



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

ELIONAI GOMES FREIRE

**NEFRECTOMIA 5/6 E SUA INFLUÊNCIA NA PERMEABILIDADE COLÔNICA
DE ÁGUA E ELETRÓLITOS EM RATOS ACORDADOS.**

SOBRAL

2016

ELIONAI GOMES FREIRE

**NEFRECTOMIA 5/6 E SUA INFLUÊNCIA NA PERMEABILIDADE COLÔNICA
DE ÁGUA E ELETRÓLITOS EM RATOS ACORDADOS.**

Dissertação submetida a Comissão examinadora constituída pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do curso de Medicina, Campus Sobral da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. José Ronaldo
Vasconcelos da Graça

SOBRAL

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F933n Freire, Elionai Gomes.
Nefrectomia 5/6 e sua influência na permeabilidade colônica de água e eletrólitos em ratos acordados. / Elionai Gomes Freire. – 2016.
118 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Sobral, 2016.

Orientação: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça.

1. Nefrectomia 5/6. 2. Permeabilidade. 3. Cólon. 4. Água. 5. Eletrólitos. I. Título.

CDD 660.6

NEFRECTOMIA 5/6 E SUA INFLUÊNCIA NA PERMEABILIDADE COLÔNICA
DE ÁGUA E ELETRÓLITOS EM RATOS ACORDADOS.

Dissertação submetida a Comissão examinadora constituída pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do curso de Medicina, *Campus* Sobral da Universidade Federal do Ceará como requisito para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça
Prof. Adjunto de Fisiologia Humana da Faculdade de
medicina Campus de Sobral-UFC

Prof. Dr. Paulo Roberto Santos
Prof. Adjunto de Nefrologia da Faculdade de medicina
Campus de Sobral-UFC

Prof. Dr Luiz Derwal Sales Jr.
Prof. Adjunto de Nefrologia da Faculdade de medicina
Campus de Sobral-UFC

AGRADECIMENTOS

A Jeová, o Deus que me confere todo poder.

A minha esposa pela compreensão e pela ajuda nos momentos difíceis.

Aos meus pais e irmã que torcem pelo meu sucesso.

Ao professor e amigo Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça pela sua compreensão e sua contribuição na minha formação científica.

Ao professor e amigo Dr. José Roberto pela ajuda nas horas difíceis.

Ao apoio técnico oferecido pelo Sr. Francisco Gomes.

Aos amigos Jordânia, Anderson Weines, Alana, Tiago, Jhone e Fernando pela sua colaboração nos experimentos.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação Bruna, Israel, Glaucinete, Salma Suelle, Humberlânia e Flávia.

RESUMO

A nefrectomia 5/6 é um procedimento cirúrgico muito utilizado em laboratórios de fisiologia para reproduzir a insuficiência renal crônica dada a sua reprodutibilidade e praticidade. Pacientes com IR ou nefrectomizados, apresentam distúrbios hemodinâmicos como a hipervolemia e acúmulo de substâncias azotônicas no plasma, o que pode trazer sérias complicações a diversos órgãos. O objetivo deste trabalho de pesquisa foi avaliar as alterações que a nefrectomia 5/6 pode causar na permeabilidade colônica de ratos para água e eletrólitos (Na⁺,K⁺,Cl⁻) após 3,7 e 14 dias de insuficiência renal. O projeto foi aprovado pela CEUA-UFC com protocolo de nº 11/15. Foram utilizados 92 animais (ratos machos wistar, pesando entre 280-300 g) divididos em três grupos- 3 dias pós-nefrectomia 5/6, 7 dias pós-nefrectomia 5/6 e 14 dias pós nefrectomia 5/6- sendo cada grupo formado por um SHAM e outro experimental. Para os estudos da permeabilidade colônica de água e eletrólitos, os animais foram anestesiados com uretana, em seguida, submetidos à perfusão colônica com Tyroad + vermelho fenol durante 60min. Para todos os experimentos, monitoramos os parâmetros hemodinâmicos pressão arterial sistólica (PAS), pressão venosa central (PVC), frequência cardíaca (FC) e volume sanguíneo (VS) e ainda as concentrações bioquímicas plasmáticas de ureia e creatinina. Os resultados bioquímicos de uréia e creatinina plasmática nos grupos 7 e 14 dias confirmaram a insuficiência renal após nefrectomia 5/6 (114,8±1,8dl/ml; 165,6±7,2dl/ml) e (0,95±0,02dl/ml; 1,3±0,07dl/ml) respectivamente. Os grupos 7 e 14 dias pós-nefrectomia 5/6 também apresentou significativas alterações volêmicas (11,12±0,37ml) e (15,83±0,82ml) respectivamente. O grupo 3 dias não apresentou resultados bioquímicos nem hemodinâmicos significativos e uma insignificante secreção colônica de água e eletrólitos (Na⁺,K⁺,Cl⁻). Correlação por curvas de regressão linear entre a secreção colônica de água e eletrólitos com a volemia no grupo 7dias se apresentou bastante significativa neste trabalho. Conclui-se que a nefrectomia 5/6 se mostrou eficiente no modelo de insuficiência renal crônica, pois promoveu elevação sucessiva nos níveis de ureia e creatinina séricos. A nefrectomia 5/6 promoveu a secreção colônica para água e eletrólitos tornando-se bem evidente em ratos nos grupos 7 e 14 dias pós-nefrectomia. A correlação muito próxima das alterações volêmicas no grupo 7 dias com a secreção de água e eletrólitos (Na⁺, k⁺, Cl⁻) nos faz deduzir ser a hipervolemia plasmática induzida pela nefrectomia 5/6 o determinante para absorção e ou secreção desses íons no cólon.

Palavras Chaves: Nefrectomia 5/6, Permeabilidade, Cólon, Água, Eletrólitos,

ABSTRACT

The nephrectomy 5/6 is a surgical procedure most commonly used in physiology laboratories to reproduce chronic renal failure due to its reproducibility and practicality. Patients with IR or nephrectomized present hemodynamic disorders such as fluid overload and accumulation of azotônicas substances in plasma, which can have serious complications in various organs. The aim of this research was to evaluate the changes that nephrectomy 5/6 can cause colonic permeability of rats to water and electrolytes (Na⁺,K⁺,Cl⁻) after 3,7 and 14 days of renal failure. The project was approved by CEUA-UFC protocol with n° 11/15. 92 animals were used (male rats Wistar, weighing 280-300 g) divided into three groups 3 days post-nephrectomy 5/6 7-days nephrectomy 5/6 and 14 days after nephrectomy 5 / 6- each group being formed by a SHAM and an experimental. For studies of colonic permeability of water and electrolytes, the animals were anesthetized with urethane, and then subjected to colonic infusion Tyroad + phenol red for 60 min. For all experiments, we monitor hemodynamic parameters (systolic-PAS blood pressure, central venous pressure, PVC, often heart-FC and blood volume- VS) and also biochemical plasma concentrations of urea and creatinine. Our biochemical results of bun and serum creatinine in groups 7 and 14 days confirmed the renal failure after nephrectomy 5/6 (114,8±1,8dl/ml; 165,6±7,2dl/ml) e (0,95±0,02dl/ml; 1,3± 0,07dl/ml) respectively. Groups 7 and 14 days post-nephrectomy 5/6 also showed significant blood volume changes (11,12±0,37 ml) e (15,83±0,82ml) The group 3 days did not present biochemical or significant hemodynamic results and insignificant colonic secretion of water and electrolytes (Na⁺,K⁺,Cl⁻) Correlation by linear regression curves between the colonic secretion of water and electrolytes in the blood volume in the group 7days performed quite significant in this work. We conclude that the 5/6 nephrectomy proved effective in chronic renal failure model, as promoted successive rise in urea levels and serum creatinine. The nephrectomy 5/6 promoted colonic secretion into water and electrolytes becoming evident in rats in groups 7 and 14 days post-nephrectomy. The close relationship of blood volume changes in group 7 days with the secretion of water and electrolytes (Na⁺, k⁺, Cl⁻) It makes us deduct be plasma hyperglycemia induced by 5/6 nephrectomy the decisive for absorption and secretion of these ions or in the colon.

Key Words: nephrectomy 5/6, permeability, colon, water, electrolytes.

LISTA DE TABELAS

TABELA 01- Escala de graduação inflamatória de mucosa cólica

TABELA 02-Pressão Arterial Sistólica (mmHg) por pletismografia da cauda em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

TABELA 03-Frequências Cardíacas (bpm) por pletismografia da cauda em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

TABELA 04-Pressão venosa central (cmH₂O) de ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

TABELA 05- Volume sanguíneo (ml) de ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01-Fotografia real e desenho ilustrativo da nefrectomia 5/6

FIGURA 02-Representação da janela de visualização do software durante um experimento de medida indireta de pressão arterial sistólica.

FIGURA 03-Delineamento experimental para nefrectomia 5/6 após três dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 04-Delineamento experimental para SHAM 5/6 após três dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 05-Delineamento experimental para nefrectomia 5/6 após sete dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 06-Delineamento experimental para SHAM 5/6 após sete dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 07-Delineamento experimental para nefrectomia 5/6 após quatorze dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 08-Delineamento experimental para SHAM 5/6 após quatorze dias com avaliações hemodinâmicas, bioquímicas e transporte intestinal para água e eletrólitos.

FIGURA 09-Transporte colônico de água dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03 dias.

FIGURA 10-Transporte colônico de sódio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03 dias.

FIGURA 11-Transporte colônico de potássio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03 dias

FIGURA 12-Transporte colônico de cloro dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03 dias

FIGURA 13-Transporte colônico de água dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 7 dias.

FIGURA 14-Transporte colônico de sódio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 7 dias.

FIGURA 15-Transporte colônico de potássio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 7 dias.

FIGURA 16-Transporte colônico de cloro dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 7 dias.

FIGURA 17-Transporte colônico de água dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 14 dias.

FIGURA 18-Transporte colônico de sódio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 14 dias.

FIGURA 19-Transporte colônico de potássio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 14 dias.

FIGURA 20-Transporte colônico de cloro dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 14 dias.

FIGURA 21-Transporte colônico de água nos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após três, sete e quatorze dias.

FIGURA 22-Transporte colônico de sódio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03,07 e 14 dias

FIGURA 23-Transporte colônico de potássio dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03,07 e 14 dias

FIGURA 24-Transporte colônico de cloro dos animais nefrectomizados parcialmente e falso operados (SHAM) após 03,07 e 14 dias

FIGURA 25-Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de H₂O e o volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6

FIGURA 26-Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Na⁺ em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

FIGURA 27-Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de K⁺ em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

FIGURA 28-Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Cloro em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

FIGURA 29- Estágios sequenciais pelos quais o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial (GUTON, 2006)

FIGURA30-Cotransporte paralelos Na⁺/H⁺ e Cl⁻/HCO₃⁻, na membrana intestinais de cólon com secreção resultante de HCO₃⁻/ H⁺ e reabsorção transepitelial de NaCl.

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Percentagem;
µl - Microlitros;
ABS- Absorbância;
bpm - Batimentos por minuto; BV- blood volume;
CCK - Colecistoquinina;
CEUA- Comissão de experimentação e uso de animais
CmH₂O - Centímetros de água;
COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;
CVP- Central venous pressure;
d - Dia;
D- Direita;
DA- Daltons
E- Esquerda;
ECG - Eletrocardiograma;
EG- Esvaziamento gástrico;
E.P.M - Erro padrão da média;
EV- endovenosa;
FC - Frequência Cardíaca;
FO- Falso-operado;
GTI - Gastrointestinal tract;
HE - Hematoxilina/eosina;
HR- Heart rate
Ht - Hematócrito;
IM- Intramuscular;
IP - intraperitoneal;
IRA- Insuficiência Renal Aguda
IV - Intravenosa;
IT- Intestinal transit
Kg - Quilograma;
l - Litros;
MAP- Mean arterial pressure;
mg - Miligramas;
min. - Minuto;
mmHg - Milímetros de mercúrio; mEq/l - Miliequivalente por litro; N- Normal;
NaCl - Cloreto de Sódio;
NANC- Não adrenérgica não colinérgica;
NaOH - Hidróxido de Sódio;
Nefre 5/6- Nefrectomia parcial 5/6; nm- Nanômetros;
°C - Graus Celsius;
PA - Pressão Arterial;
PE-10 - Tubo de Polietileno 10;
PE-50- Tubo de Polietileno 50;
PEG- Polyethylene glycol; PM- Peso molecular;
PNA - Peptídeo natriurético atrial; PVC - Pressão Venosa Central; RG- Retenção gástrica;

rpm - Rotações por minuto;
SHAM-simulado
TCA - Ácido tricloroacético;
TGI- Trato gastrintestinal;
TI- Transporte intestinal;
UI- Unidades internacionais;
VP - Volume plasmático;
VS - Volume sanguíneo;

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL.....	19
2. ETIOPATOLOGIA DAS INSUFICIÊNCIAS RENAIS.....	19
3. A PERMEABILIDADE COLÔNICA PARA ÁGUA E ELETRÓLITOS E SUA RELAÇÃO COM A IR.....	22
2.1. Objetivo geral	27
2.2. Objetivos específicos	27
3. METODOLOGIA.....	28
3.1. Procedimento cirúrgico da nefrectomia	28
3.3. Parâmetros hemodinâmicos por pletismografia da cauda.	31
3.4. Avaliação da pressão venosa central por canulação da jugular.	32
3.5. Volume sanguíneo	33
3.6. Avaliação dos parâmetros bioquímicos.	33
3.7. Avaliação histomorfológica.	34
3.8. Avaliação estatística.....	35
3.9. Delineamento experimental	35
I – Grupo NEFR 5/6-3 dias	35
II – Grupo SHAM 5/6-3 dias.....	36
III – Grupo NEFR 5/6-7 dias	37
IV – Grupo SHAM 5/6-7 dias	38
V – Grupo NEFR 5/6-14 dias	38
VI – Grupo SHAM 5/6 14 dias.....	39
4.1. Análises das variações hemodinâmicas de ratos não operados/falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.	41
4.2. Análise bioquímica de ureia e creatinina plasmática em ratos falso- operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.	49
4.2.1. Análise bioquímica de ureia plasmática em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.	49
4.2.2. Análise bioquímica de creatinina plasmática (mg/dl) em ratos falso- operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.	51
4.3. Estudo da permeabilidade colônica de água e eletrólitos em ratos falso- operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente.....	53
4.3.1. Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.	53

4.3.2 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.	55
4.3.3 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.	57
4.3.4 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.	59
4.3.5 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.....	61
4.3.6 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.....	63
4.3.7 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.....	65
4.3.8 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.....	67
4.3.9 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após quatorze dias.	69
4.3.10 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.....	71
4.3.11 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.....	73
4.3.12 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após quatorze dias.	75
4.3.13 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias, sete e quatorze dias.....	77
4.3.14 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.....	79
4.3.15 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em animais falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.....	81
4.3.16 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em animais falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.....	83
4.4. Análises dos mecanismos relacionados a secreção colônica de água e eletrólitos com o respectivo volume sanguíneo de animais parcialmente nefrectomizados.	85
4.4.1 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de H ₂ O e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante 7 dias pós-nefrectomia.	85
4.4.2 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Na ⁺ e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.	87

4.4.3 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de K+ e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.....	89
4.4.4 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Cl- e o volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.....	91
4.5. Análise histológica do cólon de ratos nefrectomizados parcialmente após tres, sete e quatorze dias.	93
4.5.1 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após três dias.	93
4.5.2 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após sete dias.	95
4.5.3 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.....	97
5- DISCUSSÃO	99
6. CONCLUSÕES	107
REFERÊNCIAS	108

1. INTRODUÇÃO

A respeito do efeito secretagogo do cólon para água e eletrólitos, os livros textos consideram que a secreção de água ocorre principalmente quando soluções hiperosmóticas são descarregadas nas porções do Trato Gastrointestinal (TGI) (GUYTON *et al.*, 2006).

Outro fator desencadeador da secreção de água é devido a toxinas da cólera e de algumas outras bactérias que em contato com as células epiteliais do cólon estimulam a formação excessiva de monofosfato de adenosina, que abre um grande número de canais para cloretos com secreção intensa deste ânion para as criptas intestinais, a secreção de sódio também é estimulada e o cloreto de sódio provoca a osmose da água (GUYTON *et al.*, 2006).

Alguns pesquisadores mediante observações clínicas e experimentais indicam que o trato gastrointestinal pode modificar seu padrão absorptivo tornando-o até mesmo secretor quando submetidos a variações agudas de volemia plasmática (ROLA, 1989; XAVIER-NETO, 1990; SANTOS, 1991; GONDIM, 1998; GRAÇA, 2002).

A expansão aguda de volemia pode ser obtida pela infusão venosa de soluções salinas; o resultado é a redução na permeabilidade intestinal de fluidos e eletrólitos (RICHET *et al.*, 1969; HIGGINS-JR *et al.*, 1971; HUMPHREYS *et al.*, 1971). Esse efeito secretagogo da sobrecarga volêmica é consequência do enfraquecimento das forças de Starling nos capilares esplâncnicos (DUFFY *et al.*, 1978) ou ainda poderia ser mediado por via humoral, pela ação da bradicinina ou do hormônio natriurético atrial (CHANG *et al.*, 1994).

A retração aguda da volemia pode ser obtida por desidratação, redução na ingestão de sódio ou hemorragia; o resultado é maximizar a absorção de fluidos e de eletrólitos pelo epitélio intestinal (VAN LIERE *et al.*, 1998). A hipovolemia, ao ativar receptores cardiovasculares, pode desencadear um flexo neural levando a liberação, pelos nervos esplâncnicos e mesentéricos, de norepinefrina - um dos fatores pró-absortivo mais potente já conhecido.

Quando se faz a deservação mesentérica pós-ganglionar ou o bloqueio adrenérgico inibe-se a absorção entérica de água e sal, o que corrobora ser a inervação simpática aferente uma etapa importante na resposta ao desafio volêmico (SJÖVALL *et al.*, 1984). Outra explicação, a ampliação da absorção intestinal secundária por hipovolemia, poderia se dar por via humoral, pela ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (LEVENS, 1985)

Mudanças posturais também alteram a permeabilidade do epitélio intestinal humano: a ortostase maximiza a absorção entérica de sal e água em voluntários sadios enquanto na posição Trendelenburg a absorção jejunal é minimizada, podendo o epitélio até tornar-se secretor. Sjövall *et al.*, (1986) atribui esses resultados as variações agudas da volemia e sua regulação ao transporte de fluidos e de eletrólitos pelo epitélio intestinal.

Muitos modelos de hipervolemia aguda por infusão intravenosa de salinas são descritos na literatura, no entanto, destacamos o modelo de Graça *et al.*, 1999. Tal modelo é discutido pelas alterações de pH e PAO₂ secundários a hemodiluição causada pela infusão aguda de grande quantidade de solução salina (volume de 5% do peso corporal) (XAVIER- NETO *et al.*, 1990). Na tentativa de minimizar esse viés outros modelos de hipervolemia aguda foram realizados, inclusive a expansão volêmica à custa da infusão endovenosa de Ringer-lactato ou de uma suspensão de hemácias em Ringer-lactato (GRAÇA, 2002).

Modelos de hipervolemia endógena provocada por nefrectomias é usado com muita frequência em laboratórios de fisiologia. Esse modelo também reproduz as insuficiências renais, aguda e crônica (FLECK *et al* 2006).

A IR aguda, parcial ou total tanto pode ser obtida mediante alterações morfofisiológicas geradas a partir de aplicações de substâncias nefrotóxicas - aminoglicosídeos ou glicerol - como pela remoção parcial ou total da massa renal (GRETZ *et al.*, 1988; FLECK *et al.*, 2006). No entanto o modelo mais extensivamente utilizado para a indução da insuficiência renal devido sua praticidade e reprodutibilidade dos seus resultados é a remoção cirúrgica da massa renal, seja de forma parcial ou total.

A nefrectomia bilateral tem seu uso bem limitado, pois os animais geralmente não sobrevivem além do segundo dia após a cirurgia devido o acúmulo plasmático de compostos nitrogenados (FRIEDMAN *et al.*, 1975). Por outro lado, a nefrectomia subtotal ou 5/6 é mais utilizada porque os animais apresentam alterações hemodinâmicas e tempo de sobrevivência maior, cerca de 90% nas duas primeiras semanas e de 80% ao fim da décima semana (COSTA, 2015).

Pacientes com insuficiência renal (IR) aguda ou crônica apresentam com frequência distúrbios hemodinâmicos, como hipervolemia e hipertensão decorrente da perda da função renal responsável pela regulação de fluidos corporais, ocasionando uma sobrecarga de fluidos circulantes no meio interno (Braunwald e Gottlieb, 1984)

Do ponto de vista experimental, Raybould *et al.*, (1994) observaram em ratos sob uremia crônica, redução na frequência de contrações antrais apresentando maior retenção gástrica para sólidos mas com taxas normais de Esvaziamento Gástrico (EG) para líquidos.

Estudos feitos por Silva *et al.* (2002), apontam uma relação importante entre a Pressão Venosa Central (PVC) e o comprometimento no (TGI) em ratos que sofreram nefrectomia bilateral. Neste estudo, a nefrectomia bilateral provocou retardo no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal enquanto que a nefrectomia unilateral não foi capaz de alterá-lo; a uremia secundária, infusão endovenosa de uréia e creatinina em ratos com rins funcionais até atingir níveis comparados ao da nefrectomia total, também não alterou o esvaziamento gástrico nem o trânsito de líquidos no TGI.

Belangero e Collares (1998) avaliaram a repercussão da nefrectomia bilateral sobre a retenção gástrica de diferentes refeições e mostraram que os ratos sob nefrectomia bilateral exibiam valores de retenção gástrica significativamente maior quando comparados com os de animais falso operados.

Parente (2010) demonstrou que o íleo de ratos quando submetidos à nefrectomia 5/6 apresentavam taxas de secreção para água e eletrólitos maiores do que os falsos operados em condição de hidratação e desidratação.

Diante deste esboço deduzimos que a nefrectomia 5/6 influencia a permeabilidade colônica para água e eletrólitos.

A Insuficiência renal é um problema de grande relevância para pesquisadores e para classe médica por apresentar proporções epidêmicas, dados epidemiológicos mostram que o número de portadores desta deficiência em diálise vem aumentando a cada ano em escala global (Sesso et al., 2013). Além de trazer fragilidade física e emocional aos portadores está associada a altas taxas de morbidade, mortalidade e consumo de recursos de saúde (Morgera et al. 2002).

Muitos estudos demonstram baixa qualidade de vida entre pacientes submetidos à hemodiálise e são escassas as evidências recentes de intervenções ou abordagens para sua melhoria (GABBAY *et al.*, 2010). Ainda nesta abordagem SANTOS, (2010) destaca a necessidade de preditores para qualidade de vida em hemodialíticos servirem de alvo para eventuais abordagens que visem melhorar o bem-estar entre os pacientes, pois os índices de morbimortalidade em pacientes sob tratamento hemodialítico ainda permanecem bastante elevados.

As IRs são doenças de difícil diagnóstico o que faz com que muitos dados estatísticos não sejam fidedignos, pois a contabilização dos doentes só ocorre quando iniciam o tratamento e com grupos de incidência bastante abrangentes que inclui, os diabéticos e hipertensos. Segundo Atkins (2005) 30% dos diabéticos acaba evoluindo para o estágio final das doenças renais crônicas.

Nos últimos anos pacientes com insuficiência renal aumentaram a sua sobrevivência devido à terapia por hemodiálise, mas ficaram susceptíveis a diversas doenças em especial as cardiovasculares. Visto que, há um número restrito de literatura abordando a evolução da insuficiência renal crônica sobre a secreção colônica de água e eletrólitos, vê-se a necessidade de ampliar os conhecimentos sobre a relação fisiológica entre os rins e o trato gastrointestinal e até que ponto a insuficiência renal prejudica a fisiologia absorptiva do cólon.

REPERCUSSAO DA INSUFICIÊNCIA RENAL E A PERMEABIIDADE COLÔNICA DE ÁGUA E ELETRÓLITOS.

1. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL

As estatísticas revelam que uma em cada dez pessoas no mundo sofre de doença renal crônica e ainda que das 500 milhões de pessoas que sofrem de problemas renais apenas 1,5 milhão delas estão em diálise (Riela, 2003).

De acordo com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia realizado em 2013 existem cerca de dez milhões de pessoas com alguma disfunção renal. A prevalência de doença renal crônica é de 50/100.000 habitantes. O número de dialítico está em torno de 100 mil brasileiros com uma taxa de internação hospitalar de 4,6% ao mês e uma taxa de mortalidade 17% ao ano.

Segundo Sesso et al (2013) há uma tendência para aumento no numero de pacientes em diálise em escala global afirma também que no brasil, as taxas de prevalência e incidência de pacientes em diálise aumentaram e a taxa de mortalidade diminuiu nos últimos anos. Esses resultados revelam que o Brasil tem melhorado tanto no diagnóstico como no tratamento das doenças renais que inclui a diálise e o transplante.

A insuficiência renal aguda (IRA) consiste em uma enfermidade comum em pacientes hospitalizados, com incidência que pode variar entre 5 a 7%, e com poucas chances de sobrevivência (Uchino,2005). No caso de (IRA) sem está hospitalizados estudos de base populacional realizados na Austrália e na Europa estimaram a incidência anual média de 4,2 a 13,4 por 100.000 habitantes (SEAN M BAGSHAW et al. 2005)

2. ETIOPATOLOGIA DAS INSUFICIENCIAS RENAIIS

Um indivíduo com insuficiência renal aguda apresenta um rápido declínio na taxa de filtração glomerular resultando em retenção de resíduos nitrogenados, principalmente creatinina e uréia. O declínio dessas substâncias

na urina pode ocorrer ao longo de horas ou meses; sendo mais comum, ocorrer ao longo de horas ou dias. O diagnóstico pode ser feito a partir de dosagem seriada ao longo do tempo dessas substâncias azotônicas no sangue do paciente. (Thadhani, 1996)

Portanto, o nível sérico de creatinina é o indicador mais preciso para determinar a insuficiência renal de um paciente. Existem diversas fórmulas que determinam os níveis séricos das substâncias nitrogenadas, no entanto, a mais utilizada para determinar a taxa de creatinina sérica é a de Cockcroft-Gault que se baseia na idade, no peso e no sexo do paciente.

Na maioria das vezes pacientes com IR apresenta redução da diurese e este é um dos sintomas que mais chamam a atenção para o diagnóstico. Além disso, o comportamento da diurese pode auxiliar no diagnóstico. Portanto com a evolução da IR podem surgir sintomas e sinais de suas complicações como: hipervolemia, acidose metabólica e uremia (Grossman,1981).

A IR pode ocorrer em qualquer nível do trato urinário podendo ser caracterizada em pré-renal, pós-renal e renal. As causas da insuficiência pré-renal é devido à hipovolemia resultante de condições tais como: hemorragia, vômitos, diarreia, ingestão oral pobre em líquidos, queimaduras, sudorese excessiva, eficiência cardíaca reduzida, diminuição da resistência vascular e vasoconstrição renal. A hipovolemia reduz a filtração glomerular fazendo com que o rim conserve sal e água, resultando em uma urina de pouco volume e com alto teor de sódio (BURNNET, 1993).

Quando se fala de perda de hipovolemia plasmática, ou seja, a perda de volume plasmático, não significa que a perda do líquido plasmático ocorreu simplesmente por excreção do corpo, pois também pode ser por um deslocamento do líquido para outras partes do corpo, como no caso dos edemas. Isto explica o fato de alguns pacientes com hipovolemia plasmática não apresentarem alterações na sua quantidade total de fluidos. Estes casos podem ser comprovados em pacientes com síndrome nefrótica com edema, insuficiência cardíaca congestiva e cirrose com ascite (SANTOS et al. 1997).

As causas de insuficiência pós-renal são caracterizadas por obstrução aguda ao fluxo urinário, ou seja, pela obstrução do trato urinário após o rim (Grossman, 1981). Incluem: hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata em homens; nas mulheres: cânceres ginecológicos, câncer cervical, fibrose retroperitoneal. Cálculo ureteral, necrose papilar, bexiga neurogênica e obstrução intratubular devido à precipitação de diversas substâncias como o aciclovir ou indinavir podem também causar insuficiência pós-renal (GROSSMAN, 1981).

A causa da insuficiência no próprio rim deve-se a uma grande variedade de lesões que podem ocorrer no tecido renal. Em geral, o rim possui quatro estruturas principais são: os túbulos, os glomérulos, o interstício, e os vasos sanguíneos intra-renais. As disfunções do parênquima renal, onde localizam-se as unidades funcionais dos rins, são causadas por uma variedade de mecanismos imunológicos, alérgicos, isquêmicos ou tóxicos que podem afetar o funcionamento do néfron. (BREZIS et al., 1993)

Nos casos de obstrução completa dos rins o paciente pode apresentar anúria ou oligúria como sintomas; no caso de obstrução parcial do rim um dos sintomas é a poliúria alternando com oligúria, também apresenta perda da habilidade na concentração urinária e perda de sódio (GROSSMAN, 1981).

A IR por necrose tubular aguda é comum em pacientes hospitalizados e resulta em aproximadamente 80% do total dos casos de IRA, estes casos são resultante de injúria tóxica ou isquêmica. Já a glomerulonefrite é a segunda causa mais comum de IRA em pacientes hospitalizados com incidência na população adulta abaixo de 10% (GROSSMAN, 1981).

A necrose tubular aguda, uma lesão nos túbulos renais com supressão aguda das funções renais, é caracterizada pela redução do volume urinário num período de 24hs com eliminação de 400 ml de urina ou menos, mas raramente apresentam cessão total da urina.

A necrose tubular aguda isquêmica ocorre após um episódio hipovolêmico causando grave esquiemia renal; já a necrose tubular nefrotóxica resulta da ingestão de metais pesados, solventes orgânicos, anestésicos, venenos, etilenoglicol e antibióticos que lesam diretamente as células

tubulares. A necrose tubular nefrotóxica torna-se mais evidente por alterar morfológicamente o rim, mas no caso da necrose tubular isquêmica as alterações são moderadas e muitas vezes sutis.

A necrose tubular aguda é rara quando o choque hipovolêmico é devido a hemorragias; ela é mais comum nos estados hipovolêmicos provocada por acentuada infecção bacteriana, extensas queimaduras, lesão de esmagamento de grande extensão ou em qualquer evento médico, cirúrgico ou obstétrico complicado por um episódio de insuficiência circulatória periférica (COTRAN et al. 1994).

Diferentemente da IRA, a IR crônica consiste na perda irreversível de pelo menos 20% da função renal, caracterizada pela lenta evolução, com duração de meses a anos. Ela tende a progredir para insuficiência crônica terminal, independente de continuidade dos mecanismos etiológicos iniciais. (BOHLE et al., 1989)

Inúmeras doenças que se desenvolvem ao nível vascular, glomerular, tubular ou intersticial podem desencadear uma série de problemas morfofisiológicos de modo a ocasionar insuficiência renal crônica, tais como nefrosclerose, estenose da artéria renal, nefrite intersticial aguda, nefropatia analgésica, nefrite de Balkan, nefropatia obstrutiva incompleta, pielonefrite crônica e nefropatia por refluxo, rejeição crônica do rim transplantado e até a própria insuficiência renal aguda. (BOHLE et al., 1989)

3. PERMEABILIDADE COLÔNICA DE ÁGUA E ELETRÓLITOS E SUA RELAÇÃO COM A IR.

O mecanismo de absorção do intestino se dá por forças osmóticas e eletroquímicas. As células da mucosa intestinal fazem o transporte ativo do sódio através das paredes basais e laterais dessas células, para os espaços intercelulares criando uma ligeira eletropositividade no lado basal das células; parte do sódio é absorvida juntamente com os íons cloreto que são atraídos passivamente pelas cargas elétricas positivas do íon sódio, outros íons sódio

são absorvidos enquanto os íons potássio ou hidrogênio são transportados na direção oposta, em troca dos íons sódio (Guyton & Hall,2006).

A próxima etapa do processo de transporte é a osmose de água para os espaços intercelulares. Esse movimento é ocasionado pelo gradiente osmótico criado pela concentração elevada de íons no espaço intercelular. A maior parte dessa osmose ocorre através das junções fechadas existentes entre as bordas apicais das células epiteliais; todavia, menor proporção ocorre através das próprias células. O movimento osmótico de água cria um fluxo de líquido no espaço intercelular, a seguir pela membrana basal do epitélio e, por fim, para o sangue circulante das vilosidades. (Guyton & Hall,2006)

As principais células envolvidas no transporte de íons e nutrientes por meio da mucosa intestinal são os enterócitos maduros e as células das criptas intestinais (criptas de Lieberkühn). Os enterócitos maduros, presentes no ápice das vilosidades, são responsáveis pela absorção de nutrientes (HOLT & YEH, 1992) A atividade secretora dessas células é mínima, entretanto podem ser estimulada por toxinas e neurotransmissores (JONES & BLIKSLAGER, 2002)

As células das criptas representam o compartimento proliferativo, que originará enterócitos maduros e diferenciados. Essas células imaturas presentes na base das vilosidades têm fundamental importância no processo de renovação celular, característico da mucosa do trato digestório. Possuem também predominantemente funções secretórias por meio de canais iônicos (WELSH et al., 1982).

Portanto a secreção intestinal tem comprometimento específico nessas células que tem papel importante tanto na absorção como na secreção intestinal, afim de, manter o equilíbrio osmótico e eletrólito do corpo.

O sistema nervoso entérico (SNE) também esta envolvido nos processos absorptivos e secretórios. O (SNE) é constituído por dois grandes plexos, submucoso e mioentérico, os quais são responsáveis pela regulação de estímulos motores e sensoriais. Esse sistema é capaz de coordenar o funcionamento do trato gastrointestinal e regular os mecanismos secretórios e

absortivos pela ativação do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático (BENARROCH, 2007).

A liberação de noradrenalina aciona mecanismos pró-absortivos pela ativação de receptores α 2-adrenérgicos nos enterócitos (CHANG et al., 1982). Contrariamente, a acetilcolina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) são os principais neurotransmissores envolvidos na estimulação dos processos secretórios.

O SNE pode ser ativado por agentes tóxicos, estímulos endócrinos e mediadores inflamatórios, resultando no aumento da secreção intestinal (SPILLER, 2002) A estimulação local do SNE ocorre por arco reflexo. Nesse contexto, nervos sensoriais (via aferente) transmitem impulsos aos interneurônios localizados nos plexo submucoso e mioentérico, os quais, por sua vez, comunicam-se com nervos motores (via eferente), promovendo liberação de neurotransmissores e peptídeos ativos (JONES & BLIKSLAGER, 2002).

A hipervolemia ou hipovolemia ativa uma série de hormônios que também alteram a absorção/secreção intestinal. A aldosterona estimula a absorção colônica de sódio e de água de uma maneira análoga à seu efeito sobre o túbulo renal, embora este seja o papel do rim.

A hipovolemia, ao ativar receptores cardiovasculares, pode desencadear um flexo neural levando a liberação, pelos nervos esplâncnicos e mesentéricos, de norepinefrina - um dos fatores pró-absortivo mais potente já conhecido. Outra via para o trato gastrointestinal maximizar a absorção de água e eletrólitos em caso de hipovolemia é a via renina-angiotensina-aldosterona, visto que abriga em sua parede a enzima conversora de angiotensina, e a angiotensina II atua sobre o epitélio dos intestinos delgados e grosso liberando catecolaminas nos terminais simpáticos pela liberação de aldosternona (Levens, 1985)

Segundo Martin et al (1986) a influência da insuficiência renal no intestino tornando-o secretor para água e eletrólitos pode ser explicada pelas alteração a permeabilidade da mucosa intestinal. Afirma também que há um

aumento na excreção fecal de potássio em pacientes com insuficiência renal crônica ocasionado pelo aumento na secreção de potássio pelo intestino grosso, provavelmente devido a redução na atividade de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases, tal como observado por Kaji et al (1987) no intestino de pacientes com insuficiência renal crônica.

Aviv et al. (1982) também observou alterações no transporte de sódio e potássio através do intestino delgado de ratos com insuficiência renal aguda induzida pela nefrectomia bilateral manifestada pelo aumento na atividade da enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase nos segmentos duodenais, jejunal e ileal em 26%, 33% e 37% respectivamente. Portanto, diante deste controverso é necessário investigar mais a fundo a alteração da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases sobre o transporte de fluidos eletrólitos pelo intestino.

Hene et al (1985) observaram atividade dobrada da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP}$ ase em ratos sob insuficiência renal crônica; segundo Agarwal et al (1994) esse mecanismo é necessário para prevenir ou amenizar o surgimento da hipercalemia em pacientes com insuficiência renal.

Pesquisas mais recentes tem confirmado as hipóteses desses pesquisadores mais antigos demonstrando que os PNA, peptídeos natriuréticos, um grupo de hormônios secretados por diferentes tecidos, em especial pelo coração, liberado pela fibra miocárdica atrial em resposta a um estímulo- estiramento dos átrios resultante do aumento do liquido extracelular- tem sua atuação destacada na excreção de água e sódio, através da inibição da bomba de $\text{NA}^+\text{/K}^+$ ATPase e pela inibição da renina e aldosterona (SILVA; PINHEIRO; SANTOS, 2008).

DIBona(1974), num estudo morfológico, realizado mediante microscopia eletrônica, verificou a mudança no padrão da permeabilidade intestinal, de reabsorção para secreção em coelhos hipervolemicos em decorrência de um alargamento nos espaços intercelulares, provavelmente devido ao aumento da pressão venosa ao ponto dessa exercer uma força hidrostática suficiente para forças os fluidos através dos espaços entre as células.

RAMIG (2004) observou alterações na integridade da mucosa provocada por agentes infecciosos ou toxinas que promovem por consequência efusão de

conteúdo protéico para o lúmen intestinal. Da mesma forma, processos inflamatórios entéricos caracterizados por intensas lesões tissulares podem ter um componente secretório para água e eletrólitos envolvendo o cólon devido sua patogênese (GRONDAHL et al., 1998).

Raybould (2012), demonstrou o comprometimento na função da barreira intestinal em animais e pacientes urêmicos comprometendo a absorção intestinal e contribuindo para inflamações diversas devido a passagem da endotoxina do lúmen intestinal para a circulação quando mucosa intestinal que atua como uma barreira esta comprometida.

Neste contexto a mucosa intestinal é responsável pela secreção e absorção de água, eletrólitos e nutrientes. Como esta camada simples está constantemente exposta a fatores exógenos, presentes no lúmen intestinal como nutrientes e patógenos, sofre muitas influências de fatores intrínsecos do organismo, a partir da submucosa, tais como: peptídeos ativos, hormônios e mediadores inflamatórios (JONES & BLIKSLAGER, 2002).

Portanto podemos considerar que o epitélio intestinal representa uma barreira seletiva regulada por diversos mecanismos de transporte específicos e por junções intercelulares (BERKES et al., 2003). Sendo a insuficiência renal um quadro patológico epidêmico que promove alterações volêmicas e causa um quadro inflamatório sistêmico devido o acúmulo de substâncias azotônicas, acaba por comprometer o funcionamento intestinal no aspecto absorptivo tornando-o secretor para água e eletrólitos.

Nos últimos o laboratório de neurofisiologia da UFC Campus Sobral-Ce vem realizando estudos experimentais seriados sobre transito intestinal de água e eletrólitos tanto no íleo como no cólon de ratos nefrectomizados utilizando a técnica de perfusão com soluções de RINGER ou TYROADE conforme descrito por Lima (2002).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a Influência da nefrectomia 5/6 sobre a permeabilidade colônica de água e eletrólitos em grupos de 3°, 7° e 14° dias pós-cirurgia.

2.2 Objetivos específicos

Realizar nefrectomia 5/6 em ratos machos sadios simulando a insuficiência renal crônica.

Quantificar a secreção colônica de ratos nefrectomizados parcialmente e falso operados para água e eletrólitos após 3, 7, 14 dias através de perfusão colônica com solução de Tyroad por 60 min.

Avaliar as variações hemodinâmicas (PAS, FC, PVC, VS) em ratos nefrectomizados e falso operados após 3, 7, 14 dias.

Analisar as taxas de ureia e creatina séricas em ratos nefrectomizados parcialmente e falso operados após 3, 7 e 14 dias

Descrever as alterações histológicas e o grau de inflamação do cólon de animais parcialmente nefrectomizados após a perfusão e falso operados após 3, 7 e 14 dias.

3. METODOLOGIA

O projeto foi aprovado pela CEUA-UFC com protocolo de nº 11/15. Foram utilizados ratos machos wistar, pesando entre 280-300 g provenientes do Biotério Central da UFC. Os animais foram mantidos em suas gaiolas, com no máximo 5 animais, à temperatura média de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ em ciclos de alternância claro/escuro de 12 horas, recebendo ração padrão (Nuvilab®) e água *ad libitum*.

Os animais ficaram alocados em um ambiente com exaustão e ar condicionado. Foram utilizados 92 animais divididos em três grupos- 3 dias pós nefrectomia, 7 dias pós-nefrectomia e 14 dias pós nefrectomia- sendo cada grupo formado por um SHAM e outro experimental.

3.1. Procedimento cirúrgico da nefrectomia

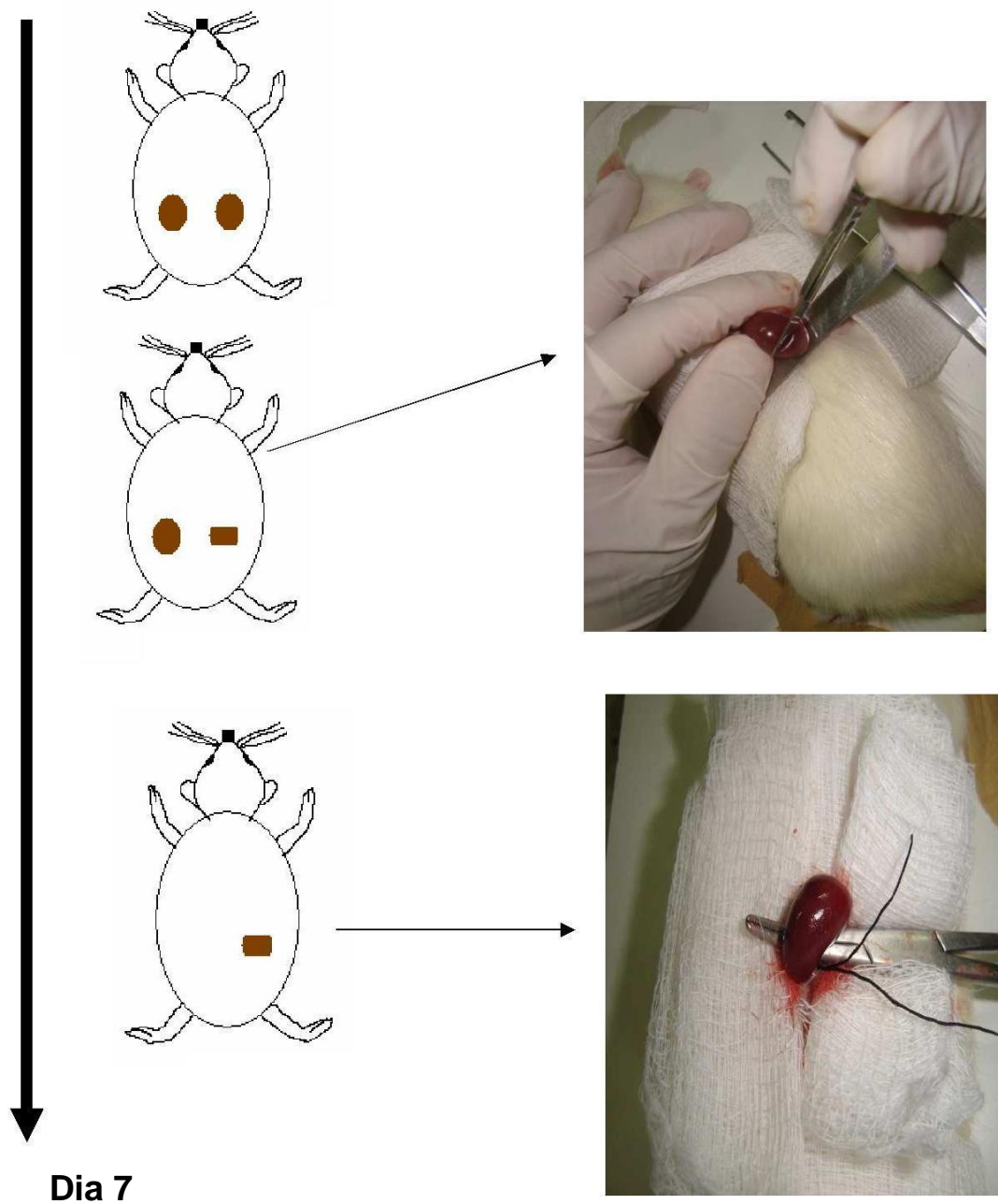
Os animais foram mantidos em jejum com livre acesso de água por 16 hs; foram nestesiados com xilasina (20 mg/Kg) e ketamina (25mg/kg) ambos Intramuscular. Para proceder a nefrectomia parcial 5/6 adaptamos uma técnica desenvolvida por Amann et al. (1993). Inicialmente os animais foram submetidos à lombotomia lateral esquerda, quando procederemos a nefrectomia de 1/3 superior e inferior do rim esquerdo. Para isso, os pêlos dos animais foram raspados na região do leito renal e a cavidade abdominal foi aberta a partir de uma incisão dorsal. Em seguida o rim esquerdo foi liberado, desencapsulado com especial cuidado para não danificar a supra-renal, e os dois polos, superior e inferior do rim esquerdo foram removidos mediante incisão com bisturi. O sangramento foi interrompido usando um hemostático absorvível (Surgicel) e a ferida será fechada cuidadosamente por meio de sutura em dois planos com fio de nylon 4.0 (Figura 1).

Decorridos 7 dias, os animais foram novamente anestesiados com Xilasina (virbaxil® 2%, Virbac, 20mg/Kg, IM) e Ketamina (Sed omin®, Konig do Brasil, 25mg/Kg, IM), e submetidos a lombotomia lateral direita. O rim direito foi desencapsulado, o hilo renal foi ligado e rim direito foi removido (Figura 1).

Para todo grupo experimental, construímos um grupo SHAM de animais falso-operado submetido à mesma laparotomia e manipulação o do pedículo renal, exceto pela subtração da víscera.

FIGURA 01- Fotografia real e desenho ilustrativo da nefrectomia 5/6

Dia 0



Tempo (dias)

3.2. Procedimento da permeabilidade de água e eletrólitos

Foi realizada uma laparotomia de aproximadamente 2cm para visualização das vísceras abdominais. Após o isolamento do cólon, cânulas de polivinil foram introduzidas em sua extremidade proximal e distal. Após implante das cânulas as alças foram reintroduzidas na cavidade abdominal.

O início da perfusão do cólon ocorreu mediante conexão da cânula proximal a uma bomba peristáltica. Para perfusão foi utilizado solução modificada de Tyroad (NaCl 6,5 g/l; KCl 0,14 g/l; CaCl 0,12 g/l; NaHCO₃ 0,2 g/l; NaH₂PO₄ 0,01 g/l e fenolftaleína 50 mg/ml como marcador não absorvível. O líquido infundido foi mantido aquecido em banho Maria a 37° sendo infundido a uma velocidade constante de 0,14 ml/min.

Estabilizada a preparação por 30 min. O infundido foi coletado em tubos de ensaio a cada 20 min. Durante 60 min. (03 amostras). O cólon foi rapidamente pesado (peso úmido). Novas medições de peso desse segmento foram realizadas após os mesmos serem mantidos por 48hs em estufa sob 90° para desidratação. Alíquotas da solução infundida foram obtidas no início e no final de cada um dos experimentos para determinar os parâmetros controle as concentrações de sódio, potássio e cloreto e fenolftaleína nos diferentes períodos (20,40 e 60 min) da perfusão bem como as concentrações das amostras controle coletas do infundido serão determinadas.

A concentração de fenolftaleína foram determinadas mediante espectrofotometria. As concentrações de sódio e potássio foram medidas por fotometria de chama. O método colorimétrico foi empregue para determinação da concentração de cloretos. As diferenças ente os valores das concentrações de Na, K, e Cl foram utilizadas para calcular a taxa de transporte do cólon de eletrólitos. Já as diferenças entre as concentrações de fenolftaleína foram empregadas para avaliar a taxa de secreção/absorção de água pelo segmento infundido, de acordo com o descrito por Lima (2002). Os parâmetros de absorção e secreção dos eletrólitos ou da água foram corrigidos pelo tempo e pela massa do cólon infundido. Os cálculos foram feitos com o auxílio de um programa de computador.

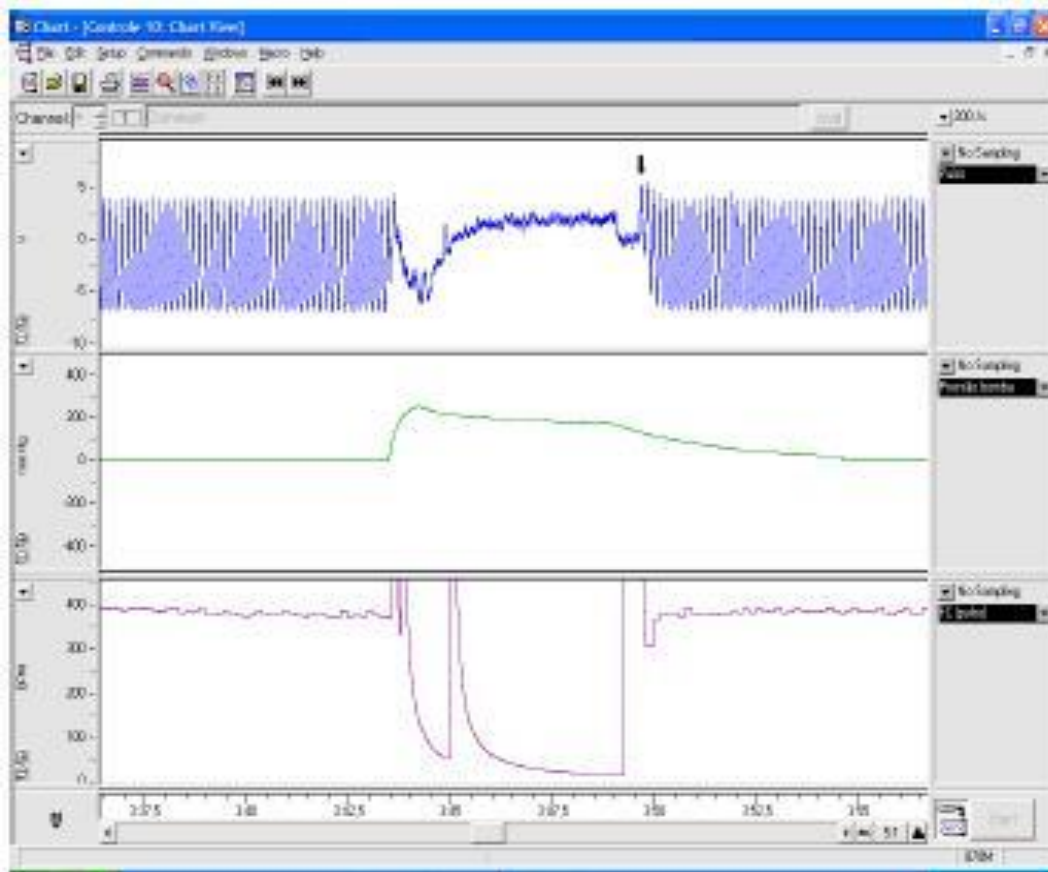
3.3. Parâmetros hemodinâmicos por pletismografia da cauda.

Para avaliação hemodinâmica foi utilizado o método de pletismografia de cauda neste procedimento os ratos foram acondicionados em um tubo cilíndrico de acrílico, no qual eram aquecidos e ventilados de maneira adequada a realização das medidas de pressão arterial sistólica. Para tal procedimento, a cauda dos animais foi encaixada a um manguito de borracha e adaptado à região proximal da cauda e ligado ao esfigmomanômetro para insuflar e desinsuflar automaticamente em intervalos fixos de aproximadamente 50 segundos. Os animais foram mantidos por um período de adaptação e estabilização dos sinais, a partir daí foi iniciado os experimentos que tiveram duração de 30 minutos; os 10 primeiros minutos foram de adequação dos animais e nos 20 minutos seguinte foram feitas aquisições da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca simultaneamente. Próximo ao manguito foi acoplado um transdutor de pulso (sensor) que captava os sinais e eram enviados e registrados em computador. O experimento só teve início após um período de adaptação dos animais e da estabilização dos sinais de pulso e frequência cardíaca (FC).

No registro da pressão sanguínea por pletismografia de cauda ocorrerá a perda e o retorno dos sinais pulso e FC durante o processo de insuflação e de desinsuflação do manguito, diante disso a pressão arterial sistólica (PAS) será considerada como sendo o primeiro sinal de pulso de retorno deste processo.

Já para análise da FC será selecionados intervalos de dez segundos entre os ciclos de insuflar e desinsuflar. A PAS e a FC serão consideradas como a média de no mínimo dez medidas (JUNIOR,2009). O sinal foi captado e conectado a um amplificador de sinais, RTBP 2000 Rat Tail Blood Pressure System For Rats and Mice (Kent Scientific Corporation) e conectado a um conversor analógico digital PowerLab/400 (ADInstruments, Austrália). A comunicação de dados entre o PowerLab e o computador se dá através de um cabo conectado a uma placa SCSI onde o software Chart for Windows® gera os registros de pulso, pressão da bomba e frequência cardíaca a partir dos dados enviados pelo amplificador de sinais e conversor analógico digital.

FIGURA 02- Representação da janela de visualização do software durante um experimento de medida indireta de pressão arterial sistólica. As linhas representam: pulso, pressão da bomba e frequência cardíaca. Seta indica o ponto de aquisição da pressão arterial sistólica.



3.4. Avaliação da pressão venosa central por canulação da jugular.

Para medir os parâmetros hemodinâmicos, os animais depois de anestesiados com uretana 1,2 mg/kg. tiveram o vaso a jugular direita canulado utilizando cânulas (PE 50) respectivamente, as cânulas foi preenchida com solução salina e heparina (500UL/ml). Por ocasião dos experimentos, a cânula foi previamente inseridas nos vasos forma acoplados a um sistema de aquisição de sinais biológicos (Powerlab, ADInstruments) de modo a obter registros hemodinâmicos contínuos, os quais foram armazenados em microcomputador. Para tanto, conectamos as cânulas da jugular direita a transdutores de pressão (MLT 1050 e MLT 0380, ADInstruments) respectivamente para a monitoração contínua da pressão venosa central (PVC

cmH₂O), respectivamente. Já o registro foi obtido por meio de um bioamplificador (ML 132 Bio. Amp. Instruments), de sinais biológicos para o registro contínuo decorridos 30 min., para acomodação do animal ao ambiente, monitoramos continuamente os parâmetros hemodinâmicos de todos os animais por um período mínimo de 30 min. a seguir será procedido o procedimento da perfusão

3.5. Volume sanguíneo

A determinação do volume sanguíneo foi feita pela técnica da hemodiluição por corante descrita por Fick ainda no século XIX. Para isso os animais receberam injeção intravenosa (0,2 ml) de solução de azul de Evans (40 mg%) via veia jugular direita. Por ocasião do sacrifício o sangue será coletado por meio de punção cardíaca e centrifugado a 2800 rpm por durante 20 min sendo a concentração de azul de Evans determinado por espectrofotometria (620nm) o volume sanguíneo será determinado a partir dos valores de hematócritos e do volume plasmático, determinados respectivamente após a centrifugação do sangue em microtúbulos capilares e determinação das concentrações de azul de Evans no plasma dos animais. Para calcularmos o volume sanguíneo usamos a seguinte equação. Onde VP representa o volume plasmático e HT representa o hematócrito.

$$\text{Onde } VP = 10 \times \frac{\text{Absorbância teste}}{\text{Absorbância padrão}}$$

$$VS = VP + VP \times \frac{ht}{100 - Ht} \times \frac{100}{\text{peso}(g)}$$

3.6. Avaliação dos parâmetros bioquímicos.

Após o sacrifício dos animais o sangue foi colhido por punção cardíaca a seguir as alíquotas de sangue forma submetidas a centrifugação a 2800 rpm

durante 10 min para obtenção de plasma com posterior determinação das concentrações plasmáticas de ureia, creatina, sódio, potássio e cloreto. Testes colorimétricos padrões (Labtest) foram utilizados para determinar os valores de ureia, creatinina e cloretos. Já as concentrações de Na, K plasmático por meio de fotometria de chama.

3.7. Avaliação histomorfológica.

Após o sacrifício dos animais, os tecidos foram fixados em formal a 10% durante 24hs em seguida transferidos para álcool 70%. Em seguida, sofreram rotina histológica para preparação de laminas corada em hematoxilina/eosina. A avaliação da integridade do tecido foi feito por microscopia óptica. A análise das lâminas foi feita pelo microscópio óptico comum, com magnificação final de 200x, por patologista experiente em doenças colorretais. A documentação fotográfica foi feita com câmera de vídeo captura. As imagens foram, posteriormente, digitalizadas e armazenadas no computador.

Para avaliar a presença de colite, consideramos os seguintes parâmetros histológicos: presença de ulcerações no epitélio e escore de graduação inflamatória segundo escala anteriormente proposta, modificada quanto a sua estratificação. (Gupta et al. 2007)

TABELA 01- Escala de graduação inflamatória de mucosa cólica

Grau de inflamação	Escore	Características histopatológicas
Ausente	0	Sem infiltração neutrofilica tecidual
Leve	1-3	Infiltração neutrofilica (<50% das criptas) ou Infiltração neutrofilica (<50% dos campos) + Ausência de erosões ou úlceras
Moderado	4-6	Infiltração neutrofilica (≥ 51% das criptas) ou Infiltração neutrofilica (≥ 51% dos campos) + Ausência de erosões ou úlceras
Intenso	7-8	Presença de erosões ou úlceras

Baseada em Gupta et al.(2007) - Mount Sinai Hospital – Modificada

3.8 Avaliação estatística

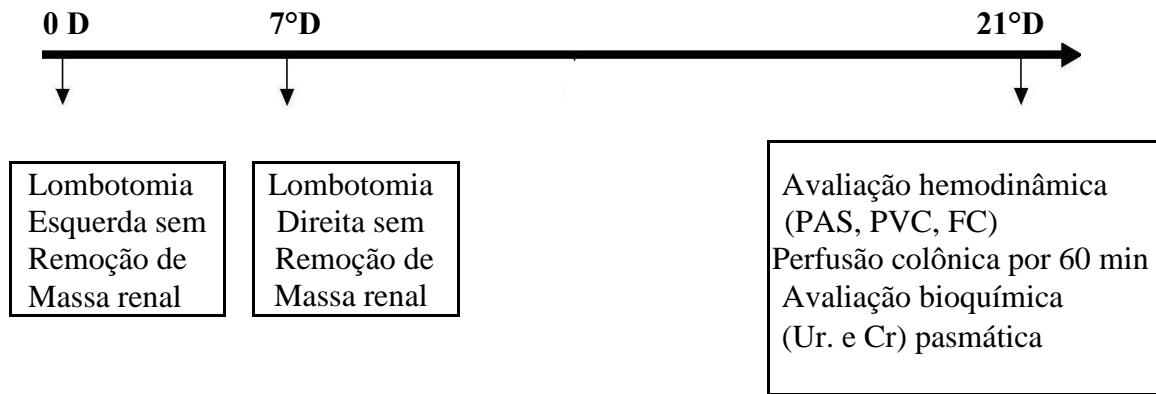
Os dados relativos aos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos plasmáticos (Ureia, Creatinina) obtidos a cada um dos grupos serão estudados na forma média +/- E.P.M. Utilizaremos teste t “student” seguidos de ANOVA para avaliar diferenças estatísticas entre os grupos e diferentes protocolos experimentais. Valores de $p < 0,05$ serão tidos como significativos.

3.9. Delineamento experimental

I – Grupo NEFR 5/6-3 dias

Para NFR 5/6 os animais passaram por duas cirurgias, uma no dia 0 com a remoção de 2/3 da massa renal esquerda e outra no dia 7 onde tiveram a remoção completa do rim direito. Passados três dias após a NFR 5/6 os

SHAM. 5/6



4. RESULTADOS

4.1. Análises das variações hemodinâmicas de ratos não operados/falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

4.1.1. Análises das pressões arteriais sistólicas por pletismografia da cauda em ratos não operados (0 dia) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A tabela 02 resume os resultados das variações de pressão arterial sistólica (PAS) obtida pelo método de pletismografia da cauda do dia 0, antes da nefrectomia parcial, ao 14º dia pós-nefrectomia parcial. Os resultados revelaram um aumento progressivo na média das (PAS) do dia 0 ao dia 14 pós-nefrectomia, sendo que, as médias entre 0 e 14 dias se mostraram significativamente relevantes ($116,1 \pm 1,7 \text{ mmHg}$ vs. $149,6 \pm 2,1 \text{ mmHg}$, respectivamente, * $P < 0,05$) seguido das médias entre 0 e 7 dias ($116,1 \pm 1,7 \text{ mmHg}$ vs. $137,4 \pm 3,2 \text{ mmHg}$, respectivamente, # $P < 0,05$); no entanto, as médias entre 0 e 3 dias ($116,1 \pm 1,7 \text{ mmHg}$ vs. $128,7 \pm 3,3 \text{ mmHg}$, respectivamente, $P < 0,05$) e entre 3 e 7 dias ($128,7 \pm 3,3 \text{ mmHg}$ vs. $137,4 \pm 3,2 \text{ mmHg}$, respectivamente # $P < 0,05$) se mostraram pouco significativas.

TABELA 02- Pressão Arterial Sistólica (mmHg) por pletismografia da cauda em ratos não operados (0 dia) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

Animais	0 Dia	3° Dia	7° Dia	14° Dia
R1	118,2 ± 1,8	121,9 ± 3,3	137,8 ± 1,6	144,4 ± 1,3
R2	113,2 ± 1,7	121,6 ± 2,5	125,2 ± 1,0	144,4 ± 1,3
R3	112,4 ± 1,7	135,3 ± 1,7	144,3 ± 1,9	152,2 ± 0,8
R4	114,8 ± 1,8	127,4 ± 1,5	138,6 ± 1,9	153,7 ± 1,3
R5	122,7 ± 0,8	137,8 ± 1,9	141,1 ± 1,4	153,2 ± 3,1
Média	116,1±1,7	128,7± 3,3	137,4 ±3,2#	149,6 ± 2,1*

Os parâmetros foram obtidos a partir de registros contínuos do pletismografo RTBP 2000 Rat Tail Blood Pressure System For Rats and Mice (Kent Scientific Corporation) e de um conversor de sinais biológicos PowerLab/400 (ADInstruments). Durante 20 minutos foram feitas aquisições da pressão arterial sistólica (PAS) e da frequência cardíaca (FC) simultaneamente. Foram consideradas como PAS (mmHg) a média de no mínimo dez medidas por animal (JUNIOR,2009). Os parâmetros foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.1.2. Análises das Frequências Cardíacas por pletismografia da cauda em ratos não operados (0 dia) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A tabela 03 resume os resultados das variações na frequência cardíaca (FC) obtida pelo método de pletismografia da cauda do dia 0, antes da nefrectomia parcial, ao 14º dia pós-nefrectomia parcial. Os resultados não revelaram variação significativa na média das FC do dia 0 ao dia 14 pós-nefrectomia, porém, a média entre 0 e 14 dias ($370 \pm 2,92$ bpm vs $388,8 \pm 1,464$ bpm, respectivamente $*P < 0,05$) mostraram ser a mais significativa, seguida das médias de 0 e 7 dias ($370 \pm 2,92$ bpm vs. $383,5 \pm 3,3$ bpm, respectivamente, $\#P < 0,05$); no entanto, não houve variação entre as médias de 0 e 3 dias ($370 \pm 2,9$ bpm vs. $369,9 \pm 3,4$ bpm, respectivamente, $P < 0,05$), 3 e 7 dias ($369,9 \pm 3,4$ bpm vs. $383,5 \pm 3,3$ bpm respectivamente, $\#P < 0,05$) nem entre 7 e 14 dias ($383,5 \pm 3,3$ bpm vs. $388,8 \pm 1,464$ bpm, respectivamente $*P < 0,05$).

TABELA 03- Frequências Cardíacas (bpm) por pletismografia da cauda em ratos não operados (0 dia) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

Animais	0° Dia	3° Dia	7° Dia	14° Dia
R1	379,9 ± 1,8	379,7 ± 1,9	346,3 ± 1,5	386,1 ± 1,1
R2	372,8 ± 1,6	376,6 ± 1,8	378,5 ± 1,6	391,7 ± 1,8
R3	366,9 ± 1,5	365,5 ± 1,9	393,1 ± 1,1	393,0 ± 0,6
R4	363,1 ± 1,7	364,2 ± 1,2	380,1 ± 1,0	387,3 ± 0,6
R5	367,2 ± 1,6	363,7 ± 1,7	389,7 ± 2,1	386,1 ± 1,1
Média	370 ± 2,9	369,9 ± 3,4	383,5 ± 3,3#	388,8 ± 1,4*

Os parâmetros foram obtidos a partir de registros contínuos do pletismografo RTBP 2000 Rat Tail Blood Pressure System For Rats and Mice (Kent Scientific Corporation) e de um conversor de sinais biológicos PowerLab/400 (ADInstruments). Durante 20 minutos foram feitas aquisições da pressão arterial sistólica (PAS) e da frequência cardíaca (FC) simultaneamente. Foram consideradas como FC (bpm) a média de no mínimo dez medidas por animal (JUNIOR,2009). Os parâmetros foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.1.3. Análises das pressões venosas central em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A tabela 04 resume os resultados das variações na pressão venosa central (PVC) nos animais falso-operados e nos animais nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias. Os resultados revelaram um aumento progressivo na média das PVC (cmH₂O) entre o SHAM e os grupos 3, 7 e 14 dias pós-nefrectomia, sendo que, as média entre SHAM e 14 dias se mostraram mais relevantes ($1,7 \pm 0,18\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $7,1 \pm 0,19\text{cmH}_2\text{O}$, respectivamente,* $P < 0,05$) seguido das médias de SHAM e 7 dias ($1,7 \pm 0,8\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $5,2 \pm 0,17\text{cmH}_2\text{O}$, respectivamente,# $P < 0,05$) e 3 e 7 dias ($2,2 \pm 0,13\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $5,2 \pm 0,17\text{cmH}_2\text{O}$, respectivamente,# $P < 0,05$); no entanto, entre os grupos SHAM e 3 dias não houve variações significativas ($1,7 \pm 0,8\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $2,2 \pm 0,13\text{cmH}_2\text{O}$, respectivamente, $P < 0,05$) nem entre 7 e 14 dias ($5,2 \pm 0,17\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $7,1 \pm 0,19\text{cmH}_2\text{O}$, respectivamente,* $P < 0,05$).

TABELA 04- Pressão venosa central (cmH₂O) em ratos falso-operados (SHAM) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

Animais	SHAM	3° Dia	7° Dia	14° Dia
R1	1,28	1,91	4,82	6,83
R2	1,47	1,99	5,21	6,39
R3	2,30	1,95	5,24	7,25
R4	1,30	2,34	4,65	7,50
R5	2,13	2,74	5,89	7,71
R6	2,07	2,44	5,39	7,35
Média	1,7 ± 0,8	2,2 ± 0,13	5,2 ± 0,17#	7,1 ± 0,19*

Os parâmetros da pressão venosa central (cmH₂O) foram obtidos a partir de registros contínuos durante 30 min., utilizando um sistema digital para aquisição de sinais biológicos POWER LAB (AD INSTRUMENTS) conectado a uma cânula PE 50 inserida na jugular do animal. Os parâmetros foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.1.4. Análises do volume sanguíneo pelo método de hemodiluição do Azul de Evans em ratos falso-operados (SHAM) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A tabela 05 resume os resultados das variações no volume sanguíneo de animais falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias. Os resultados revelaram um aumento progressivo no volume sanguíneo (ml/100g) entre o SHAM e os grupos 3, 7 e 14 dias pós-nefrectomia, sendo que, a média entre SHAM e 14 se mostrou bastante significativa ($6,22 \pm 0,38$ ml vs $15,83 \pm 0,82$ ml, respectivamente, $*P < 0,05$) seguida de SHAM e 7 dias ($6,22 \pm 0,38$ ml vs. $11,12 \pm 0,37$ ml, respectivamente, # $P < 0,05$), enquanto o grupo 3 dias e o SHAM mostrou uma pequena evolução no quadro volêmico ($8,067 \pm 0,35$ ml vs. $6,22 \pm 0,38$ ml respectivamente, $P < 0,05$), assim como, nos grupos 7 e 14 dias ($11,12 \pm 0,37$ ml vs $15,83 \pm 0,82$ ml, respectivamente, $*P < 0,05$) e 3 e 7 dias ($8,067 \pm 0,35$ ml vs $11,12 \pm 0,37$ ml, respectivamente, # $P < 0,05$).

TABELA 05- Volume sanguíneo (ml) em ratos falso-operados (SHAM) e nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

Animais	SHAM	3° Dia	7° Dia	14° Dia
R1	5,7	8,1	10,6	13,8
R2	6,6	8,8	10,2	14,7
R3	5,2	7,7	12,0	14,6
R4	7,0	9,2	10,2	16,8
R5	7,9	6,7	12,3	15,7
R6	6,7	7,9	11,3	17,4
Média	6,22±0,38	8,06±0,35	11,12±0,37#	15,83±0,82*

Os valores de volume sanguíneo são expressos em ml e foram determinados pela técnica de hemodiluição de Azul de Evans. Os parâmetros foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.2. Análise bioquímica de ureia e creatinina plasmática em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

4.2.1. Análise bioquímica de ureia plasmática em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.

A tabela 06 resume as variações bioquímicas de ureia plasmática (Ur) nos grupos SHAM e nefrectomizados parcialmente após 3, 7 e 14 dias pós nefrectomia. Observamos uma progressiva evolução nas taxas de Ur entre o SHAM e os animais nefrectomizados parcialmente. O grupo SHAM e 14 dias mostrou ser o mais significativo ($55,6 \pm 1,07 \text{mg/dl}$ vs. $165,6 \pm 7,2 \text{mg/dl}$, respectivamente, $*P < 0,05$), seguido dos grupos SHAM e 7 dias ($55,6 \pm 1,07 \text{mg/dl}$ vs. $114,8 \pm 1,8 \text{mg/dl}$, respectivamente, $\#P < 0,05$) e de 3 e 7 dias ($79,8 \pm 3,63$ vs. $114,8 \pm 1,8 \text{mg/dl}$, respectivamente, $\#P < 0,05$). Não houve variações significativas entre SHAM e 3 dias ($55,6 \pm 1,07 \text{mg/dl}$ vs. $79,8 \pm 3,63$, respectivamente, $P < 0,05$).

TABELA 06- Níveis de ureia plasmática (mg/dl) em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.

Animais	SHAM	3° Dia	7° Dia	14° Dia
R1	57,02	87,02	117,61	161,91
R2	52,12	68,08	119,14	159,68
R3	59,57	92,65	118,29	135,63
R4	53,40	80,31	108,93	170,10
R5	55,63	76,91	109,78	185,53
R6	56,06	74,04	115,29	180,90
Média	55,6±1,07	79,8±3,63	114,8±1,8#	165,6±7,2*

Parâmetros bioquímicos de ureia plasmática dos animais SHAM e nefrectomizados parcialmente após 3, 7 e 14 dias. Amostras de sangue foram colhidas e centrifugadas, em seguida, os níveis de Ur foram determinados por analisador bioquímico automático. Os valores bioquímicos foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.2.2. Análise bioquímica de creatinina plasmática (mg/dl) em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.

A tabela 07 resume as variações bioquímicas de creatinina plasmática (Cr) nos grupos SHAM e nefrectomizados parcialmente após 3, 7 e 14 dias pós nefrectomia. Observamos uma ínfima evolução nas taxas de Cr entre o SHAM e os animais nefrectomizados parcialmente. O grupo SHAM e 14 dias mostrou ser o mais significativo ($0,30 \pm 0,07$ mg/dl vs. $1,3 \pm 0,07$ mg/dl, respectivamente, respectivamente, $*P < 0,05$), seguido dos grupos SHAM e 7 dias ($0,30 \pm 0,07$ mg/dl vs. $0,95 \pm 0,02$ mg/dl, respectivamente, $\#P < 0,05$) e de 3 a 7 dias ($0,45 \pm 0,08$ mg/dl vs. $0,95 \pm 0,02$ mg/dl), respectivamente, $\#P < 0,05$. Não houve variações significativas entre SHAM e 3 dias ($0,30 \pm 0,07$ mg/dl vs. $0,45 \pm 0,08$ mg/dl, respectivamente, $P < 0,05$).

TABELA 07- Níveis de creatinina plasmática em ratos falso-operados e nefrectomizados parcialmente após três, sete, quatorze dias.

Animais	SHAM	3ºDia	7º Dia	1 4º Dia
R1	0,60	0,74	1,04	1,16
R2	0,22	0,38	0,90	1,19
R3	0,10	0,15	0,89	1,22
R4	0,34	0,38	0,90	1,37
R5	0,39	0,56	1,03	1,48
R6	0,20	0,50	0,96	1,60
Média	0,30 ± 0,07	0,45 ± 0,08	0,95±0,02#	1,3± 0,07*

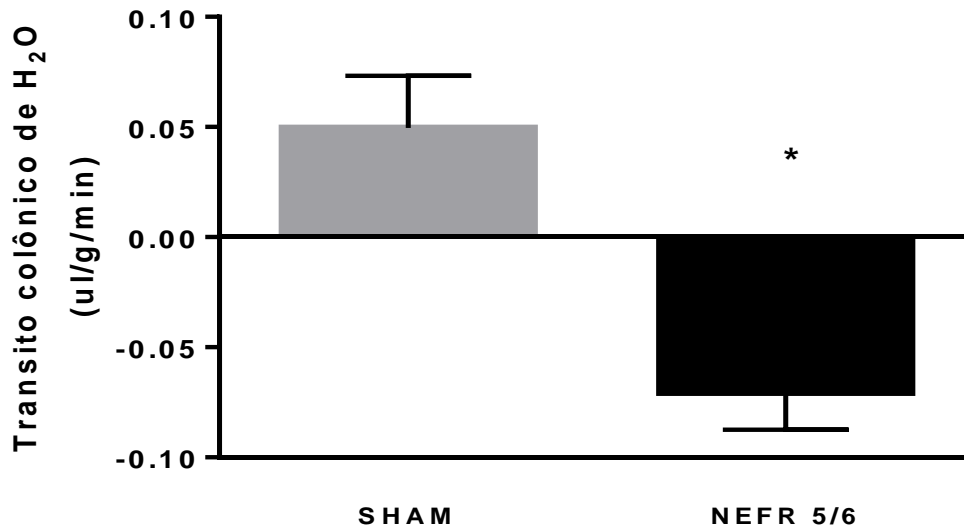
Parâmetros bioquímicos de creatinina plasmática dos animais SHAM e nefrectomizados parcialmente após 3, 7 e 14 dias. Amostras de sangue foram colhidas e centrifugadas, em seguida, os níveis de Cr. foram determinados por analisador bioquímico automático. Os valores bioquímicos foram expressos como média ± E.P.M e ANOVA seguidos de teste “t” de student.

4.3. Estudo da permeabilidade colônica de água e eletrólitos em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente.

4.3.1 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.

A figura 09 resume os resultados do transporte colônico de água em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operado após três dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma relevante média de absorção no último grupo e que a nefrectomia 5/6 após 3 dias promove uma ínfima secreção colônica para água em ratos ($-0,07 \pm 0,007$ ul/g/min vs. $0,049 \pm 0,009$ ul/g/min, onde $*P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 09– transporte colônico de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 03 dias.

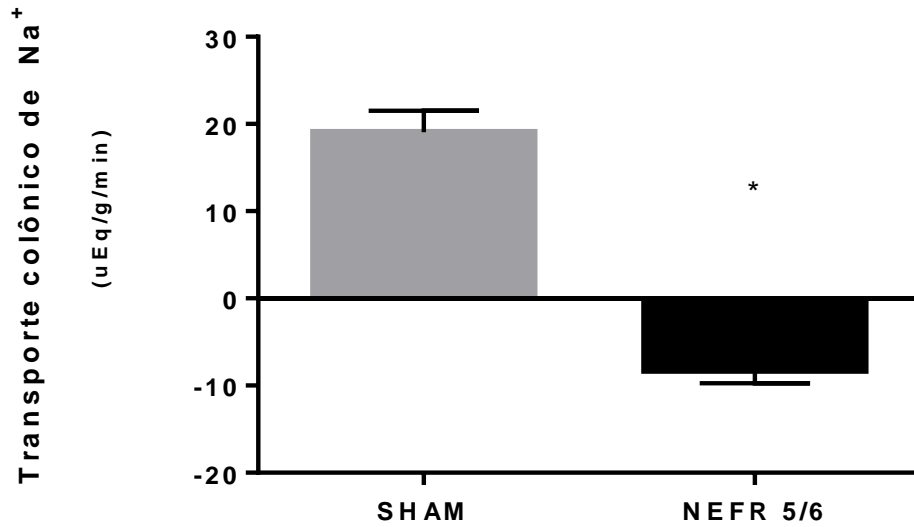


Os animais nefrectomizados parcialmente (N=05) e falso operados (N=05) foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYRODE modificado com fenolftaleína ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de fenolftaleína, determinadas por espectrofotometria (560nm), se prestaram para determinar o transporte colônico de água. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de água após três dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, * P<0,05.

4.3.2 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.

A figura 10 resume os resultados do transporte colônico de sódio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após três dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma relevante média de absorção no último grupo e que a nefrectomia 5/6 após 3 dias promove uma ínfima secreção colônica para sódio em ratos ($-8,27 \pm 0,65$ uEq/g/min vs. $19,08 \pm 1,09$ uEq/g/min, * $P < 0,05$, respectivamente)

FIGURA 10– Transporte colônico de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 03 dias.

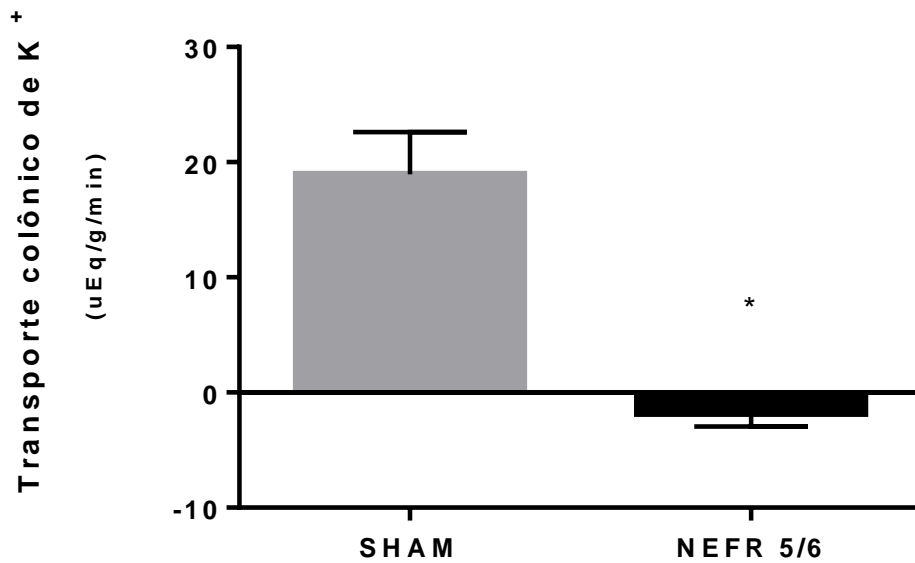


Os animais nefrectomizados parcialmente (N = 05) e falso operados (N= 05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de sódio após três dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.3 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.

A figura 11 resume os resultados do transporte colônico de potássio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após três dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma relevante média de absorção no último grupo e que a nefrectomia 5/6 após 3 dias promove uma ínfima secreção colônica para potássio em ratos ($-1,80 \pm 0,46$ uEq/g/min vs. $18,96 \pm 1,63$ uEq/g/min, $*p < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 11– Transporte colônico de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 03 dias

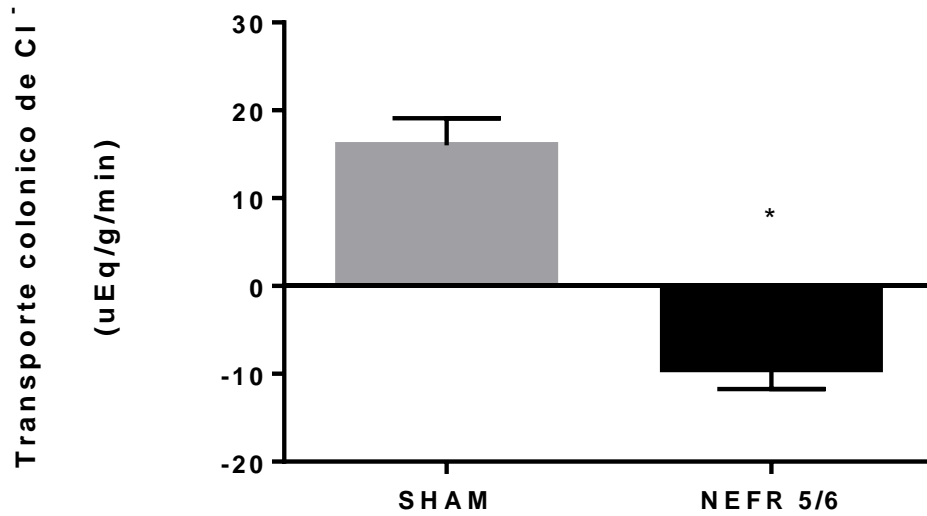


Os animais nefrectomizados parcialmente (N= 05) e falso operados (N=05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de potássio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de potássio após três dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.4 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três dias.

A figura 12 resume os resultados do transporte colônico de cloro em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após três dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma relevante média de absorção no último grupo e que a nefrectomia 5/6 após 3 dias promove uma ínfima secreção colônica para cloro em ratos ($-9,42 \pm 1,03$ uEq/g/min vs. $16,04 \pm 1,37$ uEq/g/min, * $P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 12 – Transporte colônico de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após 03 dias

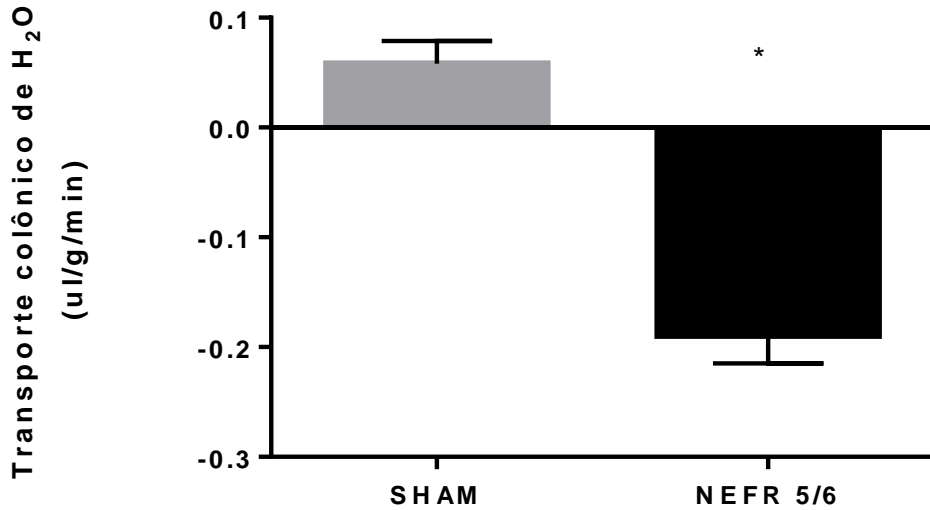


Os animais nefrectomizados parcialmente (N= 05) e falso operados (N= 05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de cloro, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de cloro. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de cloro após três dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.5 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.

A figura 13 resume os resultados do transporte colônico de água em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após sete dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma significativa variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 após 7 dias promove uma relevante secreção colônica para água em ratos ($-0,18 \pm 0,01$ ul/g/min vs. $0,05 \pm 0,008$ ul/g/min, * $P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 13 – Transporte colônico de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 7 dias.

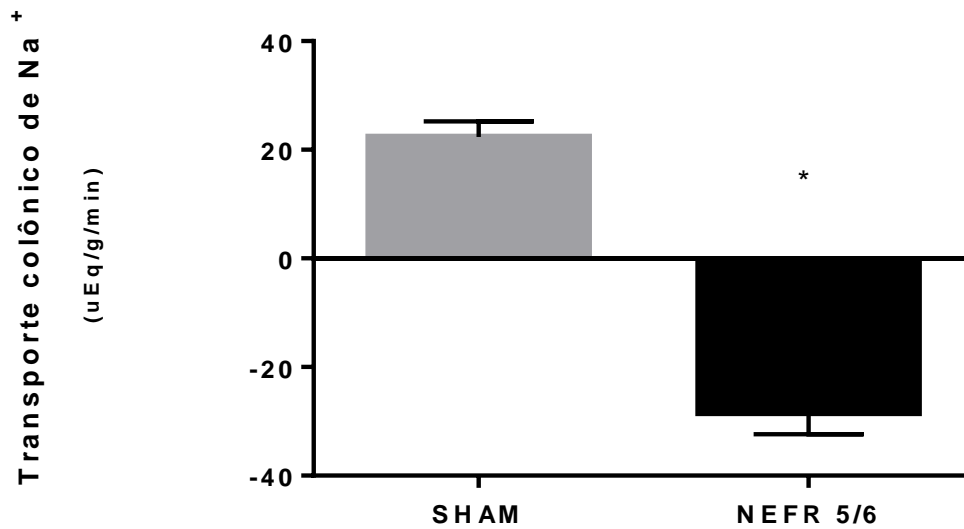


Os animais nefrectomizados parcialmente (N=05) e falso operados (N=05) foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de fenolftaleína, determinadas por espectrofotometria (560nm), se prestaram para determinar o transporte colônico de água. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de água após sete dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.6 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.

A figura 14 resume os resultados do transporte colônico de sódio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operados após sete dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma significativa variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 após 7 dias promove uma relevante secreção colônica para sódio em ratos ($-28,42 \pm 1,60$ uEq/g/min vs. $22,38 \pm 1,42$ uEq/g/min, *P<0,05, respectivamente).

FIGURA 14 – transporte colônico de sódio em animais falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 7 dias.

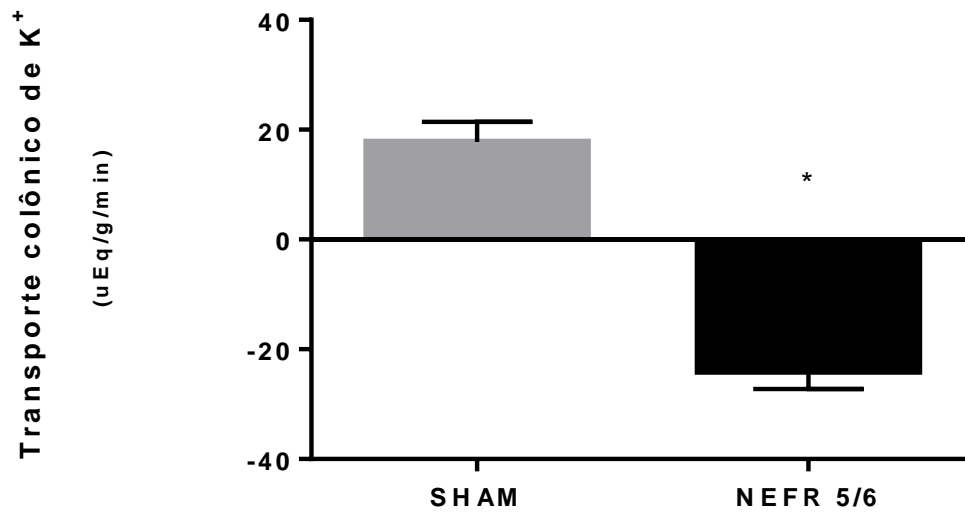


Os animais nefrectomizados parcialmente (N = 06) e falso operados (N= 06), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de sódio após sete dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.7 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.

A figura 15 resume os resultados do transporte colônico de potássio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após sete dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma significativa variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 a médio tempo promove uma relevante secreção colônica para potássio ($-24,01 \pm 1,44$ uEq/g/min vs. $17,76 \pm 1,50$ uEq/g/min, * $p < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 15 – Transporte colônico de potássio em ratos falso operados (SHAM) e nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 7 dias.

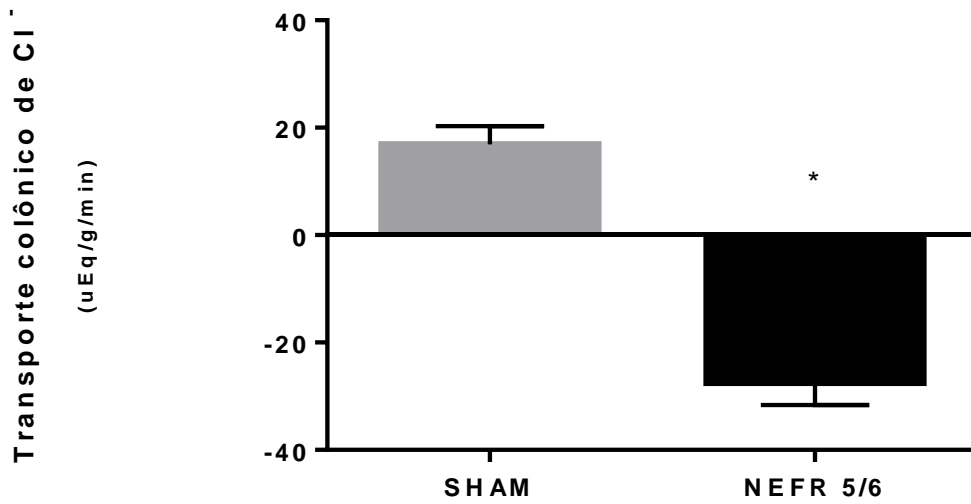


Os animais nefrectomizados parcialmente (N= 05) e falso operados (N=05) foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de potássio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de potássio após sete dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, * $P < 0,05$.

4.3.8 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após sete dias.

A figura 16 resume os resultados do trânsito colônico de cloro em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após sete dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma significativa variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 após 7 dias promove uma relevante secreção colônica para cloro em ratos ($-27,49 \pm 1,86$ uEq/g/min vs. $16,88 \pm 1,4$ uEq/g/min, * $P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 16 – Transporte colônico de cloro em ratos falso operados (SHAM) e nefrectomizados parcialmente após 7 dias.

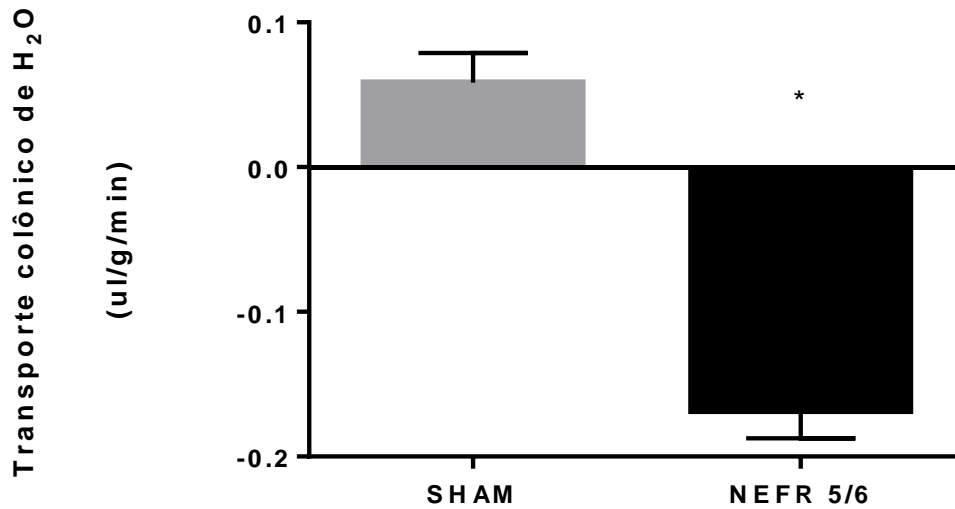


Os animais nefrectomizados parcialmente (N= 05) e falso operados (N= 05) foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de cloro, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de cloro. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de cloro após sete dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.9 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após quatorze dias.

A figura 17 resume os resultados do transporte colônico de água em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 aos 14 dias promove uma moderada secreção colônica para água em ratos ($-0,16 \pm 0,011$ ul/g/min vs. $0,11 \pm 0,003$ ul/g/min, *P<0,05, respectivamente).

FIGURA 17 – Transporte colônico de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após 14 dias.

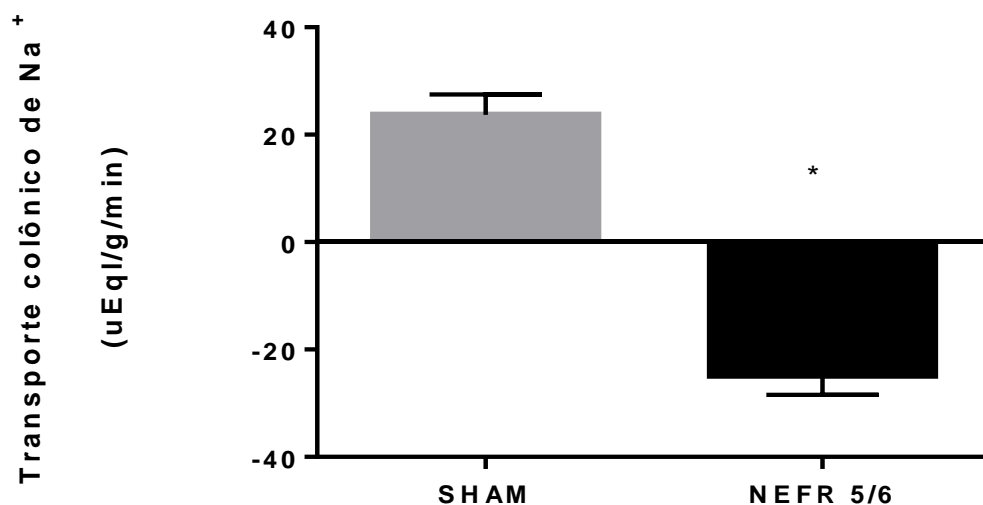


Os animais nefrectomizados parcialmente (N=05) e falso operados (N=05) foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de fenolftaleína, determinadas por espectrofotometria (560nm), se prestaram para determinar o transporte colônico de água. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de água após quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.10 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.

A figura 18 resume os resultados do transporte colônico de sódio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operados após quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma pequena variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 aos 14 dias promove uma moderada secreção colônica para sódio em ratos ($-24,85 \pm 1,61$ uEq/g/min vs. $23,73 \pm 1,68$ Eq/g/min, * $P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 18 – Transporte colônico de sódio em ratos falso operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após 14 dias.

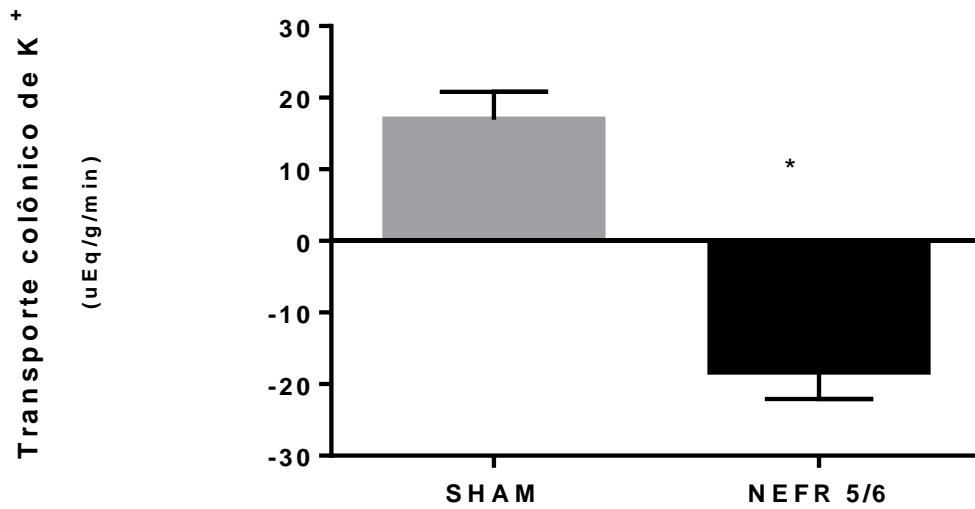


Os animais nefrectomizados parcialmente (N = 05) e falso operados (N= 05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de sódio após quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.11 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.

A figura 19 resume os resultados do transporte colônico de sódio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operados após quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma pequena variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 aos 14 dias promove uma moderada secreção colônica para potássio em ratos ($-17,24 \pm 1,81 \text{ uEq/g/min}$ vs. $16,9 \pm 1,965 \text{ uEq/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 19 – Transporte colônico de potássio em ratos falso operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após 14 dias.

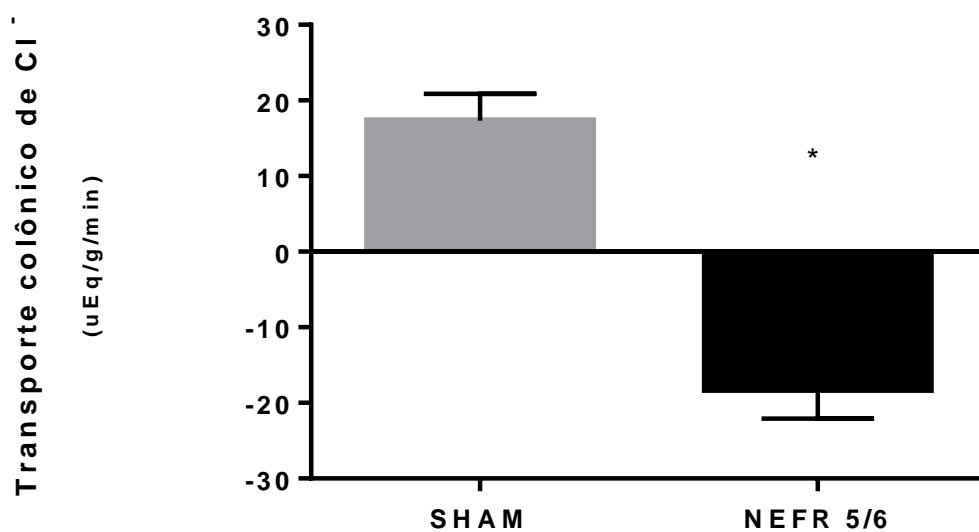


Os animais nefrectomizados parcialmente (N = 05) e falso operados (N= 05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de potássio após quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, * $P < 0,05$.

4.3.12 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após quatorze dias.

A figura 20 resume os resultados do transporte colônico de cloro em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operados após quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenoltaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados do grupo NEFR. 5/6 com o do grupo SHAM observamos uma pequena variação entre os grupos e que a nefrectomia 5/6 após 14 dias promove uma moderada secreção colônica para cloro ($-18,23 \pm 1,71 \text{ uEq/g/min}$ vs. $17,33 \pm 1,58 \text{ uEq/g/min}$, * $P < 0,05$, respectivamente).

FIGURA 20 – Transporte colônico de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente e após 14 dias.

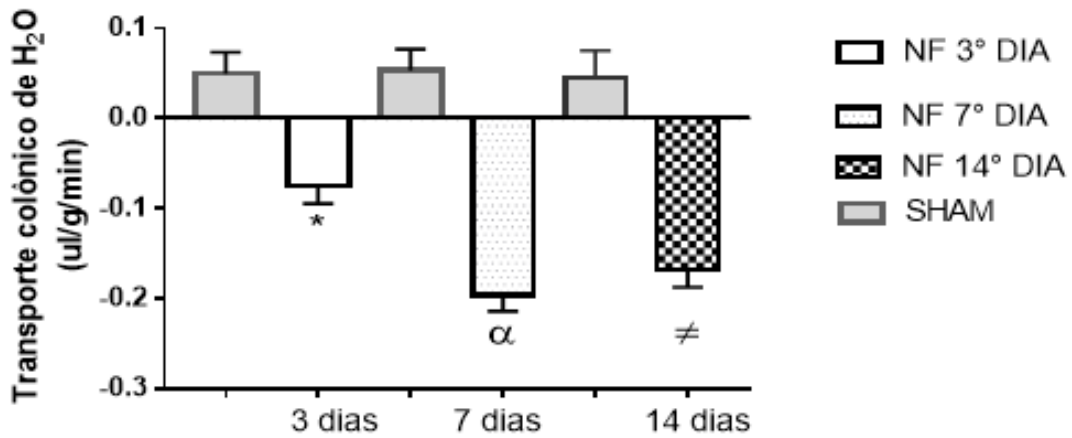


Os animais nefrectomizados parcialmente (N = 05) e falso operados (N= 05), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de cloro, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de cloro após quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM). As linhas verticais indicam o erro padrão da média, *P<0,05.

4.3.13 Estudo da permeabilidade colônica de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente (NEFR) após três, sete e quatorze dias.

A figura 21 resume os resultados do transporte colônico de água em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operado após três, sete e quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados dos grupos NEFR. 5/6 (após 3, 7 e 14 dias) com os do grupo SHAM por igual período, observamos taxas de absorção de água semelhante nos grupos SHAM ($0,049 \pm 0,009$ ul/g/min, $0,050 \pm 0,008$ ul/g/min, $0,011 \pm 0,003$ * $P < 0,05$, respectivamente) e secreção de água nos três grupos de NEFR 5/6 ($-0,07 \pm 0,007$ ul/g/min, $-0,18 \pm 0,01$ ul/g/min, $-0,16 \pm 0,01$ ul/g/min onde # $\alpha^*P < 0,05$, respectivamente), sendo que, o grupo 7 dias apresentou uma expressiva secreção colônica de água em relação ao grupo 3 dias, e maior secreção em relação ao grupo 14 dias.

FIGURA 21 – Transporte colônico de água em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

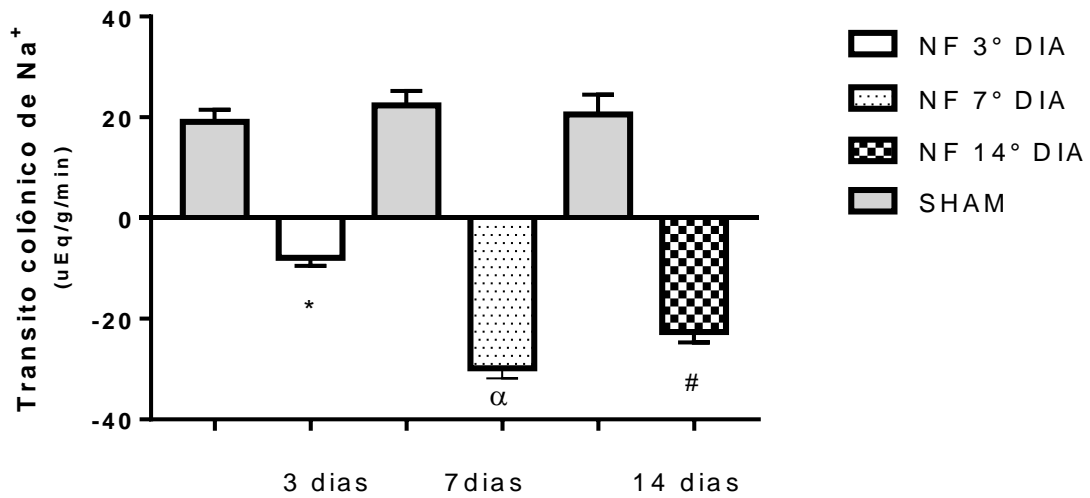


Os animais (SHAM) foram divididos em três grupos, 03, 07 e 14 dias (N=15) e os NFRE 5/6 também com a mesma divisão (N= 15) em seguida foram anestesiados com Uretana e submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de fenolftaleína, determinadas por espectrofotometria (560nm), se prestaram para determinar o transporte colônico de água. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de água após, três, sete e quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM) após, três, sete e quatorze dias. As linhas verticais indicam o erro padrão da média, # α *P<0,05.

4.3.14 Estudo da permeabilidade colônica de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A figura 22 resume os resultados do transporte colônico de sódio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operado após três, sete e quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados dos grupos NEFR. 5/6, três, sete e quatorze dias com os do grupo SHAM por igual período, observamos taxas de absorção de sódio semelhante nos grupos SHAM ($19,08 \pm 1,09$ uEq/g/min, $22,38 \pm 1,42$ uEq/g/min, $23,73 \pm 1,68$ uEq/g/min onde $P < 0,05$, respectivamente) e secreção de sódio nos três grupos NEFR 5/6 ($-8,27 \pm 0,65$ uEq/g/min, $-28,42 \pm 1,60$ uEq/g/min, $-24,85 \pm 1,61$ uEq/g/min onde $\alpha \#^* P < 0,05$, respectivamente), sendo que, o grupo 7 dias apresentou uma expressiva secreção colônica de sódio em relação ao grupo 3 dias, e maior secreção em relação ao grupo 14 dias.

FIGURA 22 – Transporte colônico de sódio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias

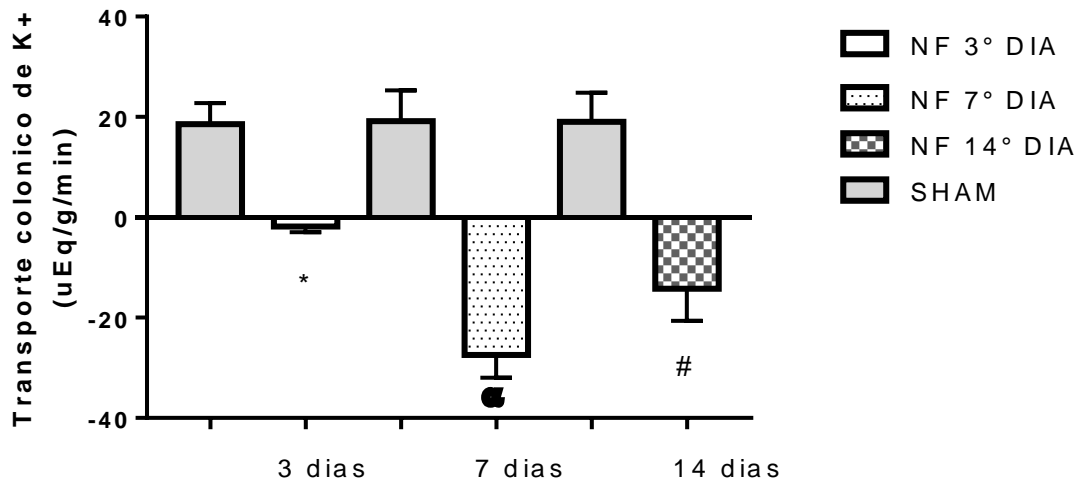


Os animais (SHAM) foram divididos em três grupos, 03,07 e 14 dias (N=15) e os NFRE 5/6 também com a mesma divisão (N= 15) em seguida foram anestesiados com Uretana e submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de sódio após, três, sete e quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM) após, três, sete e quatorze dias. As linhas verticais indicam o erro padrão da média, α##* P<0,05.

4.3.15 Estudo da permeabilidade colônica de potássio em animais falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A figura 23 resume os resultados do trânsito colônico de potássio em animais nefrectomizados parcialmente ou falso-operados após três, sete e quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados dos grupos NEFR. 5/6, três, sete e quatorze dias com os do grupo SHAM por igual período, observamos taxas de absorção de potássio semelhante nos grupos SHAM ($18,96 \pm 1,63$ uEq/g/min, $17,76 \pm 1,50$ uEq/g/min, $16,9 \pm 1,965$ uEq/g/min onde $*P < 0,05$, respectivamente) e secreção de potássio nos três grupos NEFR 5/6 ($-1,80 \pm 0,46$ uEq/g/min, $-24,01 \pm 1,44$ uEq/g/min, $-17,24 \pm 1,81$ uEq/g/min onde $\alpha \# *P < 0,05$, respectivamente), sendo que, o grupo 7 dias apresentou uma expressiva secreção colônica de potássio em relação ao grupo 3 dias, e maior secreção em relação ao grupo 14 dias.

FIGURA 23 – Transporte colônico de potássio em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias

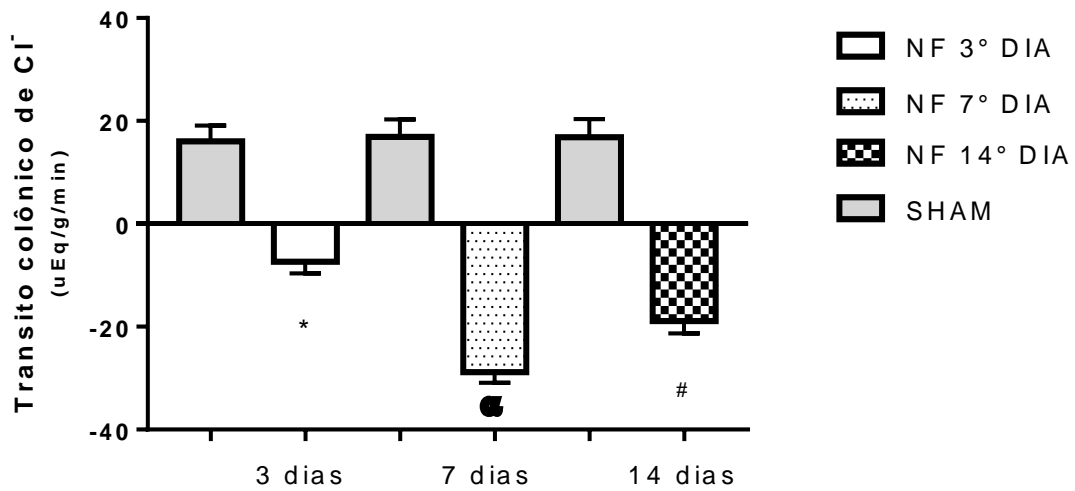


Os animais (SHAM) foram divididos em três grupos, 03,07 e 14 dias (N=15) e os NFRE 5/6 também com a mesma divisão (N= 15) em seguida foram anestesiados com Uretana e submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de potássio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de potássio após, três, sete e quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM) após, três, sete e quatorze dias. As linhas verticais indicam o erro padrão da média, # α^* P<0,05.

4.3.16 Estudo da permeabilidade colônica de cloro em animais falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente após três, sete e quatorze dias.

A figura 24 resume os resultados do transporte colônico de cloro em animais nefrectomizados parcialmente ou falso operado após três, sete e quatorze dias submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Quando comparamos os resultados dos grupos NEFR. 5/6, três, sete e quatorze dias com os do grupo SHAM por igual período, observamos taxas de absorção de cloro semelhante nos grupos SHAM ($16,04 \pm 1,37$ uEq/g/min, $16,88 \pm 1,4$ uEq/g/min, $17,33 \pm 1,58$ uEq/g/min onde $*P < 0,05$, respectivamente) e secreção de cloro nos três grupos NEFR 5/6 ($-9,42 \pm 1,03$ uEq/g/min, $-27,49 \pm 1,86$ uEq/g/min $-18,23 \pm 1,71$ uEq/g/min, onde $\alpha \# * P < 0,05$, respectivamente), sendo que, o grupo 7 dias apresentou uma expressiva secreção colônica de cloro em relação ao grupo 3 dias, e maior secreção em relação ao grupo 14 dias.

FIGURA 24 – Transporte colônico de cloro em ratos falso-operados (SHAM) e ou nefrectomizados parcialmente e após três, sete e quatorze dias.



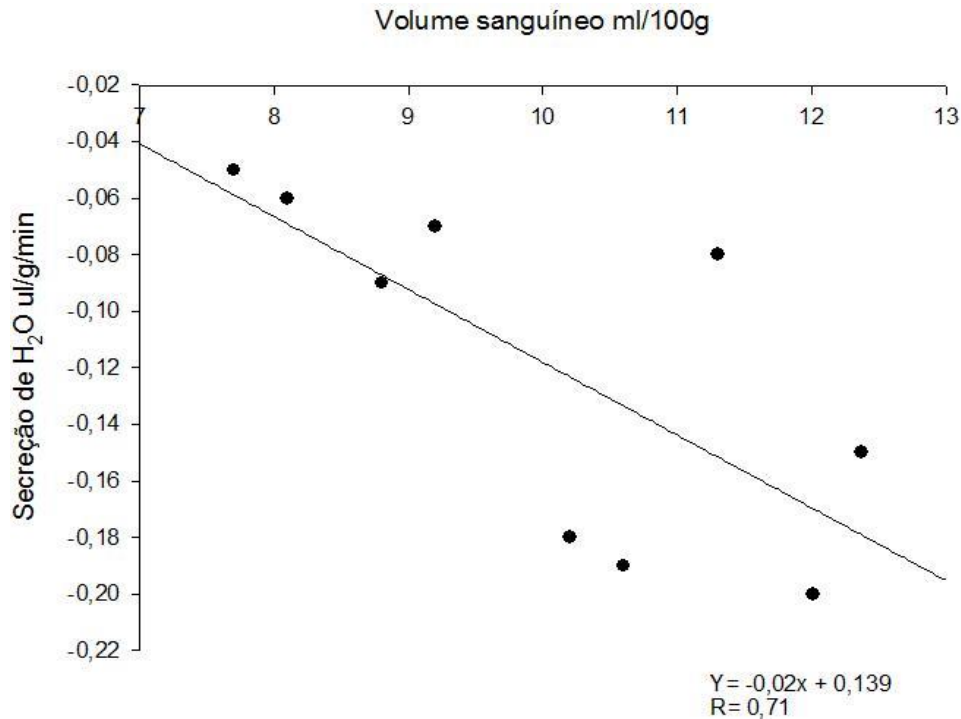
Os animais (SHAM) foram divididos em três grupos, 03,07 e 14 dias (N=15) e os NFRE 5/6 também com a mesma divisão (N= 15) em seguida foram anestesiados com Uretana e submetidos à perfusão colônica contínua, com TYROADE modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. Diferenças na concentração de cloro, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de cloro A barra negativa representa a média dos valores de secreção colônica de cloro após, três, sete e quatorze dias de nefrectomia 5/6, enquanto a barra vertical positiva representa a média dos valores de absorção do grupo falso operado (SHAM) após, três, sete e quatorze dias. As linhas verticais indicam o erro padrão da média, α #* P<0,05.

4.4. Análises dos mecanismos relacionados a secreção colônica de água e eletrólitos com o respectivo volume sanguíneo de animais parcialmente nefrectomizados.

4.4.1 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de H₂O e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante 7 dias pós-nefrectomia.

A figura 25 mostra a curva de correlação entre os volumes sanguíneos dos grupos 3 e 7 dias pós-nefrectomizados (5/6) e suas respectivas secreções colônicas de H₂O durante 60 min. Observamos que esses valores foram proporcionais podendo ser representados por uma curva de regressão linear estabelecida com a seguinte equação $Y = -0,02X + 0,13$, onde Y representa a taxa de secreção, x o volume sanguíneo e $r = 0,71$.

FIGURA 25- Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de H₂O e o volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

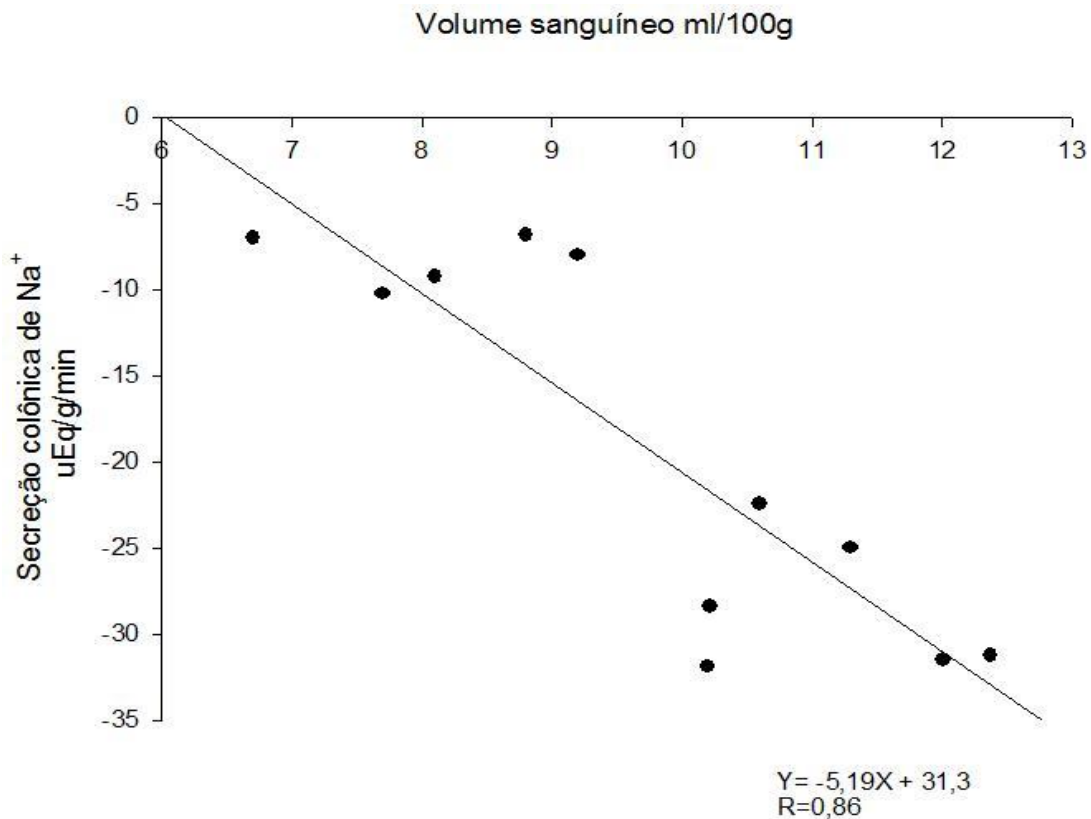


Os animais considerados incluem o grupo 3 dias e 7 dias pós nefrectomia. Os círculos hachurados representam os valores de secreção colônica de água. A secreção de água foi calculada a partir das diferenças nas concentrações de vermelho fenol medidas por espectrofotometria (560nm) existentes na solução de Tyroad perfundida no cólon ao longo de 60 min. O volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) pela hemodiluição de Azul de Evans. Tais valores representam a construção da curva de correlação expressa pela equação $y = -0,02X + 0,139$, onde $r = 0,71$

4.4.2 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Na⁺ e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.

A figura 26 mostra a curva de correlação entre os volumes sanguíneos dos grupos 3 e 7 dias pós-nefrectomizados (5/6) e suas respectivas secreções colônicas de Na⁺ durante 60 min. Observamos que esses valores foram proporcionais estabelecendo uma forte correlação e podendo ser representados por uma curva de regressão linear estabelecida com a seguinte equação $Y = -5,19X + 31,3$, onde Y representa a taxa de secreção, x o volume sanguíneo e $r = 0,86$.

FIGURA 26 - Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Na⁺ em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

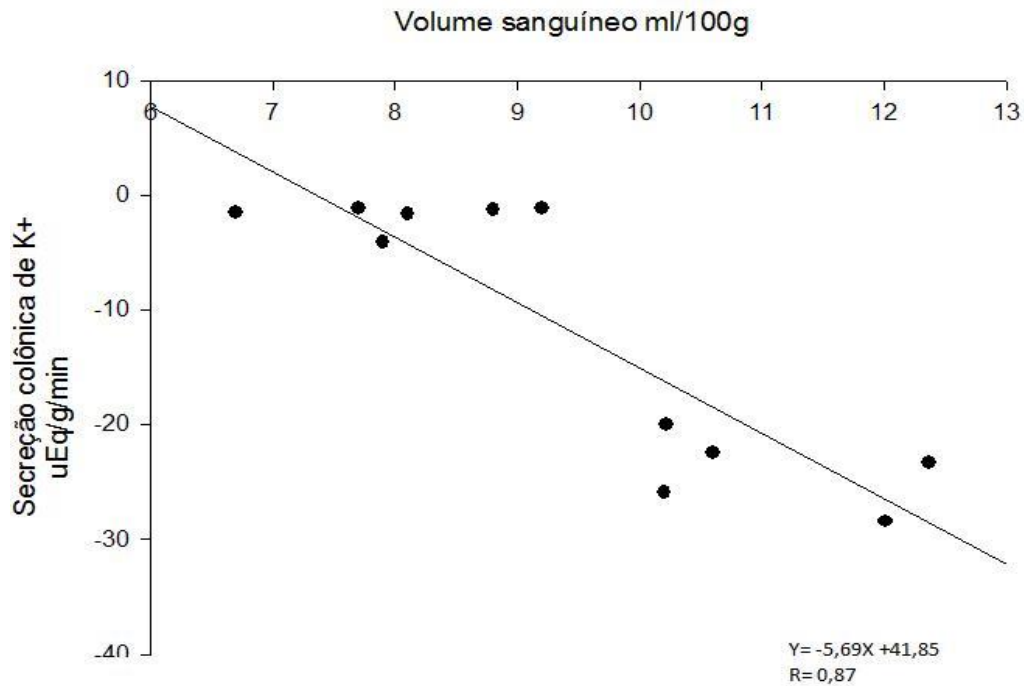


Os animais considerados incluem o grupo 3 dias e 7 dias pós nefrectomia. Os círculos hachurados representam os valores de secreção colônica de água. Diferenças na concentração de sódio existentes na solução de Tyroad perfundida no cólon ao longo de 60 min., determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. O volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) pela hemodiluição de Azul de Evans. Tais valores representam a construção da curva de correlação expressa pela equação $y = -5,19 + 31,3$, onde $r = 0,86$

4.4.3 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de K⁺ e o respectivo volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.

A figura 27 mostra a curva de correlação entre os volumes sanguíneos dos grupos 3 e 7 dias pós-nefrectomizados (5/6) e suas respectivas secreções colônicas de K⁺ durante 60 min. Observamos que esses valores foram proporcionais estabelecendo uma forte correlação e podendo ser representados por uma curva de regressão linear estabelecida com a seguinte equação $Y = -5,69X + 41,85$, onde Y representa a taxa de secreção, x o volume sanguíneo e $r = 0,87$.

FIGURA 27- Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de K^+ em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.

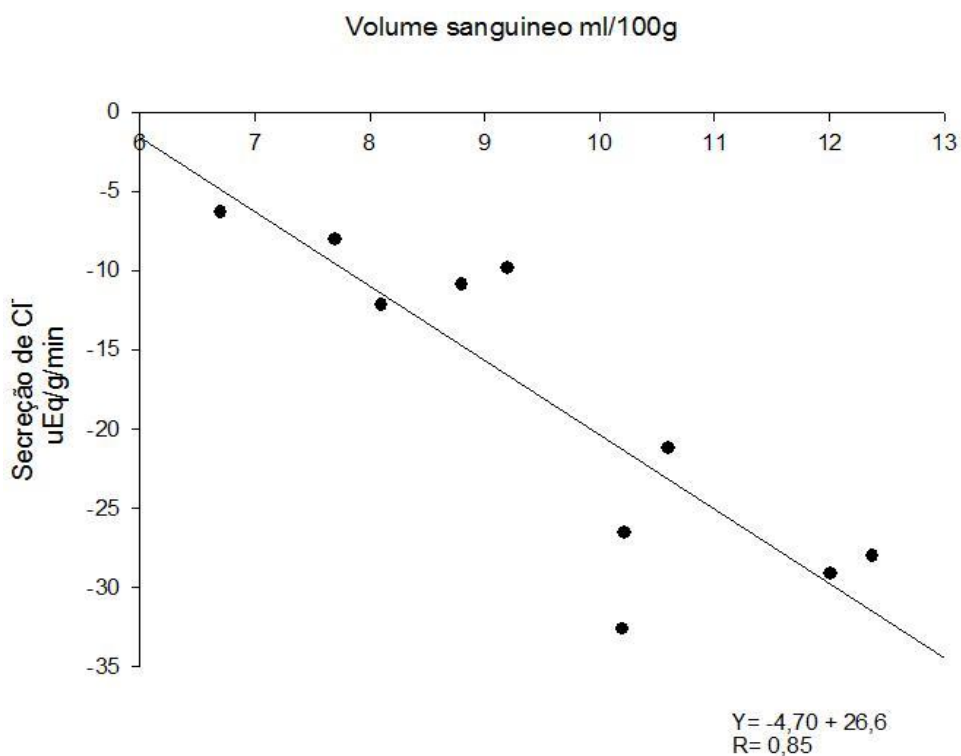


Os animais considerados incluem o grupo 3 dias e 7 dias pós nefrectomia. Os círculos hachurados representam os valores de secreção colônica de água. Diferenças na concentração de potássio existentes na solução de Tyroad perfundida no cólon ao longo de 60 min., determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de potássio. O volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) pela hemodiluição de Azul de Evans. Tais valores representam a construção da curva de correlação expressa pela equação $y = -5,69X + 41,86$, onde $r = 0,87$

4.4.4 Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Cl⁻ e o volume sanguíneo de ratos nefrectomizados parcialmente durante os 7 dias pós-nefrectomia.

A figura 28 mostra a curva de correlação entre os volumes sanguíneos dos grupos 3 e 7 dias pós-nefrectomizados (5/6) e suas respectivas secreções colônicas de Cl⁻ durante 60 min. Observamos que esses valores foram proporcionais estabelecendo uma forte correlação e podendo ser representados por uma curva de regressão linear estabelecida com a seguinte equação $Y = -4,70X + 26,6$, onde Y representa a taxa de secreção, x o volume sanguíneo e $r = 0,85$.

FIGURA 28- Curva de correlação entre os valores de secreção colônica de Cloro em relação ao volume sanguíneo de ratos previamente submetidos a nefrectomia 5/6.



Os animais considerados incluem o grupo 3 dias e 7 dias pós nefrectomia. Os círculos hachurados representam os valores de secreção colônica de água. Diferenças na concentração de Cloro existentes na solução de Tyroad perfundida no cólon ao longo de 60 min., determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte colônico de sódio. O volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) pela hemodiluição de Azul de Evans. Tais valores representam a construção da curva de correlação expressa pela equação $y = -4,70X + 26,6$ onde $r = 0,85$

4.5. Análise histológica do cólon de ratos nefrectomizados parcialmente após tres, sete e quatorze dias.

4.5.1 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após três dias.

A figura 29 mostra as principais alterações histopatológicas encontradas nos segmentos colônico distal de animais nefrectomizados parcialmente após 3 dias. Os resultados dos escores permitiram o diagnóstico de Colite em todos os animais variando entre os graus de inflamação leve e moderado (3 e 4). Consideramos os seguintes parâmetros histológicos: presença de ulcerações no epitélio e escore de graduação inflamatória no epitélio segundo escala anteriormente proposta, modificada quanto a sua estratificação. (Gupta et al. 2007).

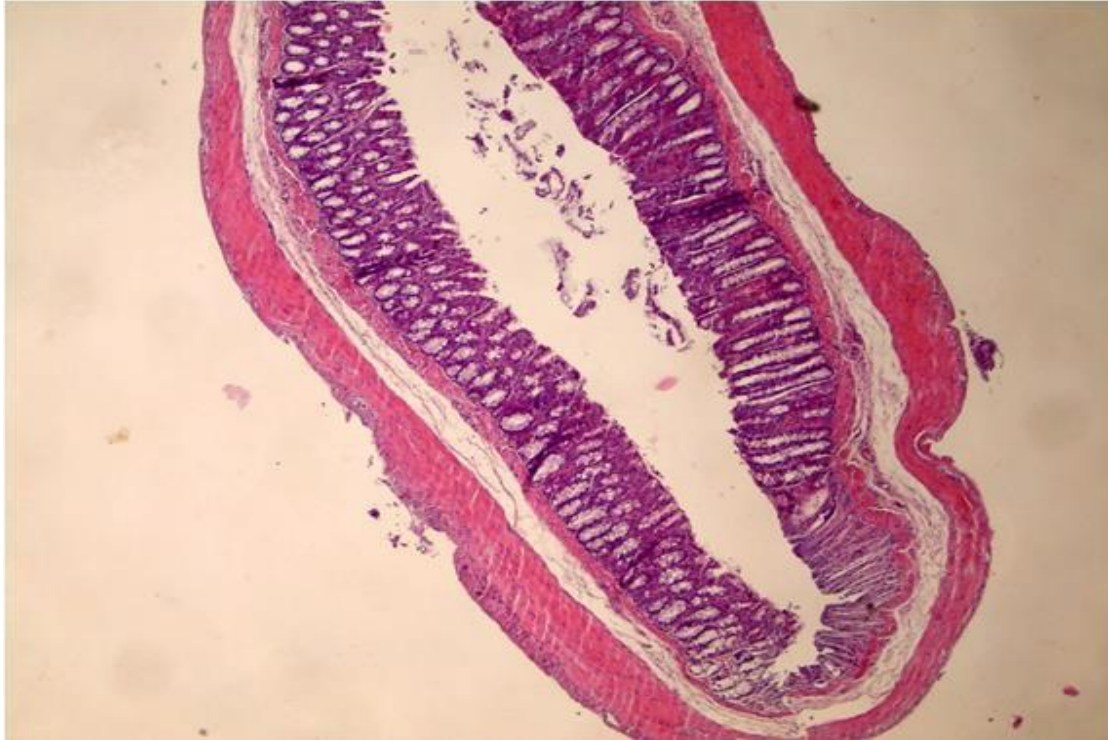
FIGURA 29– Alterações histológicas no cólon de animais nefrectomizados parcialmente após 3 dias. Nota-se Infiltrado neutrofílico na base das criptas cólicas e leve variação na altura das criptas colônicas. (HE-100x)



4.5.2 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após sete dias.

A figura 30 mostra as principais alterações histopatológicas encontradas nos segmentos colônico distal de animais nefrectomizados parcialmente após 7 dias. Os resultados dos escores permitiram o diagnóstico de Colite moderado em todos os animais variando entre os graus de inflamação (4 e 6). Consideramos os seguintes parâmetros histológicos: presença de ulcerações no epitélio e escore de graduação inflamatória no epitélio segundo escala anteriormente proposta, modificada quanto a sua estratificação. (Gupta et al. 2007).

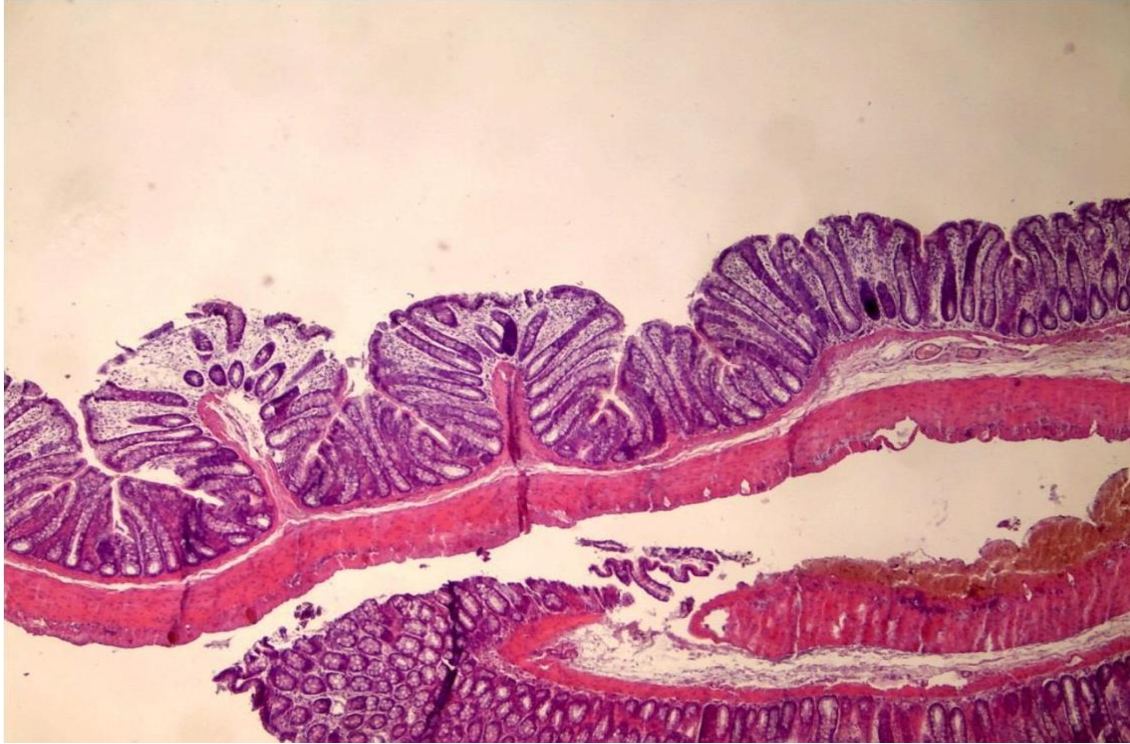
FIGURA 30– Alterações histológicas no cólon de animais nefrectomizados parcialmente após 7 dias. Nota-se Infiltrado neutrofílico na base e na extremidade das criptas cólicas e moderada variação na altura das criptas colônicas. (HE-100x)



4.5.3 Análise histológica de cólon em animais nefrectomizados parcialmente após quatorze dias.

A figura 31 mostra as principais alterações histopatológicas encontradas nos segmentos colônico distal de animais nefrectomizados parcialmente após 14 dias. Os resultados dos escores permitiram o diagnóstico de Colite elevada em todos os animais variando entre os graus de inflamação (7 e 8). Consideramos os seguintes parâmetros histológicos: presença de ulcerações no epitélio e escore de graduação inflamatória no epitélio segundo escala anteriormente proposta, modificada quanto a sua estratificação. (Gupta et al. 2007).

FIGURA 31- Alterações histológicas no cólon de animais nefrectomizados parcialmente após 14 dias. Nota-se Infiltrado neutrofílico nas extremidades das criptas cólicas seguido de ulcerações nas extremidades das criptas colônicas. (HE-100x)



5- DISCUSSÃO

Nosso estudo da permeabilidade colônica para água e eletrólitos em ratos nefrectomizados durante 3, 7 e 14 dias pós-cirurgia demonstrou que o grupo 3 dias apresentou uma insignificante secreção de água e eletrólitos (Na + K + Cl⁻) quando comparados ao SHAM ($-0,07 \pm 0,007$, $-8,27 \pm 0,65$, $-1,80 \pm 0,46$, $-9,42 \pm 1,03$ vs. $0,049 \pm 0,009$, $19,08 \pm 1,09$, $18,96 \pm 1,63$, $16,04 \pm 1,37$, respectivamente, $P < 0,05$).

No entanto, taxas de secreção significativas foram encontradas nos grupo 7 dias e 14 dias para água e eletrólitos (Na + K + Cl⁻) ($-0,18 \pm 0,01$, $-28,42 \pm 1,60$, $-24,01 \pm 1,44$, $-27,49 \pm 1,86$, onde $P < 0,05$) e ($-0,16 \pm 0,01$, $-24,85 \pm 1,61$, $-17,24 \pm 1,81$, $-18,23 \pm 1,71$, onde $P < 0,05$). Nossos resultados se aproximaram aos de outros autores que trabalharam com nefrectomia 5/6. Graça et al (2015) em seu trabalho com esvaziamento gástrico e motilidade intestinal em ratos nefrectomizados entre 3 e 14 dias pós-cirurgia, demonstrou que o grupo 7 dias tinha maior resposta fisiológica quando comparado aos outros dois grupos.

As variações hemodinâmicas de PAS, FC, PVC, e VS também se mostram significantes a partir dos 7 dias pós-nefrectomia parcial em relação ao SHAM ($137,4 \pm 3,2$ mmHg, $383,5 \pm 3,3$ bpm, $5,2 \pm 0,17$ cmH₂O, $11,12 \pm 0,37$ ml/100g vs. $116,1 \pm 1,7$ mmHg, $370 \pm 2,9$ bpm, $1,7 \pm 0,8$ cmH₂O, $6,22 \pm 0,38$ ml, respectivamente, * $P < 0,05$) e se mantiveram elevadas nos 14 dias pós-nefrectomia ($149,6 \pm 2,1$ mmHg, $388,8 \pm 1,464$ bpm, $7,1 \pm 0,19$ cmH₂O, $15,83 \pm 0,82$ ml, * $P < 0,05$) .O grupo 3 dias apresentou uma pequena variação em relação ao SHAM ($128,7 \pm 3,3$ mmHg; $369,9 \pm 3,4$ bpm; $2,2 \pm 0,13$ cmH₂O; $8,067 \pm 0,35$ ml vs. $116,1 \pm 1,7$ mmHg, $370 \pm 2,9$ bpm, $1,7 \pm 0,8$ cmH₂O, $6,22 \pm 0,38$ ml, respectivamente, * $P < 0,05$) o que se infere uma resposta ao quadro de insuficiência renal a partir do grupo 7 dias.

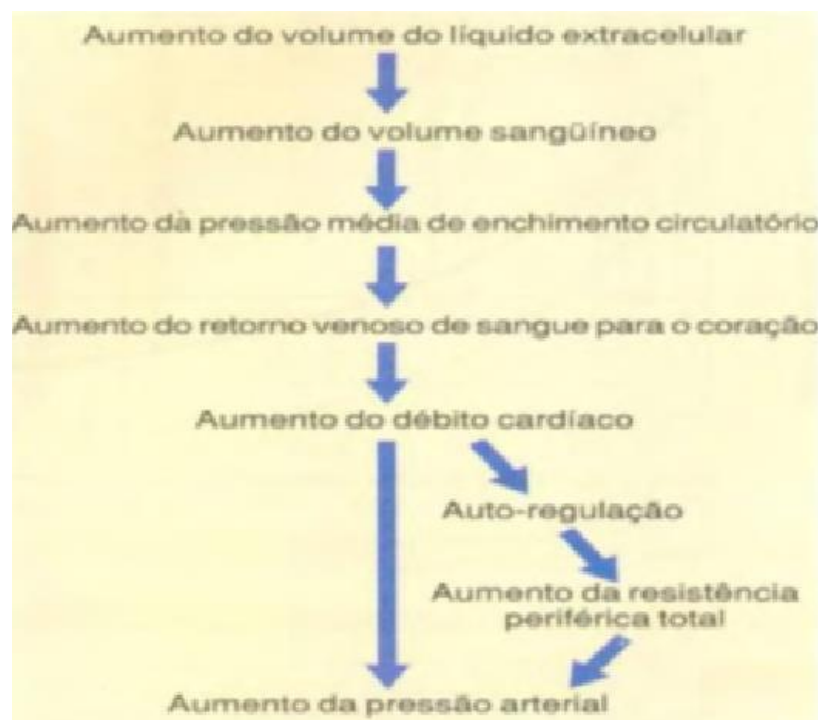
A elevação acentuada na pressão arterial nos grupos 7 e 14 dias ($137,4 \pm 3,2$ mmHg; $149,6 \pm 2,1$ mmHg, respectivamente onde * $P < 0,05$) em relação ao grupo 3 dias ($128,7 \pm 3,3$ mmHg, * $P < 0,05$) é devido a uma sobrecarga volêmica que ocorreu durante este período. Podemos observar que

a volemia dos grupos 7 e 14 dias ($11,12 \pm 0,37\text{ml}$; $15,83 \pm 0,82\text{ml}$, respectivamente, $P < 0,05$) se mostram bem acentuada quando comparadas a do grupo 3 dias ($8,067\text{ml} \pm 0,35$). A sobrecarga volêmica também promoveu aumento da pressão venosa central entre os grupos 7 e 14 em relação ao grupo 3 dias ($5,2 \pm 0,17\text{cmH}_2\text{O}$; $7,1 \pm 0,19\text{cmH}_2\text{O}$ vs. $2,2 \pm 0,13\text{cmH}_2\text{O}$).

Segundo GUYTON (2006), após a perda de 70% ou de 5/6 da massa renal o corpo ao longo do tempo acumula sal e água o que causa uma hipertensão por sobrecarga volêmica. Esta hipertensão pode ser maior e num espaço de tempo menor se nestas condições o indivíduo receber uma solução salina, ou seja, a quantidade de sal acumulada no corpo é o principal determinante do volume de líquido extracelular do corpo.

Uma sobrecarga volêmica desencadeia no indivíduo as seguintes seqüências de eventos: 1-elevação de volume do líquido extracelular, 2-elevação do volume sanguíneo, 3-aumento da pressão média de enchimento da circulação, que 4- aumenta o retorno venoso ao coração, 5-aumentando o débito cardíaco, que 6- aumenta a pressão arterial. (GUYTON, 2006)

FIGURA 32- Estágios sequenciais pelos quais o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial (GUYTON, 2006)



O aumento da pressão venosa promove a liberação de peptídeos natriuréticos (PNA), um grupo de hormônios secretados por diferentes tecidos, em especial pelo coração. A liberação do PNA pela fibra miocárdica atrial ocorre em resposta a um estímulo, o estiramento dos átrios resultante do aumento do líquido extracelular, ou mesmo pela distensão mecânica dos átrios. O PNA tem sua atuação em vários órgãos, mas em destaque sobre o rim, ao elevar a excreção de água e sódio através da inibição da bomba de Na^+/K^+ ATPase e pela inibição da renina e aldosterona (RODRIGUES, 2007; SANTOS, 2008).

Neste trabalho, observamos também que o grupo 7 dias apresentou uma maior secreção dos eletrólitos, Na^+ ($-28,42 \pm 1,60$) seguido do Cl^- ($-27,49 \pm 1,86$), com resultados bem equidistantes, o mesmo foi observado no grupo 14 dias, Na^+ ($-24,85 \pm 1,61$) e o Cl^- ($-18,23 \pm 1,71$). A figura 26 e 28 demonstrou uma forte relação entre a hipervolemia e a secreção de Na^+ e Cl^- através de uma curva de regressão linear expressa pelas fórmulas $Y = -5,69X + 41,85$ $r=0,86$, $Y = -4,70X + 26,6$ $r=0,85$, respectivamente onde Y representa a taxa de secreção e x o volume sanguíneo.

A proximidade nos valores de secreção desses eletrólitos é devido ao seu comportamento semelhante ao padrão absorptivo pelo cólon, o resultado de um potencial químico e elétrico gerado a partir do próprio sódio e ocasionalmente por outros eletrólitos com o auxílio da proteína ATPase encontrada na membrana basolateral ou da borda em escova que promovem a absorção desses íons. (MEDEIROS, 2008). Enquanto os íons de potássio são transportados na direção oposta, em troca dos íons sódio. (Guyton & Hall, 2006)

Portanto, uma das hipóteses para a elevada secreção de Na^+ e Cl^- encontrado nos resultados dos grupos 7 e 14 dias seriam alterações na atividade das ATPases da mucosa colônica, pois elas são as responsáveis pelo diferencial eletroquímico das mucosas intestinais que promovem a absorção de sódio e em consequência o de Cloro.

A participação do PNA na secreção de eletrólitos pelos intestinos já tinha sido observado a mais de duas décadas atrás por Martin et al (1986); segundo ele a influência da insuficiência renal no intestino tornando-o secretor para

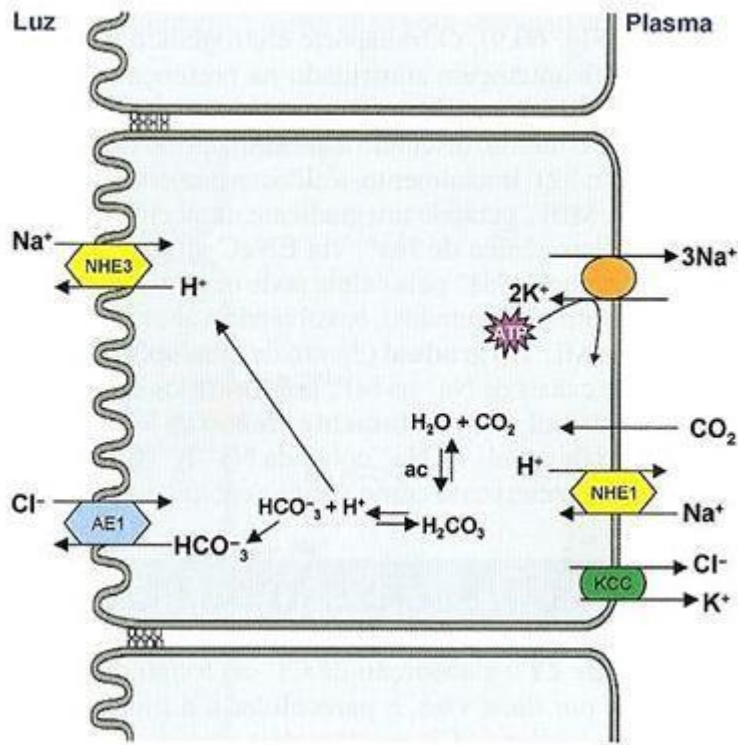
água e eletrólitos pode ser explicada pelas alteração na permeabilidade da mucosa intestinal. Afirma também que há um aumento na excreção fecal de potássio em pacientes com insuficiência renal crônica ocasionado pelo aumento na secreção de potássio pelo intestino grosso, provavelmente devido a redução na atividade de Na⁺/-K⁺ ATPases.

Nossos estudos também revelaram uma significativa secreção colônica de potássio nos grupos 7 e 14 dias pós nefrectomia ($-24,01 \pm 1,44$ e $-17,24 \pm 1,81$ *P<0,05), além de uma forte relação entre a hipervolemia e a secreção de K⁺ expressa por uma curva de regressão linear com a seguinte fórmula $y = -5,69X + 41,86$, onde $r = 0,87$ conforme a Figura 27.

Quanto a redução na absorção de água pelo cólon tornando-o secretor nos grupos 7 e 14 devemos considerar dois fatores muito importante, o primeiro é devido o PNA inativar a renina e aldosterona, dois potentes hormônios que agem no cólon estimulando a absorção de água. A Figura 25 demonstrou por meio de uma equação de regressão linear a forte correlação entre a hipervolemia e a secreção de água pelo cólon fornecendo a fórmula $Y = -0,02X + 0,13$, onde Y representa a taxa de secreção, x o volume sanguíneo e $r = 0,71$.

O segundo fator importante é que a absorção de água pelo cólon ocorre pelo gradiente osmótico criado pelas concentrações elevadas de íons no espaço intercelular. A maior parte dessa osmose ocorre através das junções fechadas existentes entre as bordas apicais das células epiteliais; todavia, menor proporção ocorre através das próprias células intestinais. (Guyton & Hall, 2006). No caso das concentrações de íons forem elevadas no lúmen colônico, fato observado quando o cólon torna-se secretor de eletrólitos, então o cólon passa a excretar água obedecendo ao sentido do gradiente osmótico. Portanto os peptídeos natriuréticos seriam os principais autores envolvidos na secreção de água e eletrólitos pelo cólon.

FIGURA 33- Cotransporte paralelos Na^+/H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, na membrana intestinais de còlon com secreção resultante de $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$ e reabsorção transepitelial de NaCl .



Existem pelo menos três peptídeos relacionados a natriurese nos intestinos e cólon, STa, Gn e UGn eles se ligam a um receptor presente na superfície da borda em escova do intestino e do cólon. Esse receptor foi identificado como membro da guanilato ciclase, sendo designado GC-C. A sua ativação aumenta os níveis intracelulares de GMPc ; o que induz uma cascata intracelular que culmina na ativação de proteínas quinase G II (PG e PKA), levando a ativação do canal regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR), que promove aumento na secreção de cloro, bicarbonato e água no intestino (SCHULZ et al.,1990;SNDIC et al, 2005).

A STa constitui uma enterotoxina secretada por algumas cepas de *E. coli*, levando ao aumento da secreção de eletrólitos e água pelo intestino(FIELD et al,1978). No entanto o peptídeo Guanilina é produzido pelo intestino após um quadro de hipovolemia e secretado no lúmen intestinal. A Ugn tem importante

papel no Tubo Proximal e no ducto coletor, regiões dos néfrons onde a regulação de sódio é primordial. Por esse motivo as Ugn estão presentes em quantidades relativamente elevadas na urina (QIAN et al. 2008; SINDIC, 2013).

Tanto guanilinas como uroguanilinas são expressas inicialmente na forma de pro-peptídeos inativos, denominados pró-Gn, nas células caliciformes intestinais e pro-Ugn, nas células enterocromafins do intestino (LI et al, 1995; PERKINS; GOY, 1997) através da ação de proteases no lúmen intestinal ocorre a conversão das formas inativas em formas ativas, Gn e Ugn.

Uma diferença muito interessante sobre guanilinas e uroguanilinas é quanto ao seu Ph de atuação, Guanilinas promove maior aumento de GMPc em Ph 8,5, Uroguanilina o faz em Ph 5,5 (BASU, ARSHAD;VISWESWARIAH, 2010).

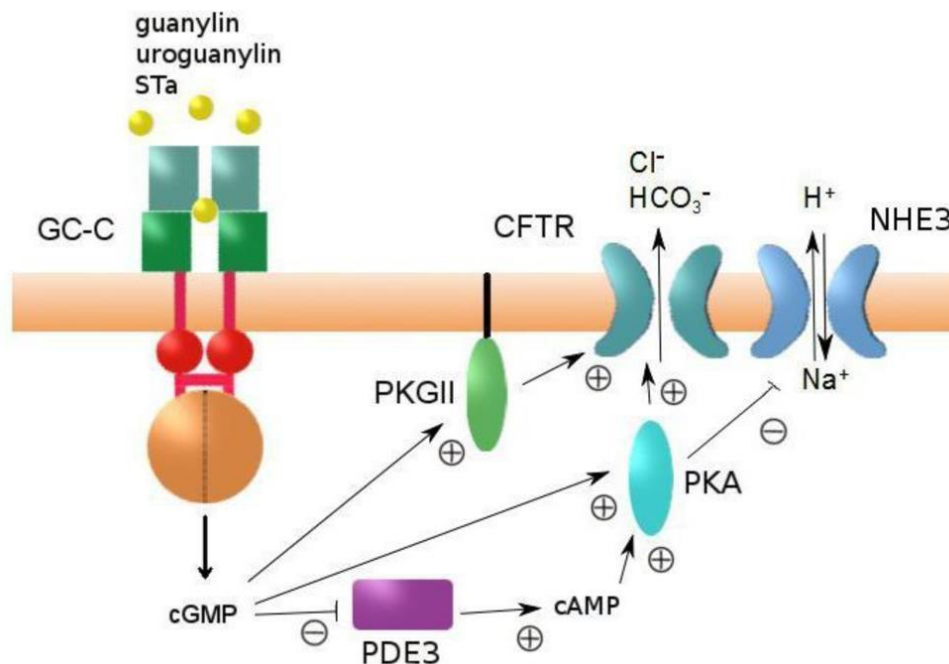
A produção da guanilinas não se dá apenas ao nível do intestino. O rim mostra-se capaz de sintetizar uroguanilinas em resposta a hipertonicidade renal no epitélio tubular, o que ocorre em casos de hipervolemia; Pothast e colaboradores (2001). Isto faz com que este peptídeo natriurético tenha sua atuação de forma parácrina e endócrina no intestino e cólon.

As guanilinas, secretada no lúmen intestinal em resposta a um quadro de hiervolemia, liga-se ao GC-C localizado na membrana luminal de enterócitos e induz: 1. Aumento da concentração de cGMP; 2. Inibição do transportador Na⁺/H⁺, como consequência o decréscimo na reabsorção de Na⁺, 3 ativação da PKG II, 4. Inibição da fofosdiesterase (PDGEIII), levando o aumento do cAMP intracelular e ativação da PKA; 5. PKA e PKII ativam a proteína reguladora da condução transmembrana da fibrose cística (CFTR) na membrana luminal, resultando na secreção Cl⁻ no lúmen intestinal 6. CFTR ativa o transportador Cl⁻/HCO₃, promovendo a secreção de bicarbonato no lúmen intestinal (Sindic e schletter, 2006)

Outra consequência do aumento de cGMP constitui na inibição dos canais de potássio gerando despolarização da célula e diminuição da força motriz para o transporte de sódio, além de provável inibição da Na⁺/K⁺ ATPases (SINDIC et al; 2006). Sabe-se também que Guanilinas atua na redu-

ção da expressão da Na⁺/K⁺ ATPase, reduzindo o gradiente de sódio disponível para o transporte acoplado de sódio (CARRITHERS et al.; 2004).

FIGURA 34- Sequencia do efeito cascata provocados pela ativação das guanilatos ciclase em células intestinais



Jin et al, (1990) utilizando um modelo experimental de DRC apontou aumento nos níveis de PNA e redução na densidade de seus receptores alvos o que sugere baixa resposta, como diurese e natriurese apesar desses peptídeos estarem presentes. Isto explica a redução pouco significativa na secreção de água e eletrólitos em nosso grupo experimental de 14 dias em relação ao de 7 dias: água (-0,17 ± 0,013), Na + (-28,42 ± 1,60), K + (-26,19 ± 2,07), Cl - (-27,49 ± 1,86) vs água (-0,13 ± 0,01), Na+ (-23,07 ± 2,21), K+ (-19,85± 2,13) e Cl - (-19,85 ± 2,13), respectivamente.

Alterações na mucosa intestinal provocado por forças hidrostáticas também podem ser outro agravante para promover a secreção de água e eletrólitos em animais com DRC. DIBona(1974), num estudo morfológico, realizado mediante microscopia eletrônica, verificou a mudança no padrão da permeabilidade intestinal, de reabsorção para secreção em coelhos hiper-

volêmicos em decorrência de um alargamento nos espaços intercelulares, provavelmente devido ao aumento da pressão venosa ao ponto dessa exercer uma força hidrostática suficiente para forçar os fluidos através dos espaços entre as células.

Em nosso trabalho houve um aumento progressivo na pressão venosa central nos grupos 3, 7 e 14 dias ($2,2 \pm 0,13$, $5,2 \pm 0,17$, $7,1 \pm 0,19$, respectivamente, $*P < 0,05$), no entanto, não conseguimos estabelecer uma correlação entre esses valores de pressão venosa central e a secreção de água e eletrólitos, apenas com a volemia plasmática isto foi possível.

A uremia na insuficiência renal crônica é outro agravante para aumentar a secreção colônica de água e eletrólitos. Segundo Nusrat et al (2011) a mucosa do cólon de animais urêmicos mostrou uma redução marcada na claudina-1, que é a principal proteína responsável pela união celular dos epitélios. Assim, a regulação negativa de claudin-1 contribui para o comprometimento da junção apertada da barreira alterando a permeabilidade colônica para diversas substâncias.

Em nossas análises histopatológicas encontramos colite em todas as amostras de ratos parcialmente nefrectomizados. O aumento progressivo nos níveis de uréia nos grupos 3, 7 e 14 dias ($79,8 \pm 3,63$, $114,8 \pm 1,8$, $165,6 \pm 7,2$, respectivamente, $*P < 0,05$) seria a principal causa das inflamações do epitélio colônico encontrado em nossos resultados que variaram desde leve, moderada e elevada nos grupos 3, 7 e 14 dias respectivamente (Nusrat et al, 2011).

Portanto, a colite em animais com insuficiência renal crônica junto com a hipervolemia contribui para secreção de água e eletrólitos.

6. CONCLUSÕES

A nefrectomia 5/6 mostrou-se eficiente no modelo de secreção colônica para água e eletrólitos apenas a partir dos 7 dias pós-nefrectomia. O grupo 3 dias não apresentou resultados significativos para secreção de água e eletrólitos no cólon.

A nefrectomia 5/6 também se mostrou eficiente no modelo de insuficiência renal crônica, pois promoveu elevação sucessiva nos níveis de ureia e creatinina séricos.

Alterações hemodinâmicas significativas ocorreu em animais nefrectomizados a partir dos 7 dias pós-cirurgia, com ênfase para pressão arterial sistólica, pressão venosa central e volume sanguíneo.

A secreção de água e eletrólitos (Na^+ , k^+ , Cl^-) mostrou uma correlação muito próxima com as alterações volêmicas no grupo 7 dias o que nos faz deduzir ser a volemia sanguínea induzida pela nefrectomia 5/6 o determinante para absorção e ou secreção desses elementos no cólon.

Análises histopatológicas detectaram colite no cólon distal em todas as amostras de ratos com nefrectomia 5/6 variando de leve ou moderado no grupo 3 dias, moderado no grupo 7 dias e intenso no grupo 14 dias.

Contudo, novos estudos devem ser realizados para entendermos quais mecanismos fisiológicos a hipervolemia promove no cólon determinando seu papel absorptivo e ou secretório de água e eletrólitos.

REFERENCIAS

ALMEIDA, F.A.; SUZUKI, M.; MAACK T. (1986) Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. **Life Sciences**. 39:1193-99.

ATKINS; R. C.; The epidemiology of chronic kidney disease **International Society of Nephrology**, v.67, supl.94, p.14-18, 2005.

AVIV, A.; HIGASHINO, H.; KOBAYASHI, T. (1982) The intestinal profile of Na-K-ATPase in two rat models of acute renal failure. **J. Lab. Clin. Med.** 100(4):533-39

BASU, N.; ARSHAD, N.; VISWESWARIAH, S. S. Receptor guanylyl cyclase C (GC-C): regulation and signal transduction. **Molecular and cellular Biochemistry**, v.334, n.1-2, p.67-80, 2010.

BELANGERO, V.M.S.; COLLARES, E.F. Gastric emptying of liquids in rats with acute renal insufficiency. **Arq. Gastroenterol.** 1998; 35(4):278-82.

BENARROCH, E.E. Enteric nervous system. **Neurology**, v.69, p.1953-1967, 2007.

BERKES, J. et al. Intestinal epithelial responses to enteriopathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut*, v.52, p.439-451, 2003. Disponível em: < <http://gut.bmj.com/cgi/reprint/52/3/439>>. Acesso em: 01 fev. 2016. doi: 10.1136/gut.52.3.439.

BOHLE, A.; KRESSEI, G.; MÜLLER, C.A.; MÜLLER, G.A. (1989) The pathogenesis of chronic renal failure. *Path. Res. Pract.* 185:421-40

Braunwald E.; Gottlieb, M.N. (1984) renal disorders and heart disease. In: Braunwald solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterol.* 95:49-51

BRAUNWALD: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2012

BRENNER BM. Acute renal failure, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 207-229, 1993.

BREZIS M; ROSEN S & EPSTEIN FH. Acute renal failure due to ischemia (acute tubular necrosis). In: LAZARUS JM &

BURNETT Jr. JC. Acute renal failure associated with cardiac failure and hypovolemia. In: LAZARUS JM & BRENNER BM. Acute renal failure, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 193-206, 1993.

CARRITHERS, S. L.; TAYLOR, B.; CAI, W. Y.; JOHNSON, B. R.; OTT, C. E.; GEENBERG, R. N.; JACKSON, B. A. Guanylyl cyclase-C receptor RNA distribution along the rat nephron. **Regulatory peptides**, v.95, n.1, p.65-74, 2000.

CHANG, E.B. et al. α 2-Adrenergic receptor regulation of on transport in rabbit ileum. **American Journal Physiology**, v.242, p. G237-G242, 1982.

CHANG, EB & RAO, MC Intestinal water and electrolyte transport: mechanisms of physiological and adaptative responses. In: LR JOHNSON (Ed) **Physiology of the gastrointestinal tract**. 3rd edition. New York, Raven Press. P 2027, 1994

COSTA, Pedro Henrique Sá. Modulação da via das guanilinas pelo enalapril em ratos submetidos à nefrectomia 5/6. Fortaleza, 2015; 102p.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L.; SCHOEN, F.J. (1996) In: **Patologia Estrutural e Funcional**. 5 ° ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P.953-54

Cotran, R.S.; Kumar, V.; Robbins, S.L.; Schoen, F.J. (1996) In: **Patologia Estrutural e Funcional**. Quinta edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P. 953-54.

DIBONA, D.R.; CHEN, L.C.; SHARP, G.W.G. A study of intercellular spaces in the rabbit jejunum during acute volume expansion and after treatment with cholera toxin. **The journal of clinical investigation**. 1974; 53:1300-1307.

DUFFY, P.A.; GRANGER, D.N.; TAYLOR, A.E. Intestinal secretion induced by volume expansion in the dog. **Gastroenterol**. 1978; Sep;75(3):413-8.

FIELD, M. GRAF, L. H.LAIRD, W. J.; SMITH, P. L. Heat-stable enterotoxin of Escherichia coli: in vitro effects on guanylate cyclase activity, cyclic GMP concentration, and ion transport in small intestine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.75, n.6, p.2800-4, 1978.

FLECK, c; et al, alsuitability of 5/6 nefrectomy for ther induction of intestinal renal fibrosis in rats influence of sex, stran, and surgical procudere.Experimental and Toxicologic Tathology. 2006; 57 195-205**Gastroenterol** 75: 413, 1978.

FRIEDMAN, E.A.; LAUNGANI, G.B.; BEYER, M.M. Life prolongation in nephrectomized rats fed oxidized starch and charcoal. **Kidney Int**. 1975; 7:5377-79.

GARWAL, R.; AFZALPURKAR, R.; FORDTRAN, J. S. (1994) Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. **Gastroenterology** 107(2):548-71.

GIANNELLA, R.A. et al. Pathogenesis of Salmonella-mediated intestinal fluid secretion. Activation of adenylate cyclase and inhibition by indomethacin. **Gastroenterology**, v.69, n.6, p.1238-1245, 1975.

GONDIM et al. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. **Braz J Med Biol Res** 31: 967, 1998.

GRAÇA et al. Variations in gastric compliance induced by acute blood volume changes in anesthetized rats **Braz J Med Biol Res** 35: 405, 2002.

GRAÇA JR, Parente CC, Fiúza RF, da Silva PA, Mota BT, Salles LD, Silva CM, da Silva MT, de Oliveira RB, Dos Santos AA. Subtotal nephrectomy inhibits the gastric emptying of liquid in awake rats. **Physiol Rep**. 2015 Feb 12;3(2). pii: e12291. doi: 10.14814/phy2.12291. Print 2015

GRETZ, N MEISINGER, E, STRAUCH M: 1998 Partial Nephrectomy and chronic renal failure: The mature rat model. *Contr Nephrou* 60:46-55.

GRONDAHL, M.L. et al. Secretory pathways in Salmonella Typhimurium-induced fluid accumulation in the porcine small intestine. **Journal of Medical Microbiology**, v.47, n.2, p.151- 157, 1998.

GROSSMAN, R.A. (1981) Oliguria and acute renal failure. *Med. Clin. N. Am.* 65(2):413-27.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. et al. *Tratado de fisiologia médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

HENE, R.J.; BOER, P.; KOOMANS, H.A.; DORHOUT MEES, E.J. (1985) Sodium potassium ATPase activity in human rectal mucosa with and without renal insufficiency. *Am.J.KidneyDis* .5(3):177-81.

HIGGINS JR, JT & BLAIR, NP Intestinal transport of water and electrolyte during extracellular fluid volume expansion in dogs. *J Clin Invest* 30: 2569, 1971.

HIGGINS-JR.,T; BLAR, NP. Intestinal transporto f ater and electrolyte during extracelular find volume expansion in dogs. *J. Clin. Invest.* 1971; 30:2569.

HOLT, P.R.; YEH, K.Y. Effects of starvation and refeeding on jejunal dissacaridase activity. *Digestive Diseases and Science*, v.37, p.827-832, 1992.

HUMPHREYS E.A.J; SCHUERGERS M. Epidemiolog of actue idne inur. Ho big is the problem? *Crit Care Med*. 2008; vol. 36. N° 4.

JIN, H.; YUAN, Z. Y.; DU, X. H.; SU, G.; ZHANG, L.; WANG, M. X.; DONG, Y.; LIU, D. X.; ZOU, W. Z.; WANG, S. L. Relation between plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and glomerular ANP receptors in 5/6 nephrectomized rats. *Chinese Medical Journal*, v.103, n.10, p.794-9, 1990.

JONES, S.L.; BLIKSLAGER, A.T. Role of the enteric nervous system in the pathophysiology of secretory diarrhea. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.16, p.222-228, 2002.

KAJI, D.; THOMAS, K. (1987) Na⁺-K⁺ pump in chronic renal failure . *Am. J. Physiol.* 252:F785-F793.

LAZARUS JM & BRENNER BM. **Acute renal failure**, 3rd ed., Churchill Livingstone, New York, p. 193-206, 1993.

LEVENS, N. Response of rat jejunum to angiotensin III; pharmacology and mechanism of action. **Am. J. Physiol.** 1995; 245:G511-G518.

LEVENS, NR Control of intestinal absorption by the rennin-angiotensin system. **Am J Physiol** 249: G3, 1985.

LI, Z.; TALOR-BLAKE, B.; LIGHT, A. R.; GOY, M. F. Guanylin, an endogenous ligand for C-type guanylate cyclase, is produced by goblet cells in the rat intestine. **Gastroenterology**, v.109, n.6, p.1863-75, 1995.

LIMA, A.A.; CARVALHO, G.H.; FIGUEIREDO, A.A.; GIFONI, A.R.; SOARES, A.M.; SILVA, E.A.; GUERRANT, R.L. Effects of an alanyl-glutamine-based oral rehydration and nutrition therapy solution on electrolyte and water absorption in a rat model of secretory diarrhea induced by cholera toxin. **Nutrition.** 2002; 18 (6), 458-462.

MAGNUSSON, M.; SJUSTRUM, H.; NOREN, O; ASP, N.G.; ENESTRUM, S.; DENNEBERG, T. (1991) Small intestinal peptidases and disaccharidases in rats with acute uremia. **Nephron.** 58(4):456-60.

MARTIN, R.S.; PANESE, S.; VIRGINILLO, M.; GIMENEZ, M.; LITARDO, M.; ARRIZURIETA, E.; HAYSLETT, J.P. Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. **Am J Kidney Dis.** 1986; 8(2):10510

MEDEIROS, B. A.; SANTOS, C.L.; PALHETA JR, R.C.; QUEIROZ, D.A.F.; GRAÇA, J.R.V.; SANTOS, A.A.; ROLA F.H.; LIMA, A.A.M.; GONDIM, F.A.A. Spinal cord transection modifies ileal fluid and electrolyte transport in rats. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.** 2008;139:24-29

MORGERA S, KRAFT AK, SIEBERT G, Luft FC, NEUMAYER HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. **Am J Kidney Dis.** 2002;40:275–279. doi: 10.1053/ajkd.2002.34505

Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2000; 279: G851–G857.

PARENTE, CYNARA. **Efeitos da hipervolemia crônica sobre a motilidade gastrointestinal e transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial.** In: Dissertação de mestrado em biotecnologia. Faculdade de medicina. Universidade Federal do Ceará- Sobral, 2010.

PERKINS, A.; GOY, M. F.; LI, Z. Uroguanylin is expressed by enterochromaffin cells in the rat gastrointestinal tract. **Gastroenterology**, v.113, n.3, p.1007-14, 1997.

POTTHAST, R.; EHLER, E.; SCHEVING, L. A.; SINDIC, A.; SCHLATTER, E.; KUHN, M. High salt intake increases uroguanylin expression in mouse kidney. *Endocrinology*, v.142, n.7, p. 3087-97, 2001.

QIAN, X.; MOSS, N. G.; FELLNER, R. C.; GOY, M. F. Circulating prouroguanylin is processed to its active natriuretic form exclusively within the renal tubules. *Endocrinology*, v.149, n.9, p.4499-4509, 2008.

QIAN, X.; MOSS, N. G.; FELLNER, R. C.; TAYLOR-BLAKE, B.; GOY, M. F. The rat kidney contains high levels of prouroguanylin (the uroguanylin precursor) but does not express GC-C (the enteric uroguanylin receptor). *American Journal of Physiology*, v.300, n.2, p.561-73, 2011.

Rabould, HE; Plourde, V.; Zittel, T.; Bover, .; Quintero, E. (1984) Gastric emptying of solids but not liquids is decreased in rats with chronic renal failure.

RAMIG, R.F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal Virology*, v.78, p.10213-10220, 2004. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/cgi/reprint/78/19/10213>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

RAO, SSC & SCHULZE-DELRIEU, K (1993) The stomach, pylorus and duodenum. In D KUMAR & D WINGATE (Eds) **An illustrated guide to gastrointestinal motility**. 2nd edition. London, Churchill Livingstone. P 373.

Raybould HE. Zittel TT. Holzer HH. Lloyd KC. Mcyer JH. Gastroanal sensory mechanisms and CCK inhibition of gastric emptying response to Dig Dis Sei 1994;39(12):41-3. 16.

RICHET, G & HORNYCH, A The effect of an expansion of extracellular fluid on the net sodium flux in the jejunum of rats. **Nephron** 6: 365, 1969.

RIELA, M.C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003

RODRIGUES, M. M.; COELHO, T. H.; SANTOS, J. Q.; FARIA, B.; MAIA, B. S.; MOREIRA, A. F. L.; PESTANA, M. Local modulation of the natriuretic peptide system in the rat remnant kidney. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.24, n.6, p.1774-82, 2009

ROLA, FH et al. Effects of acute volemic changes on jejunal compliance in dogs. *Braz J Med Biol Res* 22: 523-531, 1989.

SANTOS, AA & OLIVEIRA, Efeito de variações agudas da volemia sobre a motilidade duodenal em cães anestesiados e o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. In: Tese de Doutorado. Ribeirão Preto, faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1998.

SANTOS, AA et al. Acute volaemic changes modify the gastroduodenal resistance to the flow of saline in anesthetized dogs. **Acta Physiol Scand** 143: 261-269, 1991.

SANTOS, O.F.P.; Boim, M.A.; Schor, N. (1996) Insuficiência Renal Aguda. In: Riella M.C. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. Terceira edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P. 246-52.

SANTOS, P.R. Correlation between coping style and quality of life among hemodialysis patients from a low income area in Brazil. *Hemodial. Int.*, v. 14, p. 316-321, 2010a.

SANTOS, C.L.; MEDEIROS, B.A.; PALHETA-JUNIOR, R.C.; MACEDO, G.M.; NOBRE-E-SOUZA, M.A.; TRONCON, L.E.; SANTOS, A.A.; SOUZA, M.H. Cyclooxygenase-2 inhibition increases gastric tone and delays gastric emptying in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; Mar; 19 (3):225-32

SAWCHENKO, PE & FRIEDMAN, MI Sensory functions of the liver. *Am J Physiol* 236:R5,1975.

SCHLUETER, N.; STERKE, A.; WILLMES, D. M.; SPRANGER, J.; JORDAH, J.; BIRKENFELD, A. L. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacology & Therapeutics*, v.144, n.1, p.12-27, 2014

SCHULZ, S.; GREEN, C. K.; YUEN, P. S. T.; GABERS, D. L. Guanylyl ciclase is a heat-stable enterotoxin receptor. *Cell Press*, v.63, n.5, p.941-948, 1990.

SEAN M Bagshaw et al.. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care*. 2005; 9(6): R700–R709. Published online 2005 Oct 25.

SESSO et al. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013. *J. Bras. Nefrol.* vol.36 no.4 São Paulo out/dez. 2014

XAVIER-NETO, J.; SANTOS, A.A.; ROLA, F.H. Acute hypervolaemia increases gastroduodenal resistance to the flow of liquid in the rat. *Gut*. 1990; 31: 1006-1010.