). A diferença entre os escores do grupo Dex-R e Dex-I não foi estatisticamente significativa ($p=0,59$).

Infiltração de células mononucleares

Os escores histomorfológicos das lesões do grupo pseudo-operado (controle) foram significativamente inferiores aos dos grupos IR, Dex-I e Dex-R (respectivamente, $p=0,01$, $p=0,029$, $p=0,03$). As diferenças entre os escores dos grupos IR, Dex-I e Dex-R não foram estatisticamente significantes (respectivamente, $p=0,08$, $p=0,29$). A diferença entre os escores dos grupos Dex-R e Dex-I não foi estatisticamente significativa ($p=0,59$).

Extravasamento de eritrócitos

Os escores histomorfológicos das lesões do grupo pseudo-operado (controle) foram significativamente mais baixos do que os dos grupos IR, Dex-I e Dex-R (respectivamente, $p=0,004$, $p=0,002$, $p=0,002$). Os escores do grupo IR foram significativamente mais altos do que os do grupo Dex-R ($p=0,03$), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os escores dos grupos IR e Dex-I ($p=0,29$).

O grupo pseudo-operado apresentou características morfológicas normais. Nenhuma infiltração celular ou perda de borda em escova das células do túbulo proximal foi observada ([fig. 1](#)).

No grupo IR, infiltração de células mononucleares na área peritubular, especialmente na área cortical, perda de borda em escova das células do túbulo proximal, atrofia tubular, dilatação tubular e vacuolização foram observadas. Em alguns túbulos, a deposição de material proteico foi observada, com formação de cilindros e detritos celulares no lúmen dos túbulos. Em algumas áreas do córtex, vasodilatação e extravasamento de eritrócitos eram proeminentes ([fig. 2A-C](#)).

Atrofia tubular, dilatação tubular e vacuolização, deposição de material proteico nos túbulos e perda de fragmentos e bordas em escova das células do lume do túbulo foram mais observadas no grupo IR do que no grupo Dex-R ([fig. 3A-B](#)).

Reduções da infiltração de células mononucleares na região cortical, especialmente na área peritubular, e da

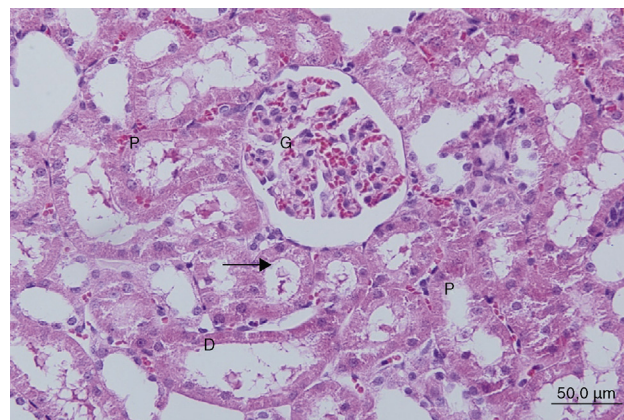


Figura 1 Cortes do grupo pseudo-operado. G: glomerulo; P: túbulo proximal; D: túbulo distal; (→) borda em escova de célula tubular.

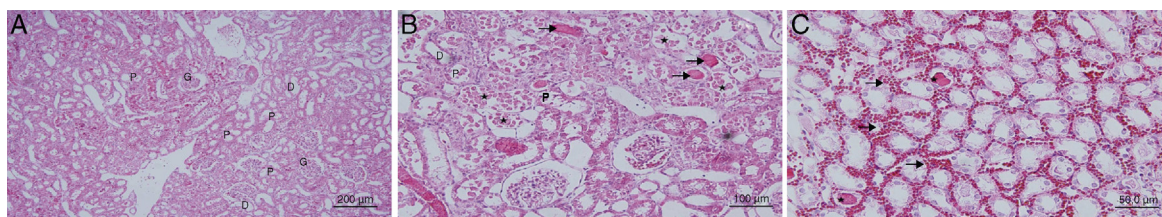


Figura 2 (A) Cortes do grupo isquemia-reperfusão. G: glomérulo; P: túbulo proximal; D: túbulo distal; (→) acúmulo de material proteico nos túbulos; (★) células epiteliais do túbulo proximal vertidas para o lume. (B) Cortes do grupo isquemia-reperfusão. G: glomérulo; P: túbulo proximal; D: túbulo distal; (→) infiltração de células mononucleares; (★) células epiteliais do túbulo proximal vertidas para o lume. (C) Cortes do grupo isquemia-reperfusão. (→) extravasamento de eritrócitos; (★) túbulos e acúmulo de material proteico nos túbulos.

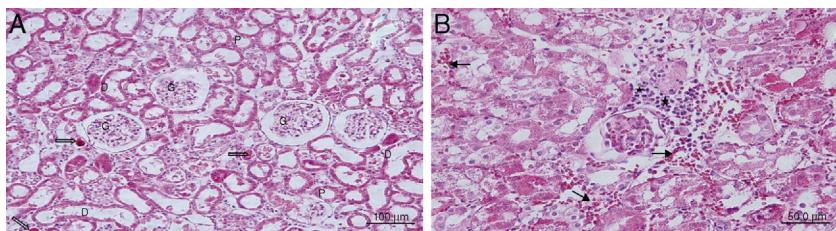


Figura 3 (A-B) Cortes do grupo de tratamento de reperfusão com dexmedetomidina. G: glomérulo; P: túbulo proximal; D: túbulo distal; (→) a aparência de que o acúmulo de material proteico nos túbulos reduziu em comparação com os outros grupos.

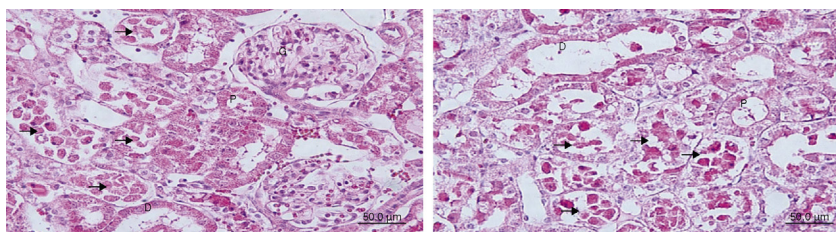


Figura 4 (A-B) Cortes do grupo de tratamento pré-isquemia com dexmedetomidina. G: glomérulo; P: túbulo proximal; D: túbulo distal; (→) células epiteliais do túbulo proximal vertidas para o lume.

degeneração de células tubulares e extravasamento de eritrócitos foram observadas no grupo Dex-I comparado ao grupo IR (fig. 4A-B).

Na comparação histomorfológica dos grupos Dex-R e Dex-I, perda de borda em escova das células do túbulo proximal, atrofia tubular, dilatação tubular, vacuolização, deposição de material proteico em alguns túbulos, formação de cilindros e detritos celulares no lume dos túbulos foi maior no grupo Dex-I do que no grupo Dex-R. Na análise estatística do escore semiquantitativo da microscopia de luz desses dois grupos, diferenças estatisticamente significantes foram determinadas nos escores de extravasamento de eritrócitos, túbulo proximal e infiltração de células mononucleares.

Parâmetros bioquímicos

No grupo IR, o volume de urina e CCr estava significativamente menor (respectivamente, $p=0,006$, $p=0,025$) e os níveis de BUN, Cr e excreção de FA_{Na} estavam significativamente maiores do que no grupo pseudo-operado (respectivamente, $p=0,006$, $p=0,006$, $p=0,025$).

O volume de urina foi significativamente maior no grupo Dex-R do que nos grupos IR e Dex-I (respectivamente,

$p=0,003$, $p=0,030$) e o valor do BUN foi significativamente menor nos grupos Dex-R e Dex-I do que no grupo IR (respectivamente, $p=0,015$, $p=0,043$). Os dados bioquímicos dos grupos são apresentados na [tabela 2](#).

Discussão

Neste estudo experimental, usamos um modelo de IR renal em rato durante 60 minutos para criar uma lesão renal com risco de morte, que foi induzida por clampeamento das estruturas vasculares renais bilaterais. A lesão renal foi analisada de acordo com as alterações histomorfológicas e a função renal na 24ª hora de reperfusão. No presente estudo, em comparação com o grupo pseudo-operado para os sinais dessa deficiência na função renal, o grupo IR apresentou uma diminuição significativa do volume de urina (VU) e CCr e um aumento significativo dos níveis de FA_{Na} , BUN e Cr.

Além disso, a presença de lesão tubular renal foi apoiada por um aumento significativo dos escores histopatológicos das lesões em comparação com o grupo pseudo-operado. Esses achados histológicos e bioquímicos, de acordo com estudos anteriores, mostraram que a lesão de IR causou disfunção tanto glomerular quanto tubular no rim.^{17,19,21}

Tabela 2 Dados bioquímicos dos grupos na 24^a hora após reperfusão; níveis de BUN, creatinina no sangue, clearance de creatinina, volume urinário e excreção fracionada de Na⁺

Grupos	BUN	Cr	CCr	VU	FANa ⁺
Pseudo-operado (n = 5)	21,80 ± 3,42	0,55 ± 0,04	0,64 ± 0,11	7,72 ± 0,66	125,23 ± 28,56
IR (n = 6)	129,33 ± 11,32	2,98 ± 0,84	0,01 ± 0,02	0,95 ± 1,25	19542,82 ± 27244,54
Dex-R (n = 7)	113,71 ± 16,46	2,80 ± 1,00	0,05 ± 0,04	5,92 ± 1,69	4735,43 ± 7441,64
Dex-I (n = 7)	92,00 ± 43,23	2,35 ± 1,23	0,17 ± 0,19	2,9 ± 2,44	943,28 ± 1378,02
<i>Valores de p</i>					
P ₁₂	0,004	0,004	0,036	0,004	0,036
P ₁₃	0,003	0,003	0,003	0,073	0,030
P ₁₄	0,003	0,003	0,008	0,003	0,032
P ₂₃	0,014	0,628	0,267	0,001	0,267
P ₂₄	0,051	0,445	0,143	0,138	0,071
P ₃₄	0,805	0,620	0,432	0,026	0,268

IR, grupo isquemia-reperfusão; Dex-R, isquemia-reperfusão/tratamento de reperfusão com dexmedetomidina; Dex-I, isquemia-reperfusão/tratamento pré-isquêmico com dexmedetomidina; BUN, nitrogênio ureico no sangue; Cr, nível de creatinina no sangue; CCr, clearance de creatinina; VU, volume de urina; FANa⁺, excreção fracionada de Na⁺.

Teste U de Mann Whitney foi usado para comparar dois grupos independentes.

p₁₂: comparação de pseudo-operado e IR.

p₁₃: comparação de pseudo-operado e Dex-R.

p₁₄: comparação de pseudo-operado e Dex-I.

p₂₃: comparação de IR e Dex-R.

p₂₄: comparação de IR e Dex-I.

p₃₄: comparação de Dex-R e Dex-I.

Em estudos anteriores, nos quais modelos de lesão de IR renal foram criados, diferentes durações de isquemia e reperfusão foram aplicadas.^{7,17,19,20,22} Williams et al.⁷ criaram isquemia por 45 minutos com clampeamento de artérias e veias renais bilaterais e investigaram os efeitos da lesão de IR sobre os níveis de BUN e Cr e histologia renal na reperfusão por 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 9 e 24 horas e após uma semana. Esses pesquisadores relataram que a lesão renal mais precoce começou na quarta hora após isquemia por 45 minutos e atingiu o pico na 24^a hora. Da mesma forma, Yamamoto et al.²³ e Arendshorst et al.²⁴ relataram que ATN e defeito de perfusão medular tornaram-se mais evidentes após 22-48 horas de reperfusão.

Gu et al.²² criaram uma lesão renal moderada com clampeamento dos pedículos renais bilaterais por 25 minutos. Para uma lesão renal com risco de morte em ratos, eles fizeram o clampeamento do pedículo renal direito por 40 minutos e colheram o rim esquerdo. Esses pesquisadores relataram que a média dos níveis plasmáticos de Cr e ureia aumentou mais de sete vezes na 24^a hora de reperfusão após isquemia por 40 minutos. Kocoglu et al.¹⁷ documentaram dados histológicos da lesão de reperfusão por 45 minutos após isquemia de 60 minutos no rim esquerdo de ratos submetidos à nefrectomia do rim direito. Em nosso estudo, um modelo de isquemia de 60 minutos foi criado com clampeamento dos pedículos renais bilaterais e os efeitos da IR e dos tratamentos com dexmedetomidina foram estudados 24 horas após a reperfusão. A insuficiência renal aguda associada à isquemia é uma síndrome complexa que envolve vasoconstrição renal, lesão tubular, necrose das células tubulares, insuficiência de filtração glomerular e lesão glomerular.^{25,26} Os medicamentos que podem ser eficazes para combater os vários fatores que contribuem para esse dano têm sido usados na profilaxia e no tratamento.

A ativação simpática – por causa da libertação pré-sináptica de noradrenalina e do aumento dos níveis de noradrenalina na circulação induzidos pelo estresse no rim e, consequentemente, a redução do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular – foi sugerida como um dos possíveis mecanismos da insuficiência renal aguda produzida pela lesão de IR.

Dexmedetomidina é um agonista seletivo potente dos adrenoceptores- α_2 . Há relatos de que dexmedetomidina tem eficácia protetora real para isquemia focal em coelhos e isquemia cardíaca, lesão de reperfusão e isquemia do proscéfalo incompleta em ratos.²⁷⁻²⁹ O mecanismo preciso do efeito protetor dos agonistas α_2 -adrenérgicos no cérebro não está claro. Acredita-se que a neurotransmissão catecolaminérgica possivelmente esteja relacionada a esse efeito. Dexmedetomidina reduz a secreção excessiva de noradrenalina por causa da isquemia pela ativação pré-sináptica dos adrenoceptores- α_2 . Isso evita o metabolismo excessivo de noradrenalina que provoca a formação de radicais livres. Sugere-se que a proteção contra lesão cerebral fornecida pela produção de H₂O₂ diminui na reperfusão por causa da prevenção da desaminação oxidativa de catecolaminas.^{30,31} Além disso, considera-se que dexmedetomidina promove a redução de morte celular por necrose ao diminuir o tônus simpático, bem como a inibição do fluxo de íons mediado pelo receptor N-metil-D-aspartato.³² Além desses possíveis mecanismos, Engelhard et al.³² relataram que dexmedetomidina aumentou a concentração de proteínas antiapoptóticas. Em outro estudo, Wijesundera et al.³³ sugeriram que os agonistas α_2 -adrenérgicos reduziram a mortalidade e o infarto do miocárdio em cirurgia vascular. Em estudos anteriores, o efeito anti-isquêmico de dexmedetomidina foi demonstrado com a administração de doses altas (100 μ g/kg); portanto, em nosso estudo usamos dexmedetomidina em dose de 100 μ g/kg para lesão de IR renal.^{17,27,34}

Kocoglu et al.¹⁷ relataram que uma dose de 100 µg/kg de dexmedetomidina IP administrada no início da reperfusão previne a lesão causada por 60 minutos de isquemia seguida de reperfusão por 45 minutos, que causou insuficiência renal aguda, apresentando glomérulos normais e ligeiro edema das células tubulares. Em nosso estudo, diferente daquele de Kocoglu et al.,¹⁷ dexmedetomidina foi usada em dois momentos distintos: no início da reperfusão e antes da isquemia. Além disso, avaliamos se o efeito renoprotetor continuou até a 24ª quarta hora, quando a lesão de IR atingiu o pico, com exame histopatológico e testes de função renal. Nosso estudo mostrou que infiltração de células mononucleares, perda de borda em escova das células do túbulo proximal, atrofia tubular, dilatação tubular, vacuolização, proteínas e acúmulo de detritos celulares em alguns túbulos e extravasamento de eritrócitos foram observados no grupo IR. Também mostramos que as alterações do túbulo proximal, que foram observadas no grupo IR, diminuíram significativamente em ambos os grupos tratados com dexmedetomidina e que as alterações do extravasamento de eritrócitos diminuíram significativamente no grupo que recebeu dexmedetomidina no período de reperfusão. Esses achados histológicos mostraram que dexmedetomidina apresentou efeito renoprotetor parcial em ambos os grupos na 24ª hora de reperfusão.

Gu et al.²² avaliaram os efeitos de dexmedetomidina tanto em culturas de células humanas *in vitro* quanto de ratos *in vivo*. Os estudos *in vitro* demonstraram que dexmedetomidina forneceu proteção à estrutura tubular e preveniu a morte celular com a ativação da via Akt e enfraquecimento da via HMGB1/TLR4 mediada pelo receptor α_2 -adrenérgico. Os estudos *in vivo* com ratos demonstraram que a administração de dexmedetomidina a uma dose de 25 µg/kg IP antes da isquemia causou uma redução significativa dos níveis de ureia e aumento de Cr na 24ª hora, por causa do efeito isquêmico produzido pelo clameamento dos pedículos renais bilaterais por 25 minutos. Os pesquisadores também relataram uma redução dos escores das lesões histológicas de 53% e 38%, com a administração de dexmedetomidina pré e pós-isquemia, respectivamente. Nesse mesmo estudo, os autores relataram que a deterioração da função renal produzida por isquemia durante 40 minutos, que foi mais grave (sete vezes na 24ª hora após a lesão de IR), diminuiu significativamente com tratamento tanto pré- quanto pós-isquemia e esse foi um efeito dependente dos receptores α_2 -adrenérgicos. Em nosso estudo, similar aos resultados de Gu et al.,²² descobrimos que a histologia e a função renal (apenas para os níveis de BUN) melhoraram significativamente com o uso de dexmedetomidina pré- e pós-isquemia para lesões de IR mais graves. Além disso, Curtis et al.³⁵ avaliaram os efeitos de dexmedetomidina sobre as alterações histológicas renais e níveis de Cr após a lesão de IR em ratos anestesiados com cetamina. Esses pesquisadores, diferentes de nós, administraram uma dose de agonista dos adrenorreceptores- α_2 de 1 µg/kg por via intravenosa (IV) durante 10 minutos e continuaram com uma dose de 1 µg/kg/h. Nesse estudo, o tempo de isquemia foi de 45 minutos e nefrectomia e coleta de amostras de sangue foram feitas 48 horas após a reperfusão.

Tanto o nosso estudo quanto o de Gu et al.²² demonstraram que dexmedetomidina protegeu parcialmente os rins contra a lesão de IR na fase tardia da reperfusão.

Em estudo experimental, Villela et al.¹⁵ relataram que a administração de uma dose baixa de dexmedetomidina (*bolus* de 1-2 µg/kg seguido de 1-2 µg/kg, infusão IV de 1 h) em cães sob anestesia causou diurese de água livre com diminuição da osmolalidade urinária e níveis plasmáticos de vasopressina. Frumento et al.¹⁶ relataram melhoria pós-operatória da função renal com infusão de dexmedetomidina em pacientes sem doença renal submetidos à cirurgia torácica, com o uso de indicadores de filtração glomerular que envolviam o fluxo de urina, Cr sérica e alterações fracionárias do nível de Cr sérica. Nesse estudo, a diminuição dos níveis séricos de Cr atingiu o pico na primeira semana pós-operatória. A diminuição dos níveis de Cr identificada no período sem administração do fármaco foi aceita como prova de seu efeito benéfico na filtração glomerular. De acordo com Frumento et al.¹⁶, a melhoria da função renal estava relacionada à vasoconstrição renal diminuída pela dexmedetomidina. Em nosso estudo, diferentemente desses pesquisadores, descobrimos uma recuperação limitada dos parâmetros bioquímicos renais na lesão de IR. Neste estudo, em ambos os grupos que receberam dexmedetomidina, os valores de BUN foram determinados como significativamente mais baixos do que os do grupo IR. Além disso, a administração de dexmedetomidina no quinto minuto de reperfusão aumentou o débito urinário de modo significativo. Contudo, essa melhoria determinada na diurese e nos níveis de BUN não pôde ser observada nos níveis sanguíneos de Cr e CCr, que são testes renais mais específicos. Os resultados de nosso estudo sugerem que uma proteção histomorfológica e funcional parcial foi obtida com dexmedetomidina em lesão de IR renal.

No presente estudo, cetamina-xilazina (KX) foi usada como o regime anestésico apropriado para estudos de isquemia-reperfusão. Por causa da sua compatibilidade com outros medicamentos e do amplo intervalo de confiança, cetamina é um dos agentes anestésicos mais usados em estudos experimentais. Na literatura médica, estudos anteriores apresentaram resultados conflitantes sobre o efeito de cetamina em lesão de IR renal.³⁵⁻³⁸ Esses estudos que compararam diferentes anestésicos não tinham um verdadeiro grupo controle. Da mesma forma, uma limitação de nosso estudo é a falta de um verdadeiro grupo controle (placebo), pois todos os animais receberam KX como o regime anestésico, de acordo com o Comitê de Ética de nossa instituição. Portanto, não foi possível determinar a extensão da proteção induzida pela anestesia com KX e comparar com um grupo 'placebo'. Para padronizar o efeito do regime anestésico em nosso estudo, todos os grupos receberam anestesia com KX. Além disso, nosso estudo teve um grupo pseudo-operado e um grupo controle (IR); quando avaliamos os resultados desses grupos, nos quais nenhum material ativo foi usado além de anestesia com KX, a lesão de IR renal não foi observada no grupo pseudo-operado, mas ocorreu no grupo controle. Logo, estamos convencidos de que os resultados obtidos eram independentes do efeito da anestesia com KX.

Em conclusão, o uso de dexmedetomidina tanto antes da isquemia quanto depois da reperfusão reduziu, histomorfológicamente, os efeitos da lesão de IR renal na 24ª hora. Embora uma diferença histomorfológica significativa não tenha sido determinada entre os dois métodos, a administração de dexmedetomidina no período de reperfusão foi considerada mais eficaz por causa da

diminuição dos níveis de BUN e do aumento do débito urinário.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1448–60.
- Brezis M, Rosen S, Silva P, et al. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int*. 1984;26:375–83.
- Caron A, Desrosiers RR, Béliveau R. Kidney ischemia reperfusion regulates expression and distribution of tubulin subunits, beta-actin and rho GTPases in proximal tubules. *Arch Biochem Biophys*. 2004;431:31–46.
- Granger DN, Korzhuis RJ. Physiologic mechanisms of posts ischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:311–32.
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med*. 1995;332:647–55.
- Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest*. 1997;99:1165–72.
- Williams P, Lopez H, Britt D, et al. Characterization of renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1997;37:1–7.
- Billings FT, Chen SW, Kim M, et al. Alpha-2 adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295:741–8.
- Wikberg JE, Uhlén S, Chhajlani V. Medetomidine stereoisomers delineate two closely related subtypes of idazoxan (imidazoline) I-receptors in the guinea pig. *Eur J Pharmacol*. 1991;193:335–400.
- Scheinin M, Kallio A, Koulu M, et al. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24:443–51.
- Kallio A, Scheinin M, Koulu M, et al. Effects of dexmedetomidine, a selective alpha 2-adrenoceptor agonist, on hemodynamic control mechanisms. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:33–42.
- Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, et al. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*. 1992;75:932–9.
- Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. *Anesth Analg*. 2000;90:834–9.
- Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 1997;86:331–45.
- Villela NR, do Nascimento Júnior P, de Carvalho LR, et al. Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Rev Bras Anestesiol*. 2005;55:429–40.
- Fruento RJ, Logginidou HG, Wahlander S, et al. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery. *J Clin Anesth*. 2006;18:422–6.
- Kocoglu H, Ozturk H, Ozturk H, et al. Effect of dexmedetomidine on ischemia-reperfusion injury in rat kidney a histopathologic study. *Renal Failure*. 2009;31:70–4.
- Feng L, Xiong Y, Cheng F, et al. Effect of ligustrazine on ischemia-reperfusion injury in murine kidney. *Transplant Proc*. 2004;36:1949–51.
- Fujii T, Takaoka M, Muraoka T, et al. Preventive effect of L-carnosine on ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. *Eur J Pharmacol*. 2003;474:261–7.
- Hull ME. A new doctor for a men diabetes and hypertension;. In: Scott MG, Gronowski AM, Eby CS, editors. *Tietz's applied laboratory medicine*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley & Sons Inc.; 2007. p. 65–74.
- Hussein Ael-A, Shokeir AA, Sarhan ME, et al. Effects of combined erythropoietin and epidermal growth factor on renal ischaemia/reperfusion injury: a randomized experimental controlled study. *BJU Int*. 2011;107:323–8.
- Gu J, Sun P, Zhao H, et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice. *Crit Care*. 2011;15:153.
- Yamamoto K, Wilson DR, Bauml R. Outer medullary circulatory defect in ischemic acute renal failure. *Am J Pathol*. 1984;116:253–61.
- Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW. Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circ Res*. 1975;37:558–68.
- Bird JE, Milhoan K, Wilson CB, et al. Ischemic acute renal failure and antioxidant therapy in the rat: the relation between glomerular and tubular dysfunction. *J Clin Invest*. 1988;81:1630–8.
- Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int*. 1991;39:476–500.
- Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*. 1991;75:328–32.
- Maier CM, Sun GH, Kunis DM, et al. Neuroprotection by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist CGP 40116: In vivo and in vitro studies. *J Neurochem*. 1995;65:652–9.
- Koçoğlu H, Karaaslan K, Gonca E, et al. Preconditioning effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Curr Ther Res*. 2008;69:150–8.
- Simonson SG, Zhang J, Canada Jr AT, et al. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia-reperfusion in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13:125–34.
- Suzuki T, Akaike N, Ueno K, et al. MAO inhibitors, clorgyline and lazabemide, prevent hydroxyl radical generation caused by brain ischemiarereperfusion in mice. *Pharmacology*. 1995;50:357–62.
- Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, et al. The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*. 2003;96:524–31.
- Wijeysundera DN, Naik JS, Beattie WS. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis. *Am J Med*. 2003;114:742–52.
- Hoffman WE, Baughman VL, Albrecht RF. Interaction of catecholamines and nitrous oxide ventilation during incomplete brain ischemia in rats. *Anesth Analg*. 1993;77:908–12.
- Curtis FG, Vianna PT, Viero RM, et al. Dexmedetomidine and S(+)-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney. *Acta Cir Bras*. 2011;26:202–6.
- Yuzer H, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, et al. Effects of intravenous anesthetics on renal ischemia/reperfusion injury. *Renal Failure*. 2009;31:290–6.
- Rusafa Neto E, Vianna PT, Viero RM, et al. Influence of S(+)-ketamine analgesia in renal intraoperative ischemia. Histological study in rats. *Acta Cir Bras*. 2006;21:242–6.
- Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*. 2004;101:1313–24.