

CYNARA CARVALHO PARENTE

**EFEITOS DA HIPERVOLEMIA CRÔNICA SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL E TRANSPORTE INTESTINAL DE ÁGUA E ELETRÓLITOS
EM RATOS SOB NEFRECTOMIA PARCIAL.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Curso de Medicina, *Campus* de Sobral da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

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

SOBRAL

2010

P252e Parente, Cynara Carvalho

Efeitos da hipervolemia crônica sobre a motilidade gastrointestinal e transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial / Cynara Carvalho Parente. 2010 106p.; il.

Orientador: Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça
Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia.

1. Motilidade gastrointestinal 2. Esvaziamento gástrico 3. Trânsito intestinal 4. Nefrectomia parcial I. Universidade Federal do Ceará - Curso de Mestrado em Biotecnologia

CYNARA CARVALHO PARENTE

**EFEITOS DA HIPERVOLEMIA CRÔNICA SOBRE A MOTILIDADE
GASTRINTESTINAL E TRANSPORTE INTESTINAL DE ÁGUA E ELETRÓLITOS
EM RATOS SOB NEFRECTOMIA PARCIAL.**

Dissertação submetida à Comissão Examinadora constituída pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Curso de Medicina, *Campus* de Sobral da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovada em 25 de Fevereiro 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Ronaldo Vasconcelos da Graça (Orientador)

Prof. Adjunto de Fisiologia Humana do Curso de Medicina
Campus de Sobral- Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos (Membro)

Prof. Associado de Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Elizabeth de Francesco Daher

Profa. Associada de Nefrologia da Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

*A Deus pela felicidade de poder realizar este sonho.

*Aos meus irmãos que mesmo de longe, torcem por mim e me desejam enorme felicidade.

*Aos meus pais, que estão sempre ao meu lado e me ajudando.

*Ao meu marido Plutarco e minhas filhas Mariana e Marina, que são a minha vida.

*Ao Professor e amigo Ronaldo Graça, pela amizade e por sua importante contribuição na minha formação científica.

*Ao Professor Armenio Aguiar dos Santos pela amizade, incentivo à pesquisa e colaboração ao longo desse trabalho.

*Aos amigos do Laboratório, Marília, Bruno, Gustavo, Diego Levi, Neto, Carol, Wendel, Robério pela cooperação na realização dos experimentos e pelo incentivo à minha pesquisa.

*A professora Mirna que tanto me ajudou nas horas difíceis.

*Ao apoio técnico para a realização desse trabalho oferecido pelo senhor Francisco Gomes.

*Aos colegas do curso de Pós-Graduação, Ticiane, Sâmea, Niedja, Fabiano, Fábio, Mairon pela agradável parceria conseguida durante esse período.

*Ao Biotério Setorial do Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Sobral, da Faculdade de Medicina de Sobral.

RESUMO

Está bem estabelecido que a regulação dos líquidos corporais seja garantida pela interação funcional entre os sistemas cardiovascular e renal. Atualmente, evidências clínicas e experimentais sugerem que o trato gastrointestinal (TGI) ajusta seu padrão motor e absorptivo após variações agudas da volemia. Embora a insuficiência renal parcial ou total promova variações dos volumes corporais circulantes, poucos estudos apontam a relação entre a insuficiência renal e o funcionamento do trato gastrointestinal. Neste trabalho, estudamos o efeito da dieta salina sobre a motilidade gastrointestinal [esvaziamento gástrico (EG) e o trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos] e transporte intestinal (IT) de água e eletrólitos (Na^+ , K^+ e Cl^-) em ratos nefrectomizados parcialmente (nefre5/6) ou falso-operados (FO) em condições de hidratação e desidratação. Para tanto, 138 ratos Wistar, machos (180-220g), submetidos à nefrectomia parcial (nefre5/6) em duas etapas (0 e 7 dias). Após nefre 5/6 ou FO, os animais foram distribuídos em dois grupos diferentes, a saber: ração e salina 1% ou ração e água. Após 3d e, sob jejum de 24h com livre acesso à salina ou água, 1,5ml da refeição teste (vermelho fenol 0,5mg/ml e glicose 5%) foi administrada por gavagem em animais acordados. Decorridos 10, 20 ou 30min, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, seguidos da exérese das vísceras abdominais para determinação da taxa de EG e trânsito GI. Além disso, um experimento semelhante foi realizado utilizando 5ml de polietilenoglicol-PEG (30% - 20.000 DA) injetado por via subcutânea em ratos quatro horas antes do início do experimento, a fim de simular as condições de desidratação. Para os estudos do trânsito intestinal de água e eletrólitos, os animais anestesiados, foram submetidos à perfusão ileal com Ringer + vermelho fenol durante 60min. Para todos os experimentos, monitoramos os parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial-PA, pressão venosa central-PVC, frequência cardíaca-FC e volume sanguíneo-VS) e ainda as concentrações bioquímicas plasmáticas de Ur, Cr, Na^+ , K^+ e Cl^- foram determinadas. Em relação ao grupo FO a dieta salina não modificou o EG ou trânsito GI, nem os parâmetros hemodinâmicos ou bioquímicos, porém promoveu secreção ileal de água e eletrólitos. Por outro lado, a dieta salina nos animais nefre5/6 promoveu: i) aumento da retenção gástrica de 47%, 26% e 38% (10, 20 e 30 minutos de tempo pós-prandial, respectivamente), ii) aceleração do trânsito GI, iii) aumento na secreção ileal de água e eletrólitos e, iv) aumento da PA, PVC, FC, BV. A desidratação aguda com PEG preveniu as alterações da motilidade, da secreção GI e dos parâmetros hemodinâmicos secundários hipervolemia crônica à custa da nefrectomia 5/6 associada à dieta salina. A motilidade gastrointestinal e o ajuste da absorção, devido à dieta salina sobre os animais submetidos à nefrectomia parcial, estão relacionados aos níveis do volume do sangue e pode ser revertida por desidratação aguda. Em conclusão, trato gastrointestinal pode ajustar tanto o seu motor, bem como atividades de absorção após desequilíbrios crônicos volume de sangue.

Palavras chaves - Motilidade gastrointestinal; esvaziamento gástrico; trânsito intestinal; nefrectomia parcial; hipervolemia crônica; transporte ileal.

ABSTRACT

It is well established that the regulation of the corporal fluids is guaranteed by functional interaction between cardiovascular and renal systems. Currently, clinical and experimental evidences suggest that gastrointestinal (GI) tract (GIT) adjust their motor and absorptive activities due to acute changes in the blood volume. Although total or partial renal failure promotes corporal fluids changing. Several studies indicate a relationship among renal failure and GIT functions. In this work, we study the effect of a salt diet on GIT motility [gastric emptying (GE) and GI transit of liquids] and intestinal transport (IT) of H₂O and electrolytes (Na⁺, K⁺ and Cl⁻) in partial nephrectomized (nefre5/6) or false-operated (FO) rats under hydrated and dehydrate conditions. For that, 138 male Wistar rats (180-220g) submitted to partial nephrectomy (nefre5/6) in two steps (0 and 7 days). After nefre5/6 or FO procedures, animals were distributed into 2 different experiments both containing two groups as follows: feed+1% saline or feed+water. For the hydrate conditions experiment, after 3d and under 24-hour fasting with free access to water or saline, 1.5ml of the test meal (phenol red 0.5 mg/mL containing 5% glucose) was gavaged in the awake animals. Next 10, 20 or 30 minutes, the animals were sacrificed by cervical dislocation. Following, excision of the abdominal viscera was performed in order to determine the GE rate and GI transit. Additionally, similar experiment were performed using 5mL of polyethylene glycol-PEG (30% - 20,000 DA) injected subcutaneous in the rats 4 hours before the beginning of the experiment in order to simulate the dehydrate conditions. For IT studies, anesthetized animals underwent ileal perfusion with Ringer+phenol red solution and were monitored along 60 min. For all experiments, mean arterial pressure - MAP, central venous pressure-CVP, heart rate-HR and blood volume-BV were monitored. Also, plasmatic concentrations of Ur, Cr, Na⁺, K⁺ and Cl⁻ were determined. Compared with FO group, nefre5/6 did not change the GE or GI transit, neither hemodynamic or biochemical parameters, but promotes ileal secretion of water and electrolytes. On the other hand, comparing the salt diet and standard diet, the nefre5/6 animals caused: i) increases on the gastric retention of 47%, 26% and 38% (at 10, 20 and 30 minutes of postprandial time, respectively), ii) acceleration of the GI transit, iii) increases on the ileal secretion of water and electrolytes and, iv) increases BP, CVP, HR and BV. However, changes on the other plasmatic biochemical parameters were not observed in this study. The acute dehydration with PEG prevented gut motility and hemodynamic changes and the increase of gastrointestinal secretions. Gastrointestinal motility and absorptive adjustments due to salt diet on the partial nephrectomized animals, is related to blood volume levels and, can be reversed by acute dehydration. In conclusion, gastrointestinal tract can adjust both their motor as well as absorptive activities after chronic blood volume imbalances.

Key words - Gastrointestinal motility; gastric emptying; intestinal transit; partial nephrectomy; chronic hypervolemia; ileal transport.

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Percentagem;
µl - Microlitros;
ABS- Absorbância;
bpm - Batimentos por minuto;
BV- blood volume;
CCK - Colecistoquinina;
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;
EUA- Estados Unidos da América;
EV- endovenosa;
FC - Frequência Cardíaca;
FO- Falso-operado;
GTI - Gastrointestinal tract;
GE- Gastric emptying;
GI- Gastrointestinal;
h - Horas;
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;
PEG- polietilenoglicol;
PM- Peso molecular;
PNA - Peptídeo natriurético atrial;
PVC - Pressão Venosa Central;
RG- Retenção gástrica;
rpm - Rotações por minuto;
TCA - Ácido tricloroacético;
TGI- Trato gastrintestinal;
TI- Transporte intestinal;
UI- Unidades internacionais;
VP - Volume plasmático;
VS - Volume sanguíneo;

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 01- Desenho esquemático e fotografia real ilustrativa da nefrectomia parcial 5/6 ou falsa-operação. 29
- FIGURA 02- Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo da retenção gástrica (RG) e trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos, bem como do transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial 5/6 ou falsa-operação e submetidos à sobrecarga de sal e água. 31
- FIGURA 03- Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para avaliar o efeito do pré-tratamento com polietilenoglicol sobre a retenção gástrica de líquido em ratos sob nefrectomia parcial 5/6 e submetidos à dieta salina e dieta padrão. 35
- FIGURA 04- Retenção fracional da refeição teste determinada 10min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle ou experimental. 43
- FIGURA 05- Retenção fracional da refeição teste determinada 20min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle ou experimental. 45
- FIGURA 06- Retenção fracional da refeição teste determinada 30min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle ou experimental. 47
- FIGURA 07- Curva de esvaziamento gástrico dos animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6, determinada ao longo de 30min pós-prandiais, seja para o grupo controle ou experimental. 49
- FIGURA 08 - Retenção fracional da refeição teste pelo trato gastrintestinal (TGI) dos animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6 ou falso-operado, determinada 10min pós-prandiais, seja para o grupo controle ou experimental. 51
- FIGURA 09- Curva de correlação entre os valores da retenção gástrica da refeição teste e os valores de volume sanguíneo de ratos acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina e sob nefrectomia parcial 5/6 sob dieta padrão. 57
- FIGURA 10- Efeito da desidratação celular aguda sobre a retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrintestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6, determinada 10min pós-prandiais, seja para o grupo controle ou experimental. 60
- FIGURA 11- Transporte ileal de água dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). 62

FIGURA 12- Transporte ileal de sódio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	64
FIGURA 13- Transporte ileal de cloretos dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	66
FIGURA 14- Transporte ileal de potássio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	68
FIGURA 15- Foto de lâmina ilustrativa do rim esquerdo de um animal nefrectomizado parcialmente sob dieta salina durante 3 dias	73
TABELA 01- Parâmetros hemodinâmicos dos animais acordados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.	53
TABELA 02- Parâmetros bioquímicos dos animais acordados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.	55
TABELA 03- Parâmetros hemodinâmicos dos animais anestesiados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.	70
TABELA 04- Parâmetros bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.	72

INDICE

INTRODUÇÃO.....	14
OBJETIVOS.....	25
2.1- Objetivo Geral:.....	26
2.2 - Objetivo Específico:.....	26
2.2.1. Identificar possíveis alterações da motilidade gastrointestinal e dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos advindos da dieta salina (NaCl 1%) em ratos acordados e nefrectomizados parcialmente (5/6).	26
2.2.2. Identificar as possíveis alterações da absorção gastrointestinal e dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos advindos da dieta salina (NaCl 1%) em ratos anestesiados e nefrectomizados parcialmente (5/6).....	26
MATERIAIS & MÉTODOS	27
3.1- Procedimento cirúrgico	28
3.2 - Protocolos experimentais	30
3.3- Avaliação da motilidade gastrointestinal	32
3.3.1- Procedimentos cirúrgicos prévios aos estudos de retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI).....	32
3.3.2- Estudo da retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI).....	32
3.3.3- Efeito da desidratação aguda sobre a retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos em ratos sob nefrectomia 5/6 e falsa-operação submetidos à dieta salina (1%)	34
3.4- Estudo do transporte intestinal de água e eletrólitos.....	36
3.4.1- Procedimentos cirúrgicos	36
3.4.2- Perfusão ileal.....	36
3.5 - Registros dos parâmetros hemodinâmicos:.....	38
3.5.1- Pressão arterial (PA), pressão venosa central (PVC) e frequência cardíaca (FC)..	38
3.5.2 - Volume sanguíneo.....	38
3.6 - Determinação dos parâmetros bioquímicos plasmáticos.	39
3.7 - Avaliação histomofológica do tecido renal.....	40
3.8 - Análises estatísticas.....	40
RESULTADOS	42
4.1- Estudo da retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI) de líquido em ratos acordados nefrectomizados parcialmente ou falso-operados	42
4.1.1- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10min pós-prandiais.....	42

4.1.2- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 20min pós-prandiais.....	44
4.1.3- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 30min pós-prandiais.....	46
4.1.4- Curva de esvaziamento gástrico ao longo de 30min de monitoração dos animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10, 20 ou 30min pós-prandiais.	48
4.1.5 - Animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10 min pós-prandiais.....	50
4.2- Estudo das variações hemodinâmicas e bioquímicas plasmática de ratos acordados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente.....	52
4.2.1- Variações hemodinâmicas de animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina.	52
4.2.2 - Variações dos parâmetros bioquímicos plasmáticos de animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina.....	54
4.3- Estudo dos mecanismos relacionados ao retarde do esvaziamento gástrico em ratos acordados nefrectomizados parcialmente sob dieta salina.	56
4.3.1- Curva de correlação entre os valores da retenção da refeição teste pelo estômago e o volume sanguíneo dos animais nefrectomizados parcialmente.....	56
4.3.2 - Efeito da desidratação aguda sobre o esvaziamento gástrico (EG) e o trânsito gastrintestinal (GI) de líquidos em ratos submetidos à nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina ou padrão.	58
4.5- Estudo do transporte ileal de água e eletrólitos em ratos anestesiados nefrectomizados parcialmente ou falso-operados, seja sob dieta salina ou padrão.	61
4.5.1- Estudo do transporte ileal de água em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	61
4.5.2- Estudo do transporte ileal de sódio em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	63
4.5.3- Estudo do transporte ileal de cloreto em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	65
4.5.4- Estudo do transporte ileal de potássio em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	67
4.6 - Variações dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	69
4.6.1 - Variações dos parâmetros hemodinâmicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).	69

4.6.2 - Variações dos parâmetros bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).....	71
4.7- Avaliação histomorfológica do tecido renal	73
DISCUSSÃO	75
CONCLUSÕES	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
APÊNDICES	102

INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

A despeito da visão prevalente nos livros textos, de que a homeostase do volume sanguíneo seja garantida pela interação funcional exclusiva dos sistemas cardiovascular e renal (GUYTON *et al.*, 2002); nos últimos anos tem se acumulado na literatura uma série de evidências acerca da participação do trato gastrointestinal, na regulação da volemia. Observações clínicas e experimentais indicam que o trato gastrintestinal (TGI) pode modificar tanto seu padrão absorptivo como motor, diante de variações agudas da volemia (ROLA, 1989; XAVIER-NETO, 1990; SANTOS, 1991 e 1997; GONDIM, 1998; GRAÇA, 2002). Nesta visão, ainda em esboço, o trânsito gastrointestinal poderia responder aos desequilíbrios agudos da volemia à custa de ajustes na sua permeabilidade e/ou motilidade.

Desta forma a expansão aguda da volemia, pela infusão venosa de soluções salinas, reduz a permeabilidade intestinal aos fluidos e eletrólitos, podendo o epitélio tornar-se até mesmo secretor (RICHET *et al.*, 1969; HIGGINS-JR *et al.*, 1971; HUMPHREYS *et al.*, 1971). Esse efeito secretagogo da sobrecarga volêmica seria consequente ao desequilíbrio 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).

Já a retração aguda da volemia por desidratação, redução na ingesta de sódio ou hemorragia, maximiza a absorção de fluidos e de eletrólitos pelo epitélio intestinal (VAN LIERE *et al.*, 1938). A hipovolemia, ao ativar receptores cardiovasculares, pode desencadear um reflexo neural levando à liberação, pelos nervos esplâncnicos e mesentéricos, de norepinefrina — um dos fatores pró-absorptivos mais potentes conhecidos até o momento. A desnervação mesentérica pós-ganglionar ou o bloqueio adrenérgico inibem a absorção entérica de sal e água, sugerindo ser a inervação simpática eferente uma etapa importante na resposta ao desafio volêmico (SJÖVALL *et al.*, 1984). Outra alternativa de ampliação da absorção intestinal secundária a hipovolemia, poderia se dar por via humoral, pela ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (LEVENS, 1985).

A relevância fisiológica dos efeitos de variações agudas da volemia sobre a regulação do transporte de fluidos e de eletrólitos pelo epitélio intestinal pode ser avaliada pelos resultados de Sjövall *et al.* (1986). Mudanças posturais passivas alteram a permeabilidade do epitélio intestinal humano: a ortostase maximiza a absorção entérica de sal e água em voluntários sadios enquanto na posição de Trendelenburg a absorção jejunal é minimizada, podendo o epitélio até tornar-se secretor (SJÖVALL *et al.*, 1986).

A contribuição do Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo da Faculdade de Medicina da UFC sobre este tema advêm de um conjunto de observações em animais de laboratório e humanos, indicando ser o comportamento motor do trânsito gastrointestinal (GI) modulado pelo volume efetivo. Foi mostrado inicialmente, em cães e ratos anestesiados, que a sobrecarga aguda de volume torna o estômago (CAPELO *et al.*, 1983 e GRAÇA *et al.*, 2002, respectivamente) ou a bolsa do jejuno proximal (ROLA *et al.*, 1989) de cães mais resistentes à distensão passiva. Na retração aguda da volemia, advinda de hemorragia ou doação de sangue, dar-se o contrário: as complacências gástrica e jejunal aumentavam, seja em cães, ratos ou mesmo em voluntários sadios (FREIRE, 2008) Estas observações sugerem, para as porções mais proximais do trato gastrointestinal, um papel de reservatório ajustável às demandas orgânicas por líquidos, cabendo um maior volume de líquido na hipovolemia e um menor volume na hipervolemia. Este fenômeno parece ter mediação esplâncnica e vagal, respectivamente (GRAÇA, 1997; GRAÇA *et al.*, 2002).

Foi verificado também o efeito de alterações volêmicas sobre o fluxo de líquido entre o estômago e o duodeno. Para tanto, o segmento gastroduodenal foi submetido a uma perfusão à pressão constante com solução salina mediante um sistema de vasos comunicantes. Nestas condições experimentais, as variações no fluxo gastroduodenal refletiam as alterações na resistência oferecida pelo segmento gastroduodenal ao fluxo de líquido. A hipervolemia diminuiu gradativamente o fluxo gastroduodenal, o qual permaneceu com valores inferiores aos basais até 90min após a expansão. Em outro grupo de animais, a sangria elevou o fluxo gastroduodenal, e este retorna aos valores similares aos basais após a restauração das condições volêmicas, quando da reposição do sangue (XAVIER-NETO *et al.*, 1990; SANTOS *et al.*, 1991; GRAÇA, 1997).

A seguir, estudando o efeito de variações agudas da volemia em cães anestesiados sobre a motilidade duodenal, agora registrada pela técnica de manometria gastroduodenal. A sobrecarga aguda de volume aumentou a frequência e a amplitude pressórica das contrações duodenais enquanto após a hemorragia estes índices de motilidade decaíram significativamente, sendo ampliados quando da reposição do sangue (SANTOS, 1997). Estes arranjos na motilidade duodenal assumem uma maior importância funcional ao se levar em conta a influência da motilidade (tônica e fásica) do intestino delgado sobre o comportamento motor do trânsito gastrointestinal, tanto no que se refere à regulação do esvaziamento gástrico como do trânsito GI (MEYER, 1987).

O esvaziamento gástrico de uma refeição líquida também sofre ajustes, de acordo com as condições volêmicas. Em ratos acordados, o esvaziamento do estômago é acelerado em animais submetidos a uma sangria enquanto, após sobrecarga aguda do volume sanguíneo, ocorre o contrário, observa-se um retarde no esvaziamento gástrico (SANTOS, 1997; GONDIM, 1998 e 1999), sendo esse fenômeno dependente das vias colinérgicas, adrenérgica e não-adrenérgica não colinérgica (NANC), possivelmente do tipo Noérgica e/ou Vipérgica (TAKAHASHI *et al.*, 1997).

Posteriormente, Camurça *et al.*, (2004) e Silva (2008) mostraram que a redistribuição do volume circulante, por um modelo de insuficiência cardíaca pós-infarto ou por meio fístula aorto-caval, respectivamente, promovem diminuição do esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. O retarde do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal nesses modelos experimentais, apresentava forte relação direta com os valores da pressão venosa central, sugerindo ser a situação volêmica importante fator de regulação da motilidade gastrintestinal.

Modelos de variações agudas da volemia estão bem descritos na literatura e extensivamente discutidos, dentre eles destacamos modelos de hipervolemia agudas por infusão intravenosa de salina (ROLA *et al.*, 1989; SANTOS *et al.*, 1991; GRAÇA *et al.*, 1999). Tal modelo é, entretanto discutível 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 esses vieses,

foram realizados outros modelos de hipervolemia aguda. A expansão volêmica à custa da infusão endovenosa de solução de Ringer-lactato, ou de uma suspensão de hemácias em Ringer-lactato também foi efetiva em inibir a complacência gástrica (GRAÇA, 2002).

Outra técnica de hipervolemia endógena é a nefrectomia bilateral é frequentemente um modelo utilizado na indução da insuficiência renal aguda. Contudo este modelo tem seu uso limitado, pois os animais normalmente não sobrevivem além do segundo dia pós nefrectomia. Os níveis elevados de uréia e creatinina no plasma confirmam o ambiente azotêmico criado pela perda de toda a massa renal. Ainda observa-se a elevação na osmolaridade sanguínea, decorrente do acúmulo de uréia circulante no sangue não se prestando aos estudos que necessitem de avaliações sub-agudas ou crônicas (SILVA *et al.*, 2002).

REPERCUSSÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL SOBRE O TRATO GASTRINTESTINAL

I. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL

A insuficiência renal aguda (IRA) é um problema grave de saúde pública. Falta de uniformidade na definição da IRA tem dificultado comparações e avaliação da epidemiologia ao longo do tempo (HOSTER, 2008). Estudos recentes nos Estados Unidos da América (EUA) e Espanha têm mostrado incidências em média de 23,8 casos por mil habitantes, com um aumento de 11% ao ano entre 1992 a 2001, e aumento de 61 para 288 por 100 mil habitantes entre 1988 a 2002. Mais recentemente, houve uma alta incidência de 1811 casos de IRA por milhão de habitantes durante o ano de 2003 (CERDÁ *et al.*, 2008) nos EUA. Segundo Palevsky, 2006 número real de casos de IRA nos estados unidos é de 2 a 3 milhões de pacientes por ano.

No Brasil, Cerdá *et al.*, 2008 relataram a incidência de 7,9 casos de IRA por 1000 internações. A incidência da IRA e a mortalidade associada são inferiores na população em geral e maior em pacientes criticamente enfermos internados na Unidade de Terapia Intensiva e tem aumentado nas últimas décadas. Isto provavelmente está relacionado ao aumento da

incidência de septicemia relacionada às internações hospitalares assim como a presença de fatores de risco para IRA incluindo a doença renal crônica (DRC), diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca congestiva (PISONI *et al.*, 2008).

II. ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS NA INSUFICIÊNCIA RENAL

Com a melhoria da sobrevida dos pacientes com insuficiência renal após a instituição da terapia por hemodiálise, ficaram cada vez mais evidentes as ocorrências de distúrbios gastrintestinais nestes pacientes (KANG, 1993), manifestados seja na forma de alterações de secreção gástrica, da permeabilidade intestinal ou da motilidade gastrintestinal.

II. I. SECREÇÃO

Alterações nas secreções digestivas são achados comuns em indivíduos com insuficiência renal. Os valores de secreção ácida na câmara gástrica variam extensamente, havendo relatos desde hipocloridria até hipercloridria. Indivíduos urêmicos sob hemodiálise foram analisados quanto a capacidade de produzir secreções gástricas basais ou estimuladas, ficando evidente resposta secretória normal (GOLD *et al.*, 1980), ou do tipo hipoclorídrica, ao ponto de alguns pacientes manifestarem ausência total de secreção gástrica (GOLD *et al.*, 1980; PAIMELA *et al.*, 1985; KANG *et al.*, 1988) ou, ainda, por outro lado, hiperclorídrica (DOHERTY *et al.*, 1977; GOLD *et al.*, 1980).

Alguns estudiosos concordam que a mudança no nível de acidez gástrica deriva do estado urêmico apresentado pelos pacientes que sofrem de insuficiência renal crônica. Entretanto, outros apontam a diálise ou o transplante renal como sendo o fator responsável pelas alterações secretórias observadas. Em seus estudos, GOLDSTEIN *et al.* (1967) afirmaram que a secreção ácida do estômago era substancialmente influenciada pela diálise *per se*. Os resultados de Wee *et al.* (1990), avaliando pacientes urêmicos sob diálise, mostraram redução nos picos de secreção e nas secreções ácidas basais. Já Mcconnell *et al.* (1975), verificaram que indivíduos urêmicos com prejuízo na capacidade de secretar ácido quando submetidos regularmente a hemodiálise podem reapresentar hipersecreção gástrica. Doherty *et al.* (1978) observaram que pacientes urêmicos sob diálise apresentavam

hipersecreção, mas quando submetidos ao transplante renal tendiam a apresentar redução na secreção gástrica. Já Musola *et al.* (1984), estudando pacientes transplantados renais encontraram aumento na secreção ácida gástrica, com evidências de úlcera péptica nos mesmos. Apesar de tais resultados divergentes, Paimela *et al.* (1985) não encontraram nenhuma diferença significativa na capacidade de secreção ácida gástrica em três grupos de pacientes transplantados renais estudados sob situações diversas - restrição da dieta, tratamento dialítico ou com órgão transplantado funcional.

A hipergastrinemia é um achado comum em pacientes urêmicos. Muto *et al.* (1985) notificaram a ocorrência de hipergastrinemia em pacientes com insuficiência renal crônica, mas não estabeleceram se tal fenômeno se devia à reduzida remoção da gastrina pelos rins ou ao aumento na produção de gastrina pelo prejuízo no mecanismo de retroalimentação negativa da secreção ácida como consequência da disfunção ou redução na sensibilidade da célula parietal à gastrina, devido à gastrite atrófica. Gold *et al.* (1980) e Kang *et al.* (1988) vão além e afirmam categoricamente que a hipocloridria presente em pacientes urêmicos é o indutor da hipergastrinemia. Foi observado, ainda, na mucosa gástrica de pacientes urêmicos, aumento na densidade das células-G, o que pode explicar a elevação nos níveis séricos de gastrina (CARLEI *et al.*, 1984). Gold *et al.* (1980) constataram que a baixa secreção ácida concomitante aos níveis elevados de gastrina eram encontrados predominantemente em pacientes do sexo masculino, com idade avançada e alta propensão para sofrer hemorragia gastrointestinal. Estudos realizados por Hallgren *et al.* (1978) indicam ainda redução nas taxas de filtração glomerular em indivíduos urêmicos manifestando hipergastrinemia e acabam por revelar a importância funcional dos néfrons renais na regulação da gastrina circulante. El Ghonaimy (1985) vai mais além e sugere haver uma forte correlação linear entre os níveis séricos de gastrina e os de creatinina em pacientes mantidos em terapia conservativa ou no período pré-dialítico naqueles indivíduos submetidos à diálise.

Estudo realizado por Posner (1983) afirma que pacientes sob hemodiálise crônica quando avaliados endoscopicamente por causa de uma hemorragia gastrointestinal superior apresentam comumente inflamação na mucosa, apesar de a mortalidade por hemorragia gastrointestinal em pacientes sob hemodiálise crônica não ser mais elevada do que aquela da população em geral. Alguns autores crêem que as variações nos níveis de gastrina sérica e de secreção gástrica possam estar envolvidas com as mudanças morfológicas do trato

gastrintestinal, pois são frequentes os achados de sinais inflamatórios na mucosa gastrintestinal como eritema, petéquia e erosões (KANG *et al.*, 1988), tanto no corpo como no antro do estômago em pacientes urêmicos. Margolis *et al.* (1978) verificaram alta incidência de inflamação na mucosa gastrintestinal em pacientes com insuficiência renal crônica mantidos em hemodiálise. Eles ainda foram capazes de verificar, mediante radiografia, a existência de edema na mucosa gástrica (12%) e duodenal (42%) ou, ainda, quando analisados endoscopicamente, esofagite (13%), gastrite (22%) e duodenite (60%). Já através da microscopia, eles identificaram maior acometimento por gastrite (46%) que por duodenite (43%), apesar de não haver nenhum sinal de úlcera péptica. Franzin *et al.* (1982) sugerem que a úlcera péptica possa derivar da hipergastrinemia, por sua vez responsável pelo desencadeamento da hipersecreção gástrica a qual lesa a mucosa gastroduodenal, produzindo erosões ou úlceras gástricas e duodenais. Para Goldstein *et al.* (1967) o próprio procedimento da diálise parece favorecer o aparecimento de úlcera péptica. Entretanto, Kang *et al.* (1988) apontam que a prevalência de úlcera péptica nos doentes renais não seja tão grande quanto aquela observada na população em geral, pois apenas 2% dos seus pacientes urêmicos sob hemodiálise apresentaram úlcera péptica. Já em estudos com animais de laboratório, Gabbert *et al.* (1981) não encontraram nenhuma evidência relevante de processos patológicos, tais como erosões e ulceração na mucosa gastrintestinal ou de colite pseudomembranosa em ratos sob insuficiência renal crônica grave.

II. II. TRANSPORTE INTESTINAL

A insuficiência renal crônica também altera a permeabilidade da mucosa intestinal. Magnusson *et al.* (1992) verificaram que a permeabilidade intestinal ao polietileno-glicol estaria aumentada em ratos urêmicos quando mantidos sob uma dieta com alto teor protéico. Segundo Martin *et al.* (1986) e Sandle *et al.* (1986) há 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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, tal como observado por Kaji *et al.* (1987) no intestino de pacientes com insuficiência renal crônica. Enquanto isso, Hene *et al.* (1985) observaram atividade dobrada da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ em ratos sob insuficiência renal crônica, e que segundo Agarwal *et al.* (1994) seria necessário para prevenir ou amenizar o surgimento da hipercalemia. Aviv *et al.* (1982), também observaram alterações no transporte de sódio e potássio através do intestino delgado de ratos com insuficiência renal aguda induzida pela nefrectomia bilateral, manifestas

pelo aumento na atividade da enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ nos segmentos duodenal, jejunal e ileal em 26%, 33% e 37%, respectivamente. Tais achados devem ser investigados mais a fundo com relação à alteração da bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ sobre o transporte de fluidos e eletrólitos pelo intestino.

Ademais, a hipervolemia aguda também altera a permeabilidade intestinal a fluidos e eletrólitos. Richet (1969) verificou redução na secreção de sódio através do jejuno, em ratos sob hipervolemia induzida pela infusão endovenosa de fluido similar ao que ocorre no túbulo convoluto proximal. DiBona (1974), num estudo morfológico, realizado mediante microscopia eletrônica, verificou do mesmo modo a mudança no padrão da permeabilidade intestinal, de reabsorção para secreção jejunal em coelhos hipervolêmicos, sugerindo que isso pudesse decorrer de alargamento nos espaços intercelulares, provavelmente devido ao aumento na pressão venosa ao ponto dessa exercer força hidrostática suficiente na serosa do epitélio o suficiente para forçar os fluidos através dos espaços entre as células.

II. III. MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Outro aspecto das repercussões gastrintestinais da insuficiência renal ficou evidente com a descrição clínica de distúrbios da motilidade gastrintestinal nesses pacientes. Apesar disso, os mecanismos fisiopatológicos relacionados aos distúrbios de motilidade gastrintestinal ainda não estão completamente estabelecidos.

Um aspecto particularmente controverso é o estudo do esvaziamento gástrico. Alguns pesquisadores relataram que pacientes mantidos em diálise apresentam taxas normais de esvaziamento gástrico de refeições sólida e líquida (WRIGHT *et al.*, 1984; SOFFER *et al.*, 1987) ao passo que outros descreveram retardo do esvaziamento gástrico (MCNAMEE *et al.*, 1985; KAO *et al.*, 1996) ou ainda taxas normais de esvaziamento gástrico de sólido, com aceleração no esvaziamento de líquido (DUMITRASCU *et al.*, 1975). Além disso, a presença do dialisato peritoneal *per se* pode retardar o esvaziamento de uma refeição sólida (BROWN-CARTWRIGHT *et al.*, 1988). Estudos realizados por Lin *et al.* (1997) mostraram alterações na atividade mioelétrica gástrica expressas pela redução na frequência de ondas lentas do estômago de pacientes com insuficiência renal crônica. Uma possível explicação

para os resultados conflitantes destes relatos talvez se deva ao fato deles incluírem pacientes com diferenças importantes quanto à idade, sexo, intervalo de tempo desde a insuficiência renal, vigência ou não de diálise e presença ou não de neuropatia visceral autonômica.

Mesmo do ponto de vista experimental, este assunto não está ainda totalmente estabelecido. Raybould *et al.* (1994) observaram redução na frequência de contrações antrais em ratos sob uremia crônica, havendo maior retenção gástrica de sólido, embora com taxas normais de esvaziamento gástrico de líquido. Até onde sabemos, o primeiro relato discutindo os efeitos da perda aguda da função renal sobre a motilidade gastrointestinal foi descrito por Belangero *et al.* (1998). Na ocasião, os autores avaliaram a repercussão da nefrectomia bilateral sobre a retenção gástrica fracional de diferentes refeições líquidas - seja salina, bicarbonato de sódio, solução de glicose ou refeição comercial (Nefrodiet[®]) e mostraram que os ratos sob nefrectomia bilateral exibiam valores de retenção gástrica significativamente maior quando comparados com os de animais falso-operados.

Nos últimos anos vem sendo realizado em nosso laboratório estudos experimentais seriados os quais mostraram que o esvaziamento gástrico de líquido foi inibido após a expansão de volume sanguíneo, enquanto que a retração do volume sanguíneo acelerou o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Esses resultados indicam, pois, que as alterações no volume sanguíneo são capazes de influenciar no comportamento do esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Como a motilidade gastrointestinal encontra-se alterada em animais sob insuficiência renal, particularmente quando esta fora induzida pela nefrectomia bilateral, como visto no estudo de Belangero *et al.* (1998), foi pensado na possibilidade de a hipervolemia - mecanismo acionado pela nefrectomia bilateral - ser a responsável pelas alterações no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal.

Em trabalhos posteriores, Silva *et al.* (2002) apontaram uma relação importante entre a pressão venosa central e o retarde do esvaziamento gástrico de líquidos em ratos que sofreram nefrectomia bilateral. Neste estudo, a nefrectomia bilateral ocasionou um retardo no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal, enquanto que a nefrectomia unilateral não foi capaz de alterá-los. A uremia, secundária a infusão endovenosa de uréia e creatinina

em ratos com rins funcionalmente ativos, de certa monta a atingir níveis similares ao da nefrectomia bilateral, não se acompanhavam de retarde no EG e no trânsito GI de líquidos.

Doravante é nossa pretensão, utilizando um modelo de alterações crônicas da volemia, mediante a sobrecarga de cloreto de sódio na dieta de ratos submetidos previamente à nefrectomia 5/6, e avaliar o efeito desta hipervolemia crônica sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquidos em ratos acordados bem com estudar o transporte intestinal de água e eletrólitos em animais anestesiados.

OBJETIVOS

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral:

Avaliar o efeito da hipervolemia crônica sobre a motilidade gastrointestinal e transporte intestinal de água e eletrólito em ratos sob nefrectomia parcial.

2.2- Objetivo Específico:

2.2.1. Identificar possíveis alterações da motilidade gastrointestinal e dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos advindos da dieta salina (NaCl 1%) em ratos acordados e nefrectomizados parcialmente (5/6).

- a. Determinar a curva de retenção gástrica (RG) e o trânsito gastrointestinal (GI) de líquido.
- b. Determinar as possíveis alterações bioquímicas plasmáticas (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ur e Cr) e hemodinâmicas (Pressão Arterial, Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Volume Sanguíneo).

2.2.2. Identificar as possíveis alterações da absorção gastrointestinal e dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos advindos da dieta salina (NaCl 1%) em ratos anestesiados e nefrectomizados parcialmente (5/6).

- a. Avaliar a taxa de absorção/secreção ileal de Sódio, Cloro, Potássio e Água.
- b. Determinar as possíveis alterações bioquímicas plasmáticas (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ur e Cr) e hemodinâmicas (Pressão Arterial, Pressão Venosa Central, Frequência Cardíaca e Volume Sanguíneo).

MATERIAIS & MÉTODOS

3- MATERIAIS & MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho, foram utilizados 138 ratos Wistar, macho, pesando entre 180 e 220g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal do Ceará e mantidos no Biotério Setorial da Faculdade de Medicina de Sobral - UFC nas dependências do Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Sobral. Todos os experimentos, aqui descritos, seguiram as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, o COBEA.

3.1- Procedimento cirúrgico.

Os animais foram mantidos em jejum, com livre acesso a água por um período de 16h, quando foram, então, anestesiados com Xilasina (virbaxil® 2%, Virbac, 20mg/Kg, IM) e Ketamina (Sedomin®, Konig do Brasil, 25mg/Kg, IM). Para proceder a nefrectomia parcial, adaptamos uma técnica desenvolvida por Amann *et al.* (1993). Inicialmente os animais foram submetidos à lombotomia lateral esquerda, quando procedeu-se a nefrectomia do 1/3 superior e inferior do rim esquerdo. Para isso, o pêlo dos animais foi raspado 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 glândula supra-renal, e os dois pólos, superior e inferior do rim esquerdo foram removidos mediante incisão com bisturi. O sangramento foi interrompido usando um hemostático absorvível (Surgicel®, Ethicon), e a ferida cirúrgica fechada cuidadosamente por meio de sutura em dois planos com fio de nylon 4.0 (Ethicon®).

Decorridos 7 dias, os animais foram novamente anestesiados com Xilasina (virbaxil® 2%, Virbac, 20mg/Kg, IM) e Ketamina (Sedomin®, Konig do Brasil, 25mg/Kg, IM), e então submetidos a lombotomia lateral direita. O rim direito foi desencapsulado, o hilo renal foi ligado, sendo o rim D removido e a ferida cirúrgica fechada cuidadosamente por meio de sutura em dois planos com fio de nylon 4.0. O resultado final das duas cirurgias foi uma nefrectomia parcial (5/6).

Para todo grupo experimental, construímos um grupo de animais controle falso-operado submetidos à mesma laparotomia e manipulação do pedículo renal, exceto pela subtração da víscera (Figura 1 e 2).

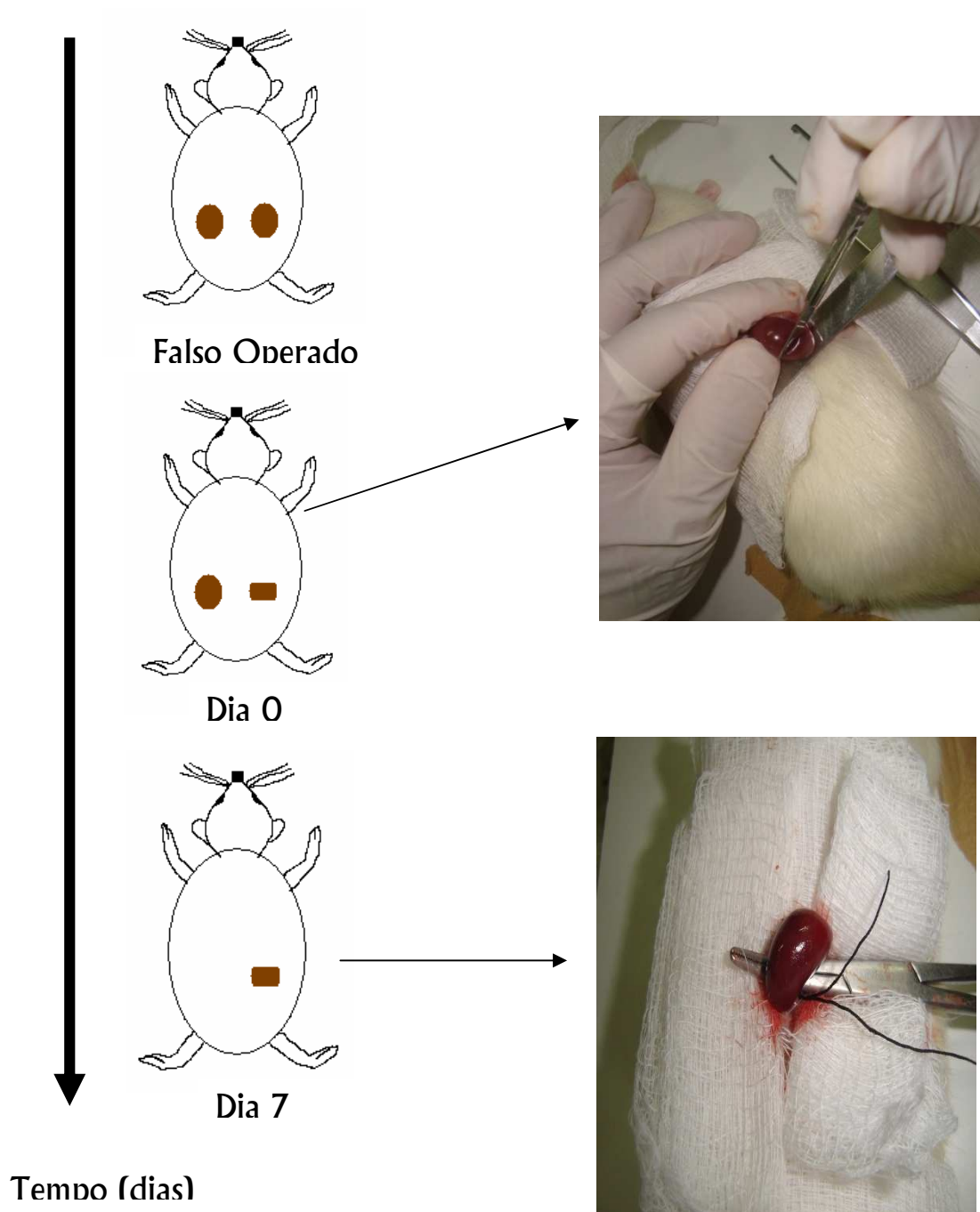


FIGURA 01- Desenho esquemático e fotografia real ilustrativa da nefrectomia parcial 5/6 ou falsa-opsção.

3.2- Protocolos experimentais.

Logo após o procedimento cirúrgico, os animais foram alocados aleatoriamente em um dos quatro grupos experimentais seguintes:

I- Grupo nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina 1%

Um grupo de animais sob nefrectomia parcial 5/6 foi submetido à dieta com ração comercial (Biobase®, Bio-tec) e salina 1% (solução de cloreto de sódio na proporção de 1g/100ml de água) *ad libitum* ao longo de três dias consecutivos (Figura 2).

II- Grupo nefrectomia parcial 5/6 sob dieta padrão

Um grupo de animais sob nefrectomia parcial 5/6 foi submetido à dieta com ração comercial (Biobase®, Bio-tec) e água *ad libitum* ao longo de três dias consecutivos (figura 2).

III- Grupo falso-operado sob dieta salina 1%

Um grupo de animais sob nefrectomia parcial 5/6 foi submetido à dieta com ração comercial (Biobase®, Bio-tec) e salina 1% (solução de cloreto de sódio na proporção de 1g/100ml de água) *ad libitum* ao longo de três dias consecutivos (Figura 2).

IV- Grupo falso-operado sob dieta padrão

Um grupo de animais falso-operados foi submetido à dieta com ração comercial (Biobase®, Bio-tec) e água *ad libitum* ao longo de três dias consecutivos (figura 2).

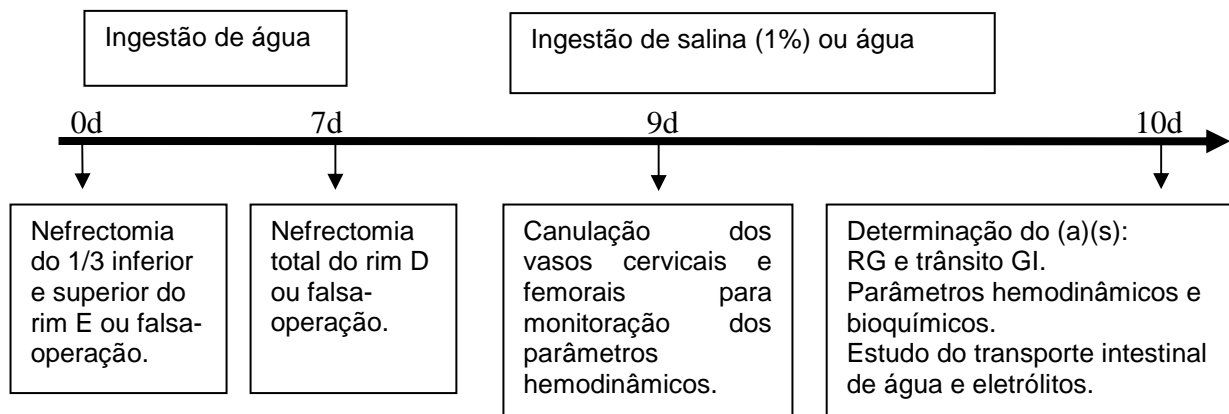


FIGURA 02- Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para o estudo da retenção gástrica (RG) e trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos, bem como do transporte intestinal de água e eletrólitos em ratos sob nefrectomia parcial 5/6 ou falsa-operação e submetidos à sobrecarga de sal e água.

3.3- Avaliação da motilidade gastrointestinal.

3.3.1- Procedimentos cirúrgicos prévios aos estudos de retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI).

No dia anterior aos experimentos, os animais foram anestesiados com Xilasina (virbaxil® 2%, Virbac, 20mg/Kg, IM) e Ketamina (Sedomin®, Konig do Brasil, 25mg/Kg, IM), para assegurar o acesso à artéria femoral direita e a veia jugular direita, pela cateterização destas utilizando cânulas de polietileno (PE 10 e 50, respectivamente). As extremidades livres dos catéteres, plenos de salina heparinizada (500 UI/ml), foram conduzidas por via subcutânea para a região cervical onde, após transfixarem a pele, foram ali fixados por meio de ligadura com fios cirúrgicos (Nylon 4.0). Após a cirurgia, os ratos foram mantidos por 24h isolados em gaiolas individuais, em jejum, mas tiveram livre acesso à água ou solução salina (1%) até duas horas antes dos experimentos.

A artéria femoral D foi destinada à monitoração da Pressão Arterial (PA) enquanto a veia femoral D foi utilizada para infusão de Azul de Evans. Já a veia jugular D prestou-se à determinação da pressão venosa central (PVC).

3.3.2- Estudo da retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI).

Para a avaliação da taxa de esvaziamento gástrico e do trânsito gastrointestinal, foi utilizada a técnica de retenção fracional de um corante, não absorvível ou secretado pelo trato gastrointestinal, originalmente descrita por Reynell *et al.* (1956), e largamente utilizada por nosso laboratório (GONDIM *et al.*, 1998; SANTOS *et al.*, 1991; GRAÇA *et al.*, 2002, PALHETA JUNIOR, 2006; SILVA, 2008).

Os animais, alocados aleatoriamente em um dos diferentes subgrupos experimentais, receberam, mediante gavagem, 1,5ml de uma refeição teste contendo vermelho fenol (0,5mg/ml) em solução de glicose a 5%. Decorridos 10, 20 ou 30min, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e, então, submetidos à laparotomia mediana com exposição das vísceras abdominais. Foram realizadas ligações obstrutivas ao nível do

piloro, cárdia e íleo terminal, nesta ordem. Feito isso, foi realizada uma toracocentese para coleta de sangue intracardíaca, visando posteriores análises bioquímicas e/ou volêmicas.

Após a coleta de sangue, o estômago e o intestino delgado foram, então, delicadamente removidos, sendo o último estendido sobre uma prancha para a determinação de sua extensão (em cm), o qual foi dividindo em três segmentos consecutivos: proximal (40%), medial (30%) e distal (30%). O estômago e cada segmento do intestino delgado foi colocado em um cilindro graduado contendo 100ml de NaOH a 0,1N, para medição de seu volume. A seguir, as porções do trato gastrointestinal foram fragmentadas em pedaços pequenos e homogeneizadas por 30 segundos utilizando um mixer elétrico (sector®), sendo, então, mantidas em repouso por 20min à temperatura ambiente. Posteriormente foram retirados 10ml do sobrenadante para centrifugação à 2800rpm durante 10min. As proteínas presentes em 5ml do homogeneizado foram precipitadas com 0,5ml de ácido tricloroacético (20%) e posteriormente, centrifugadas por 20min a 2800rpm. Finalmente, 3ml do sobrenadante foram adicionados a 4ml de NaOH a 0,5N para determinação, por espectrofotometria (560nm), da absorbância (ABS).

A retenção % de vermelho-fenol em cada segmento foi calculada pela equação:

$$\text{Retenção no segmento } x = \frac{\text{Quantidade vermelho fenol recuperada no segmento}}{\text{Total de vermelho fenol recuperado em todos os segmentos}} \times 100$$

3.3.3- Efeito da desidratação aguda sobre a retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos em ratos sob nefrectomia 5/6 e falsa-operação submetidos à dieta salina (1%).

Em um grupo separado de animais, foi avaliado o efeito da desidratação sobre a eventual inibição da motilidade gastrointestinal em animais sob nefrectomia parcial 5/6 e submetidos à dieta salina ou padrão. Decorridos 3 dias da nefrectomia parcial e com os animais sob jejum de 24 horas, procedemos a monitoração dos parâmetros hemodinâmicos durante 30min (pré-desidratação). A seguir, foi administrado por via subcutânea 2,5ml da solução de Polietilenoglicol PM 20.000 (30%) de cada lado do dorso do animal, Segundo Palheta Junior (2006). Posteriormente, e sob jejum hídrico de 4 horas, foram determinados os parâmetros hemodinâmicos durante 30min. A seguir os animais receberam injeção endovenosa 0,2ml de Azul de Evens (40mg%), para posterior determinação do volume sanguíneo por espectrofotometria (620nm) segundo técnica descrita por Palheta Junior (2006) (Figura 3).

Posteriormente, para estudo da motilidade gastrointestinal, os animais receberam, mediante gavagem, 1,5ml da refeição teste contendo vermelho fenol (0,5mg/ml) em solução de glicose a 5%. Decorridos 10min os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, e então o trato gastrointestinal foi removido e processado para a determinação da retenção fracional de corante no estômago e o intestino delgado proximal, medial e distal, conforme descrito anteriormente. Feito isso, foi realizada uma toracocentese para coleta de sangue intracardíaca para posteriores análises bioquímicas e volêmicas (Figura 3).

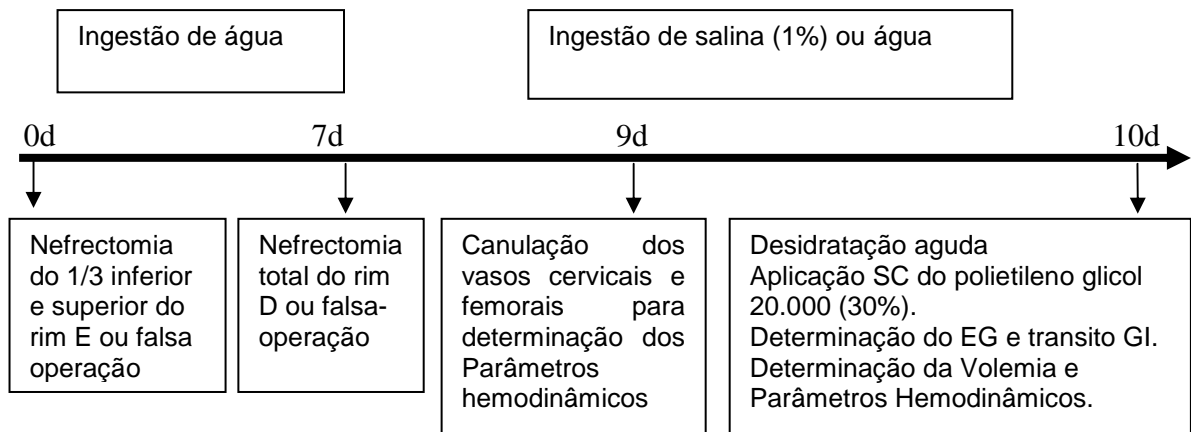


FIGURA 03- Delineamento dos protocolos experimentais utilizados para avaliar o efeito do pré-tratamento com polietilenoglicol sobre a retenção gástrica de líquido em ratos sob nefrectomia parcial 5/6 e submetidos à dieta salina e dieta padrão.

3.4- Estudo do transporte intestinal de água e eletrólitos.

3.4.1- Procedimentos cirúrgicos.

Após jejum de 24 horas, com livre acesso à água, os animais nefrectomizados parcialmente e falso-operados foram anestesiados com Uretana (1,2mg /100g IP). A seguir, tiveram os vasos femorais direitos e a veia jugular D canulados, para tanto utilizamos cânulas de polietileno (PE 10 e 50, respectivamente) plenas de solução salina 0,9% heparinizada (500UI/ml).

Foi realizada laparotomia mediana de aproximadamente 2cm para visualização das vísceras abdominais. Após o isolamento do segmento terminal do íleo (30cm), cânulas de polivinil (0,3cm OD/ 0,2cm OI) foram introduzidas em suas extremidades proximal e distal, mediante criação cirúrgica de fístulas. As fístulas foram ocluídas por meio de ligadura obstrutiva com fios cirúrgicos (seda 3.0) e as cânulas ali fixadas mediante ligaduras da alça, formando deste modo, entre as cânulas e o segmento ileal isolado, o circuito a ser perfundido. Após implante das cânulas, as alças foram reintroduzidas na cavidade abdominal.

3.4.2- Perfusão ileal.

Após a cirurgia, foi iniciada a perfusão do seguimento ileal mediante conexão da cânula proximal a uma bomba do tipo peristáltica (Bomba Dosadora Peristáltica, Milan®). Para a perfusão utilizamos solução modificada de *Ringer* (NaCl 6,5g/L; Glicose 2,0g/L; KCl 0,14g/L; CaCl₂ 0,12g/L; NaHCO₃ 0,2g/L; NaH₂PO₄ 0,01g/L e, fenolsulfaleína 50mg/ml, como marcador não absorvível). O líquido perfusor foi mantido aquecido em banho-maria a 37°C por um sistema de serpentina sendo infundido a uma velocidade constante de 0,14ml/min. Todos os animais de um dos protocolos experimentais, a saber: **Grupo Nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina, Grupo Nefrectomia parcial 5/6 e dieta padrão, Grupo falso-operado sob dieta salina, Grupo falso-operado sob dieta padrão** foram submetidos à avaliação do transporte ileal de água e eletrólitos (Figura 2).

Após conexão das cânulas ao sistema de perfusão, e estabilização da preparação por 30min, o perfusato ileal foi coletado em tubos de ensaio a cada 20min, durante 60min (03 amostras). O volume de cada amostra de perfusato foi determinado em ml, e ao final dos experimentos, os animais foram sacrificados e o segmento ileal perfundido retirado, sendo imediatamente pesado (peso úmido). Novas medições de peso desses segmentos foram realizadas após os mesmos serem mantidos por 48hs em estufa sob 90°C para desidratação (peso seco), de modo a permitir a correção dos parâmetros funcionais pela massa do seguimento perfundido.

Alíquotas da solução perfusora foram obtidas no início e no final de cada um dos experimentos, a fim de determinar os parâmetros controle. As concentrações de sódio, potássio e cloreto (mmol/L) e fenolftaleína (ABS) nos diferentes períodos (20, 40 e 60min) da perfusão, bem como as concentrações das amostras controle coletas do perfusato foram determinadas.

A concentração de fenolftaleína foi determinada mediante espectrofotometria (espectrofotômetro modelo Bromate 3, Thermo Scientific), seguindo o método descrito por Schedl and Clifton (1961). As concentrações de sódio e potássio foram medidas por fotometria de chama (FC-180 CELM®-Brasil), já o método de colorimetria foi empregue para determinação da concentração de cloretos (Labtest Bio. Diagnósticos; Belo Horizonte, MG, Brasil) de acordo com as instruções do fabricante.

As diferenças entre os valores das concentrações de Na^+ , K^+ e Cl^- foram utilizadas para calcular a taxa de transporte ileal de eletrólitos. Já as diferenças entre as concentrações de fenolftaleína foram empregues para avaliar a taxa de secreção/absorção de água pelo segmento perfundido. Os parâmetros, seja a secreção ou absorção dos eletrólitos ou da água, foram corrigidos pelo tempo e pela massa do segmento Ileal perfundido, de acordo com o descrito por Lima (2002). Os cálculos das taxas do transporte intestinal de água e eletrólitos foram feitos com o auxílio do programa Microsoft Excel 4.0 (Microsoft Corporation, Cupertino, CA, USA).

3.5- Registros dos parâmetros hemodinâmicos.

3.5.1- Pressão arterial (PA), pressão venosa central (PVC) e frequência cardíaca (FC).

Por ocasião dos experimentos, as cânulas previamente inseridas nos vasos cervicais ou femorais foram acopladas 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 artéria femoral e da jugular direita a transdutores de pressão (MLT 1050 e MLT 0380, ADInstruments, respectivamente) para a monitoração contínua da pressão arterial (PA, em mmHg) e da pressão venosa central (PVC, em cmH₂O), respectivamente. Já o registro da frequência cardíaca (FC, em bpm) foi obtido a partir dos intervalos RR mediante registro do eletrocardiograma (ECG) em derivação periférica (DII) por meio de um bioamplificador (ML 132 Bio Amp, ADInstruments), para tanto implantamos eletrodos na musculatura dorsal e foi ligado ao sistema de aquisição de sinais biológicos para o registro contínuo do eletrocardiograma.

Decorridos 30min, para acomodação do animal ao ambiente, monitoramos continuamente os parâmetros hemodinâmicos de todos os animais por um período mínimo de 30min, a seguir foi procedida a gavagem dos animais com a refeição teste nos estudos de esvaziamento gástrico e transito gastrintestinal ou a conexão das cânulas a bomba perfusora nos estudos do transporte intestinal de água e eletrólitos, conforme descrito anteriormente.

3.5.2- Volume sanguíneo.

A determinação do volume sanguíneo foi feita pela técnica da hemodiluição do corante segundo a técnica descrita por Fick ainda no século XIX. Para isso, os animais receberam injeção intravenosa (0,2ml) de solução de Azul de Evans (40mg%) via veia jugular direita. Por ocasião do sacrificio dos animais, o sangue foi coletado por meio de punção cardíaca e centrifugado a 2800 rpm durante 20min, sendo, a concentração de Azul de Evans determinada então por espectrofotometria (620nm). O volume sanguíneo foi calculado a partir dos valores de hematócrito e do volume plasmático, determinados respectivamente, após a centrifugação do sangue em microtúbulos capilares e determinação dos valores das

concentrações de Azul de Evans no plasma dos animais. Para calcular o volume sanguíneo foi utilizada a seguinte equação onde, VP representa o volume plasmático e Ht representa o hematócrito.

$$\text{Volume Sanguíneo (ml/100g)} = VP + VP \cdot \frac{Ht}{100 - Ht} \times \frac{100}{\text{peso (g)}}$$

Onde:

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

3.6- Determinação dos parâmetros bioquímicos plasmáticos.

Após o sacrifício dos animais, o sangue foi colhido por punção cardíaca, a seguir as alíquotas de sangue foram submetidas à centrifugação a 2800rpm durante 10min, para obtenção de plasma com posterior determinação das concentrações plasmáticas de uréia, creatinina, sódio, potássio e cloreto.

Testes colorimétricos padrões (Labtest® Labtest Diagnóstica S.A.) foram utilizados para determinar os valores de uréia (mg/dl), creatinina (mg/dl) e cloretos (mEq/l). Já as concentrações de Na⁺ (mEq/l) e K⁺ (mEq/l) plasmáticos por meio de fotometria de chama (Fotômetro de Chama FC-180 CELM®).

3.7- Avaliação histomofológica do tecido renal.

Após o sacrifício dos animais, os tecidos renais remanescentes dos rins esquerdo dos animais sob nefrectomia parcial e dos animais falso-operados sob dieta padrão ou salina, foram extirpados e a seguir fixados em formal a 10% durante 24h. E posteriormente sofreram rotina histológica para preparação de lâminas coradas em hematoxilina/eosina. A avaliação da integridade do tecido renal foi feita por meio da microscopia ótica. A avaliação do dano renal se deu pela atribuição arbitrária, por um patologista experiente e de forma cego, de escores de 0 a 3 a cada um dos seguintes parâmetros: esclerose glomerular, infiltrado linfocitário intersticial, fibrose intersticial e atrofia tubular segundo a descrição de Fleck *et al.* (2006).

3.8- Análises estatísticas.

Os dados relativos à motilidade (retenção gástrica e trânsito gastrintestinal), transporte ileal (taxa de secreção/absorção de água e eletrólitos), parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central e volume sanguíneo) e bioquímicos plasmáticos (Uréia, Creatinina, Na⁺, K⁺ e Cl⁻) obtidos para cada um dos grupos estudados foram agrupados na forma de média \pm E.P.M. Utilizamos a ANOVA seguida do Teste de Friedman para avaliar diferenças estatísticas entre os grupos e diferentes protocolos experimentais. Valores de $p < 0,05$ foram tidos como significativos.

RESULTADOS

4- RESULTADOS

4.1- Estudo da retenção gástrica (RG) e do trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos acordados nefrectomizados parcialmente ou falso-operados.

4.1.1- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10min pós-prandiais.

A figura 04 resume os resultados da retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrintestinal dos animais nefrectomizados parcialmente sacrificados 10min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Quando comparamos os valores de retenção gástrica obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais sob dieta padrão, observamos aumento da retenção gástrica neste grupo ($53,62 \pm 2,26\%$ vs $41,28 \pm 1,32\%$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, não observamos diferenças significativas nos valores de retenção da refeição nos segmentos do intestino delgado, quer na sua porção proximal ($29,99 \pm 4,07\%$ vs $28,45 \pm 2,88\%$), medial ($22,36 \pm 4,19\%$ vs $14,31 \pm 2,60\%$) ou distal ($6,47 \pm 1,29\%$ vs $3,57 \pm 1,29\%$), isto para o grupo de animais nefrectomizados sob dieta padrão e salina, respectivamente.

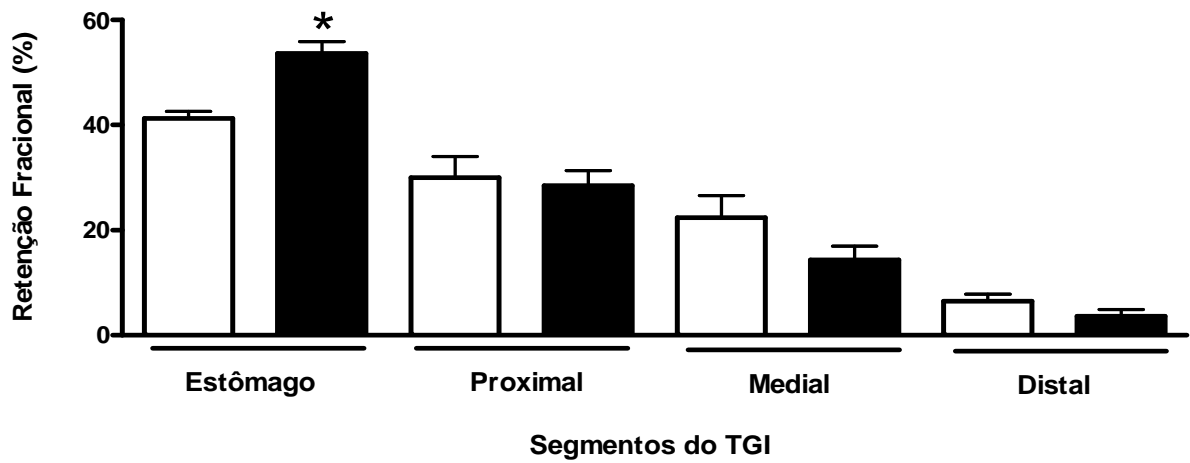


FIGURA 04- Retenção fracional da refeição teste determinada 10min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle (dieta padrão; N=05, □) ou experimental (dieta salina 1%; N=11, ■). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $p < 0,05$ vs controle (dieta padrão). ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.1.2- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 20min pós-prandiais.

A figura 05 resume os resultados da retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrintestinal dos animais nefrectomizados parcialmente sacrificados 20min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Quando comparamos os valores de retenção gástrica obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais sob dieta padrão, observamos aumento da retenção gástrica neste grupo ($38,44 \pm 3,54\%$ vs $28,61 \pm 3,28\%$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, não observamos diferenças significativas nos valores de retenção da refeição nos segmentos do intestino delgado, quer na sua porção proximal ($27,60 \pm 3,56\%$ vs $24,73 \pm 1,39\%$), medial ($35,43 \pm 5,04\%$ vs $35,17 \pm 3,51\%$) ou na porção distal ($8,34 \pm 2,86\%$ vs $5,93 \pm 1,15\%$), isto para o grupo de animais nefrectomizados sob dieta padrão e salina, respectivamente.

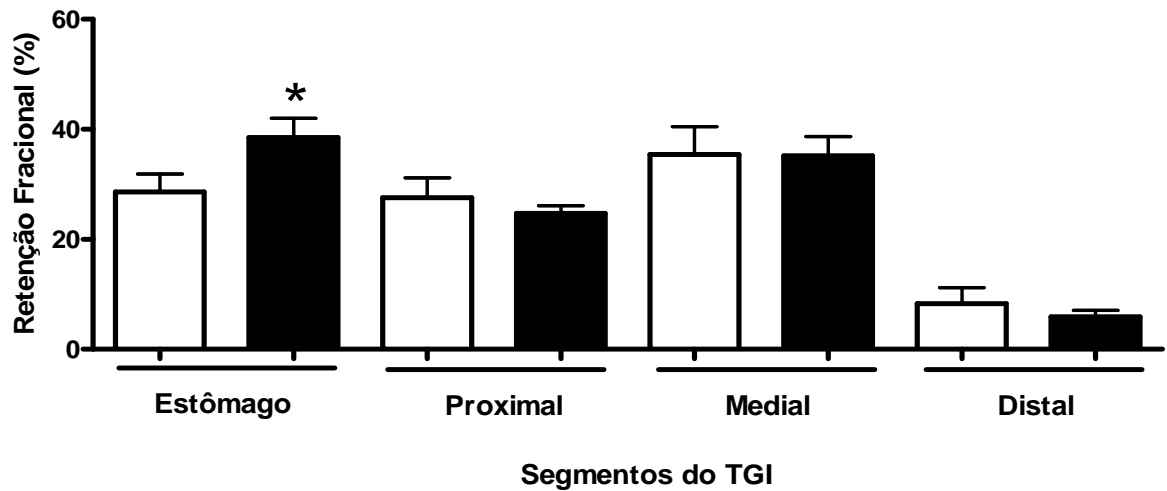


FIGURA 05- Retenção fracional da refeição teste determinada 20min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle (dieta padrão; N=10, □) ou experimental (dieta salina 1%; N=08, ■). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados 20min após a administração, mediante gavagem, da refeição teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $p < 0,05$ vs controle (dieta padrão). ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.1.3- Animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 30min pós-prandiais.

A figura 06 resume os resultados da retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrintestinal dos animais nefrectomizados parcialmente sacrificados 30min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Quando comparamos os valores de retenção gástrica obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais sob dieta padrão, observamos aumento da retenção gástrica neste grupo ($32,36 \pm 3,61\%$ vs $21,31 \pm 2,57\%$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, não observamos diferenças significativas nos valores de retenção da refeição nos segmentos do intestino delgado, quer na sua porção medial ($37,98 \pm 4,99\%$ vs $40,25 \pm 5,16\%$) ou distal ($15,07 \pm 2,22\%$ vs $11,93 \pm 2,59\%$), entretanto houve diminuição da retenção na porção proximal ($25,61 \pm 4,06\%$ vs $15,44 \pm 1,40\%$, $p < 0,05$), isto para o grupo de animais nefrectomizados sob dieta padrão e salina, respectivamente.

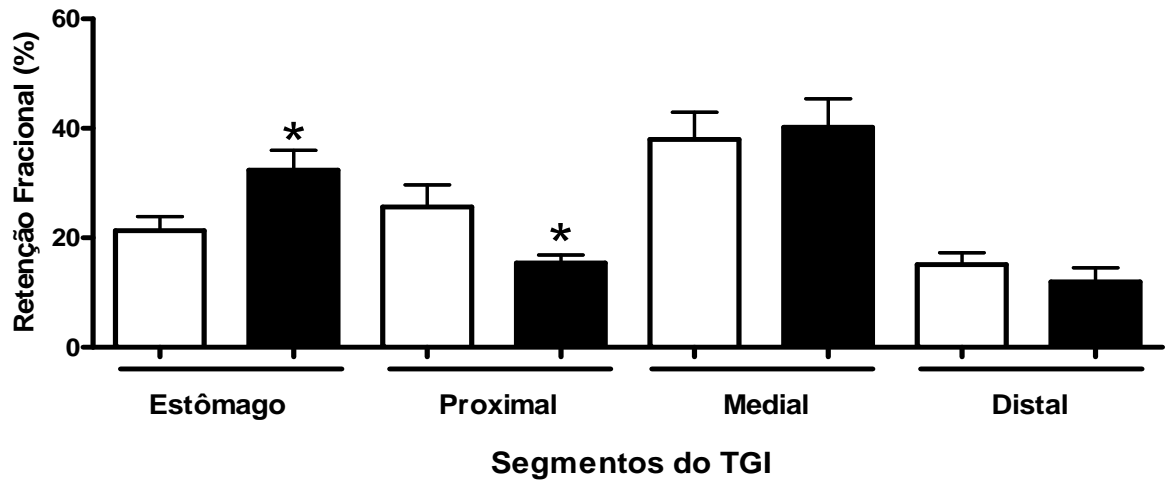


FIGURA 06- Retenção fracional da refeição teste determinada 30min pós-prandiais ao longo do estômago e intestinos delgados (proximal, medial e distal) em animais acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6, seja para o grupo controle (dieta padrão; N=08, □) ou experimental (dieta salina 1%; N=06, ■). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados 30min após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $p < 0,05$ vs controle (dieta padrão). ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.1.4- Curva de esvaziamento gástrico ao longo de 30min de monitoração dos animais nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10, 20 ou 30min pós-prandiais.

A figura 07 mostra a curva de esvaziamento gástrico ao longo de 30min de monitoração. Os valores foram determinados aos 10, 20 e 30min pós-prandiais, em animais acordados sob nefrectomia parcial 5/6, submetidos à dieta padrão (água) ou salina 1%. Observa-se retenção significativa da refeição teste pelo estômago, seja aos 10, 20 ou 30min pós-prandiais, dos animais sob dieta salina em relação aos animais sob dieta padrão ($53,62 \pm 2,26\%$ vs $41,28 \pm 1,32\%$, $38,44 \pm 3,54\%$ vs $28,61 \pm 3,28\%$ e $32,36 \pm 3,61\%$ vs $21,31 \pm 2,57\%$, respectivamente).

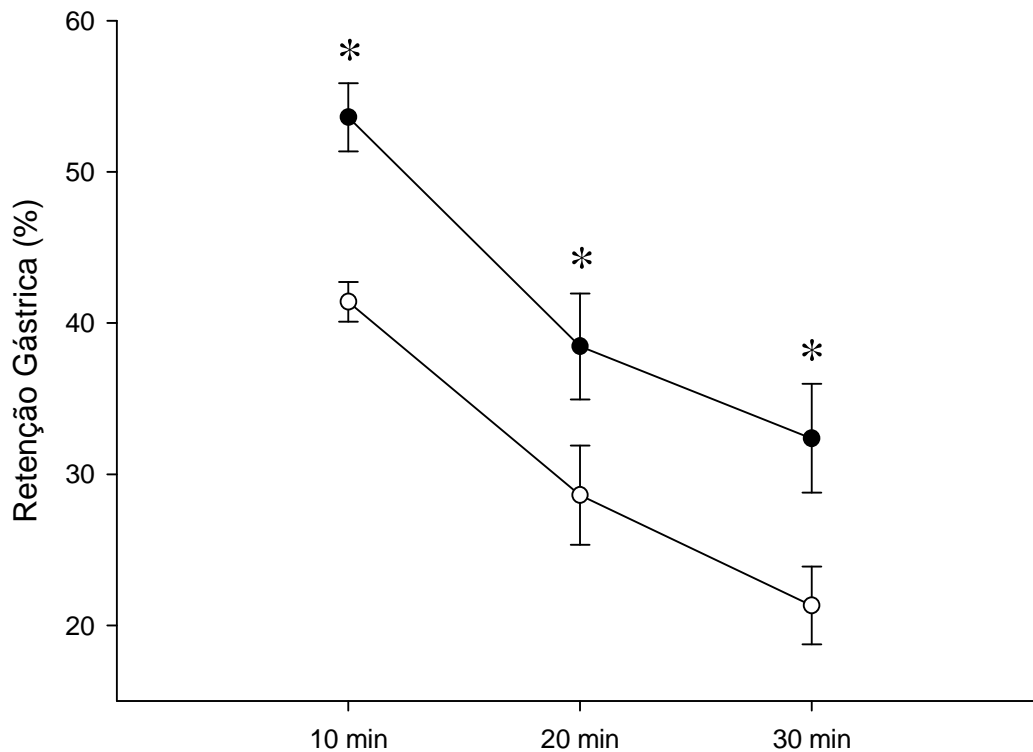


FIGURA 07- Curva de esvaziamento gástrico dos animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6, determinada ao longo de 30min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou experimental (dieta salina 1%).

Retenção fracional da refeição teste pelo estômago de ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6 e sob dieta salina 1% (●) ou padrão (○). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados 10 (N=11), 20 (N=08) ou 30min (N=06) submetidos a dieta salina e 10 (N=05), 20 (N=10) ou 30min (N=08) submetidos da dieta padrão, após a administração, mediante gavagem, da refeição teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). Os círculos abertos ou fechados representam a média dos valores de retenção gástrica do corante e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico. * $p < 0,05$ vs controle (dieta padrão). ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.1.5- Animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina e sacrificados 10 min pós-prandiais.

A figura 08 resume os resultados da retenção fracional da refeição teste ao longo do TGI dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente sacrificados 10min pós-prandiais, seja para os subgrupos controle (dieta padrão) ou experimental (dieta salina 1%). Quando comparamos os valores de retenção gástrica obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais falso-operados sob dieta padrão, observamos aumento da retenção gástrica nesse grupo de animais ($53,6\pm 2,26\%$ vs $33,79\pm 1,59\%$, $p<0,05$, respectivamente). Por outro lado, não observamos diferenças significativas entre os valores de retenção gástrica dos animais nefrectomizados sob dieta padrão ou dos falso-operados sob dieta salina em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($41,28\pm 1,32\%$; $37,97\pm 4,01\%$ vs $33,79\pm 2,26\%$, respectivamente).

Ainda observando a figura 08, não observamos diferenças significativas nos valores de retenção da refeição nos segmentos do intestino delgado, quer na sua porção proximal ($29,96\pm 4,07\%$, $28,45\pm 2,88\%$ e $37,33\pm 2,74\%$ vs $36,78\pm 8,26\%$), medial ($22,36\pm 4,19\%$; $14,31\pm 2,60\%$ e $21,33\pm 4,07\%$ vs $24,73\pm 7,77\%$) ou distal ($6,47\pm 1,29\%$; $3,57\pm 1,28\%$ e $3,34\pm 1,43\%$ vs $4,59\pm 1,25\%$), isto para o grupo de animais nefrectomizados sob dieta padrão, ou salina e ainda para o grupo falso-operados sob dieta salina comparados aos animais falso-operados sob dieta padrão, respectivamente.

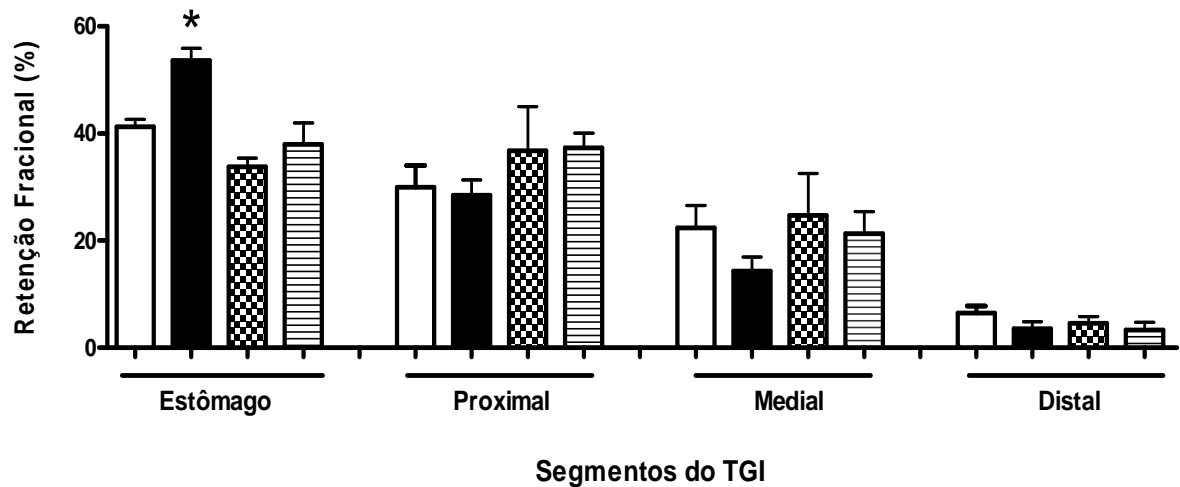


FIGURA 08- Retenção fracional da refeição teste pelo trato gastrintestinal (TGI) dos animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6 ou falso-operado, determinada 10 min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão, N=8, □, N=5, ▣) ou experimental (dieta salina 1%, N=10, ■, N=5, ▤). Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados 10min após a administração, mediante gavagem, da refeição teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no TGI foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal. * $p < 0,05$ vs grupo falso-operado sob dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.2- Estudo das variações hemodinâmicas e bioquímicas plasmática de ratos acordados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente.

4.2.1- Variações hemodinâmicas de animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina.

A tabela 1 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais acordados falso-operados sob dieta salina 1% e nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão ou dieta salina 1%. Quando comparamos os valores da PA, PVC e FC obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina ($119,87 \pm 2,43$ mmHg; $8,27 \pm 0,76$ CmH₂O e $486,38 \pm 14,43$ bpm, respectivamente) aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão ($103,80 \pm 2,65$ mmHg; $1,68 \pm 0,30$ CmH₂O e $358,60 \pm 7,29$ bpm, respectivamente) observamos aumento ($p < 0,05$) da PA, PVC e FC neste subgrupo de ratos. Por outro lado, não observamos diferenças significativas entre os valores da PA, PVC e FC nos animais nefrectomizados sob dieta padrão ($103,80 \pm 2,65$ mmHg; $1,68 \pm 0,30$ CmH₂O e $358,60 \pm 7,29$ bpm, respectivamente) em relação aos animais falso-operados sob dieta salina ($102,96 \pm 3,16$ mmHg; $1,3 \pm 0,44$ CmH₂O e $387,2 \pm 10,59$ bpm, respectivamente).

Ainda na tabela 1, após comparamos os valores de volume sanguíneo obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão observamos aumento da volemia neste subgrupo de ratos ($13,92 \pm 1,25$ ml/100g vs $7,4 \pm 0,54$ ml/100g, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, não observamos diferenças significativas entre os valores de volume sanguíneo dos animais nefrectomizados sob dieta padrão em relação aos animais falso-operados sob dieta salina ($7,4 \pm 0,54$ ml/100g vs $7,14 \pm 0,4$ ml/100g)

TABELA 01- Parâmetros hemodinâmicos dos animais acordados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.

Parâmetros	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Padrão	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Salina	Falso- operado Dieta Salina
Pressão Arterial (mmHg)	103,80±2,65 (N=05)	119,87±2,43* (N=08)	102,96±3,16 (N=05)
Pressão Venosa Central (CmH₂O)	1,68±0,30 (N=05)	8,27±0,76* (N=09)	1,3±0,44 (N=05)
Frequência Cardíaca (bpm)	358,60±7,29 (N=05)	486,38±14,43* (N=08)	387,2±10,59 (N=05)
Volume Sanguíneo (ml/100g)	7,4±0,54 (N=05)	13,92±1,25* (N=05)	7,14±0,4 (N=05)

Onde: N, número de animais. Os parâmetros hemodinâmicos dos animais foram obtidos a partir dos registros contínuos durante 30min, utilizando um sistema digital para aquisição e registro de sinais biológicos (PowerLab, ADInstruments). Os valores de volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) foram determinados pela hemodiluição de corante (Azul de Evans). Os parâmetros foram expressos como média± E.P.M. *p<0,05 vs grupo nefrectomia parcial 5/6 dieta padrão. ANOVA seguida de teste “t” de Student .

4.2.2- Variações dos parâmetros bioquímicos plasmáticos de animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente estudados ao final de 3 dias sob dieta padrão ou dieta salina.

A tabela 2 resume os resultados das variações dos parâmetros bioquímicos plasmáticos dos animais acordados falso-operados sob dieta salina 1% e nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão ou dieta salina 1%. Quando comparamos os valores da Ur e Cr plasmáticas obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina ($48,86 \pm 1,93 \text{mg/dl}$ e $0,59 \pm 0,04 \text{mg/dl}$, respectivamente) aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão ($50,1 \pm 2,25 \text{mg/dl}$ e $0,50 \pm 0,05 \text{mg/dl}$, respectivamente) observamos que não houve variações significativas destes parâmetros nestes subgrupos de ratos. Do mesmo modo, também não observamos diferenças significativas entre os valores da Ur e Cr plasmáticas nos animais falso-operados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta padrão ($45,8 \pm 3,12 \text{mg/dl}$ e $0,64 \pm 0,05 \text{mg/dl}$ vs $50,1 \pm 2,25 \text{mg/dl}$ e $0,50 \pm 0,05 \text{mg/dl}$, respectivamente).

Ainda na tabela 2, após comparamos os valores do K^+ , Na^+ e Cl^- plasmáticos obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão não observamos sem nenhuma outra alteração bioquímica plasmática nestes subgrupos de ratos ($5,5 \pm 0,94 \text{mEq/l}$, $134,20 \pm 2,46 \text{mEq/l}$ e $103,70 \pm 1,98 \text{mEq/l}$ vs $4,46 \pm 0,60 \text{mEq/l}$, $141,30 \pm 0,49 \text{mEq/l}$ e $104,12 \pm 1,05 \text{mEq/l}$, respectivamente). Também não observamos diferenças significativas entre os valores do K^+ , Na^+ e Cl^- plasmáticos dos animais falso-operados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta padrão ($3,86 \pm 0,16 \text{mEq/l}$, $138 \pm 1,78 \text{mEq/l}$, $102,55 \pm 1,28 \text{mEq/l}$, vs $4,46 \pm 0,60 \text{mEq/l}$, $141,30 \pm 0,49 \text{mEq/l}$ e $104,12 \pm 1,05 \text{mEq/l}$, respectivamente).

TABELA 02- Parâmetros bioquímicos dos animais acordados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.

Parâmetros Bioquímicos	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Padrão	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Salina	Falso-operado Dieta Salina
Uréia (mg/dl)	50,1±2,25 (N=05)	48,86±1,93 (N=09)	45,8±3,12 (N=05)
Creatinina (mg/dl)	0,50±0,05 (N=07)	0,59±0,04 (N=16)	0,64±0,05 (N=05)
Na⁺ (mEq/l)	141,30±0,49 (N=06)	134,20±2,46 (N=19)	138±1,78 (N=05)
K⁺ (mEq/l)	4,46±0,60 (N=08)	5,5±0,50 (N=12)	3,86±0,16 (N=05)
Cl⁻ (mEq/l)	104,12±1,05 (N=07)	103,70±1,98 (N=16)	102,55±1,28 (N=07)

Onde: N, número de animais. Os parâmetros bioquímicos plasmáticos dos animais foram obtidos do plasma coletado por meio de punção cardíaca. Para as determinações dos valores de Ur, Cr e Cl⁻ utilizamos métodos colorimétricos, já para as determinações dos valores de Na⁺ e K⁺ plasmáticos utilizamos fotometria de chama. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média± E.P.M. *p<0,05 vs grupo nefrectomia parcial 5/6 dieta padrão. ANOVA seguida de teste “t” de Student .

4.3- Estudo dos mecanismos relacionados ao retarde do esvaziamento gástrico em ratos acordados nefrectomizados parcialmente sob dieta salina.

4.3.1- Curva de correlação entre os valores da retenção da refeição teste pelo estômago e o volume sanguíneo dos animais nefrectomizados parcialmente.

A figura 09 mostra a curva de correlação entre os valores da retenção fracional da refeição teste no estômago dos animais nefrectomizados parcialmente (5/6) sob dieta salina 1% sacrificados 10min pós-prandiais com a volemia desses mesmos animais. Podemos estabelecer uma correlação direta entre os valores de retenção gástrica e os valores de volume sanguíneo obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina, como indicado pela equação $y = 2,1x + 23,02$ onde o $r^2 = 0,86$.

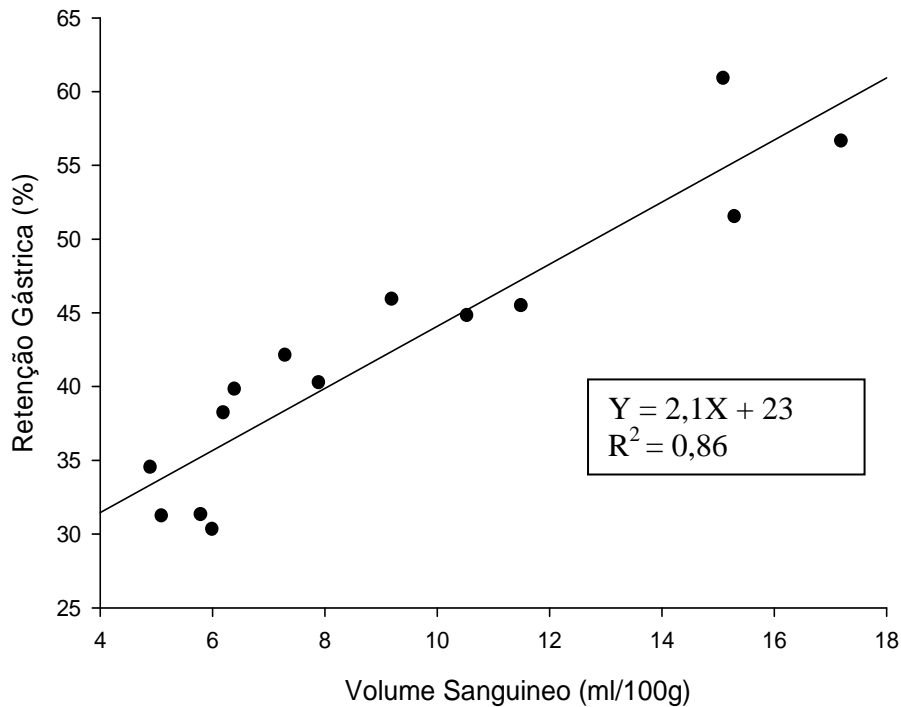


FIGURA 09- Curva de correlação entre os valores da retenção gástrica da refeição teste e os valores de volume sanguíneo de ratos acordados, previamente submetidos à nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina e sob nefrectomia parcial 5/6 sob dieta padrão. Os animais foram estudados 3 dias após a cirurgia e sacrificados após a administração, mediante gavagem, da refeição teste (1,5ml de 0,5mg/ml de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). Os círculos hachurados representam os valores de retenção gástrica e volemia, respectivamente. A retenção de corante no estômago foi determinada por espectrofotometria (560nm) e o volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) pela hemodiluição de corante (Azul de Evans), tais valores se prestaram a construção da curva de correlação expressa pela equação: $y = 2,1x + 23,02$, onde $r^2 = 0,86$.

4.3.2- Efeito da desidratação aguda sobre o esvaziamento gástrico (EG) e o trânsito gastrointestinal (GI) de líquidos em ratos submetidos à nefrectomia parcial 5/6 sob dieta salina ou padrão.

A figura 10 resume os resultados da desidratação aguda, obtida por meio da injeção subcutânea de polietilenoglicol, sobre a retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal dos animais nefrectomizados parcialmente e sacrificados 10min pós-prandiais, seja para o grupo controle sob dieta padrão ou para o grupo experimental sob dieta salina 1%. Quando comparamos os valores da retenção gástrica dos animais nefrectomizados sob dieta salina pré-tratados com polietilenoglicol (desidratados) aos dos animais nefrectomizados sob dieta salina, não tratados (hipervolêmicos), observamos diminuição da retenção gástrica neste grupo de ratos ($31,84 \pm 0,92\%$ vs $53,63 \pm 2,26\%$, $p < 0,05$, respectivamente).

Da mesma forma, observamos aceleração do trânsito gastrointestinal nos animais nefrectomizados sob dieta padrão (desidratados) em relação ao grupo nefrectomizado sob dieta salina (hipervolêmicos), tendo em vista diferenças significativas nos valores de retenção da refeição nos segmentos do intestino delgado, quer na sua porção medial ($24,45 \pm 2,78\%$ vs $14,31 \pm 2,60\%$, $p < 0,05$, respectivamente) ou distal ($14,58 \pm 2,95\%$ vs $3,58 \pm 1,29\%$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado não evidenciamos alterações da retenção da refeição nas porções proximais do intestino delgado ($29,11 \pm 0,59\%$ vs $28,47 \pm 2,88\%$) dos animais nefrectomizados desidratados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta salina.

Ainda na figura 10, podemos observar que os valores de retenção gástrica obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina (desidratados) em relação aos dos animais nefrectomizados sob dieta padrão (euvolêmicos) também foram menores ($31,84 \pm 0,92\%$ vs $41,28 \pm 1,32\%$, $p < 0,05$, respectivamente). Ainda observamos aceleração do trânsito gastrointestinal nesse grupo de animais, tendo em vista a maior retenção do corante nas porções distais do intestino delgado ($14,58 \pm 2,58\%$ vs $6,47 \pm 1,29\%$, $p < 0,05$, respectivamente).

Por outro lado não evidenciamos alterações significativas da retenção da refeição nas porções proximais ou mediais do intestino delgado ($29,11 \pm 0,59\%$ vs $29,96 \pm 4,07\%$ ou

24,45±7,78% vs 22,36±4,19%, respectivamente) nos animais nefrectomizados desidratados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta padrão.

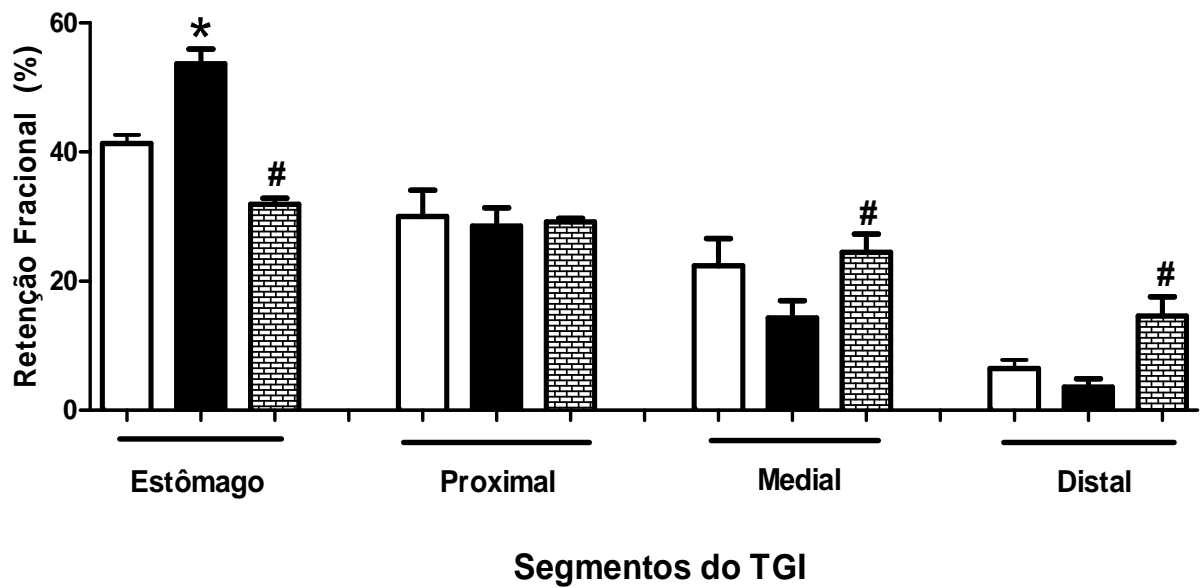


FIGURA 10- Efeito da desidratação celular aguda (N=04, ▨) sobre a retenção fracional da refeição teste ao longo do trato gastrointestinal (estômago e intestino delgado proximal, medial e distal) em animais acordados, sob nefrectomia parcial 5/6, determinada 10min pós-prandiais, seja para o grupo controle (dieta padrão, N=5, □) ou experimental (dieta salina 1%, N=11, ■). Os animais, estudados 3 dias após a cirurgia, foram desidratados por meio da injeção subcutânea de 5ml de polietilenoglicol (PEG - 20.000 DA a 30%). Quatro horas após a administração do PEG os animais receberam 1,5ml, mediante gavagem, da refeição teste (0,5mg/mL de vermelho fenol em solução de glicose a 5%), tendo sido sacrificados 10min após. As barras verticais representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. A retenção de corante no estômago e intestino proximal, medial ou distal foi determinada por espectrofotometria (560nm) e serviu para avaliar a taxa de esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal. * $p < 0,05$ vs nefrectomia parcial sob dieta salina e # $p < 0,05$ vs dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.5- Estudo do transporte ileal de água e eletrólitos em ratos anestesiados nefrectomizados parcialmente ou falso-operados, seja sob dieta salina ou padrão.

4.5.1- Estudo do transporte ileal de água em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A figura 11 resume os resultados do transporte ileal de água dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão, a nefrectomia parcial 5/6 associada à dieta padrão *per se* promoveram secreção ileal de água ($-0,01 \pm 0,036 \mu\text{l/g/min}$ vs $-0,062 \pm 0,015 \mu\text{l/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, a sobrecarga de sal na dieta dos animais falso-operados por si só não promoveu alterações do transporte ileal de água em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($0,013 \pm 0,040 \mu\text{l/g/min}$ vs $-0,01 \pm 0,036 \mu\text{l/g/min}$, respectivamente). Entretanto, quando comparamos os valores da taxa de secreção ileal de água dos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais nefrectomizados sob dieta padrão, observamos aumento da secreção ileal de água nesse grupo de animais ($0,107 \pm 0,014 \mu\text{l/g/min}$ vs $-0,062 \pm 0,015 \mu\text{l/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente).

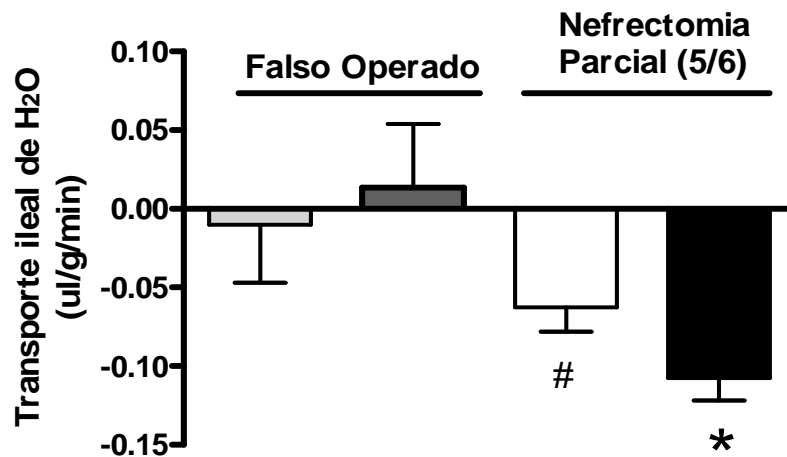


FIGURA 11- Transporte ileal de água dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

Os animais falso-operados sob dieta padrão (N=04, ■) ou sob dieta salina 1% (N=03, ■) e ainda os animais nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão (N=04, □) ou sob dieta salina 1% (N=04, ■), ao final de 3 dias, foram anestesiados com urtetana e submetidos a perfusão ileal contínua, com Ringer modificado com fenolftaleína, ao longo de 60 min. As barras verticais positivas representam a média dos valores de absorção ileal de água, enquanto as barras negativas representam a média dos valores de secreção. Já as linhas verticais indicam o erro padrão da média. Diferenças nas concentrações de fenolftaleína, determinadas por espectrofotometria (560nm), se prestaram para determinar o transporte ileal de água. # $p < 0,05$ vs falsa-operação associada à dieta padrão e * $p < 0,05$ vs nefrectomia parcial associada dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.5.2- Estudo do transporte ileal de sódio em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A figura 12 resume os resultados do transporte ileal de sódio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão, a nefrectomia parcial 5/6 associada à dieta padrão *per se* promoveram secreção ileal de sódio ($4,37 \pm 2,56 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $-9,22 \pm 0,92 \mu\text{Eq/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, a sobrecarga de sal na dieta dos animais falso-operados por si só não modificou o transporte ileal de sódio em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($0,49 \pm 2,78 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $4,37 \pm 2,56 \mu\text{Eq/g/min}$, respectivamente). Entretanto, quando comparamos os valores da taxa de secreção ileal de sódio dos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais nefrectomizados sob dieta padrão, observamos aumento da secreção ileal de sódio nesse grupo de animais ($-14,17 \pm 0,65 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $-9,22 \pm 0,92 \mu\text{Eq/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente).

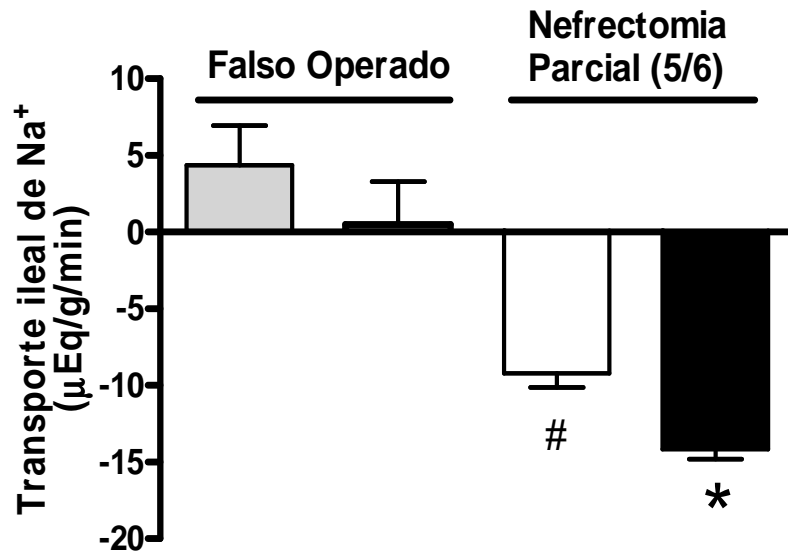


FIGURA 12- Transporte ileal de sódio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

Os animais falso-operados sob dieta padrão (N=06, ■) ou sob dieta salina 1% (N=06, ■) e ainda os animais nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão (N=03, □) ou sob dieta salina 1% (N=04, ■), ao final de 3 dias, foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão ileal contínua, com Ringer modificado com fenolftaleína, ao longo de 60min. As barras verticais positivas representam a média dos valores de absorção ileal de sódio, enquanto as barras negativas representam a média dos valores de secreção. Já as linhas verticais indicam o erro padrão da média. Diferenças da concentração de sódio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte ileal de sódio. #p<0,05 vs falsa-operação associada à dieta padrão e *p<0,05 vs nefrectomia parcial associada à dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.5.3- Estudo do transporte ileal de cloreto em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A figura 13 resume os resultados do transporte ileal de cloretos dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão, a nefrectomia parcial 5/6 associada à dieta padrão *per se* promoveram secreção ileal de cloretos ($10,63 \pm 4,96 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $-11,77 \pm 2,09 \mu\text{Eq/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente). Por outro lado, a sobrecarga de sal na dieta dos animais falso-operados por si só não modificou o transporte ileal de cloretos em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($7,95 \pm 4,07 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $10,63 \pm 4,96 \mu\text{Eq/g/min}$). Entretanto, quando comparamos os valores da taxa de secreção ileal de cloretos dos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais nefrectomizados sob dieta padrão, observamos aumento da secreção ileal de cloretos nesse grupo de animais ($-8,69 \pm 2,84 \mu\text{Eq/g/min}$ vs $-11,77 \pm 2,09 \mu\text{Eq/g/min}$, $p < 0,05$, respectivamente).

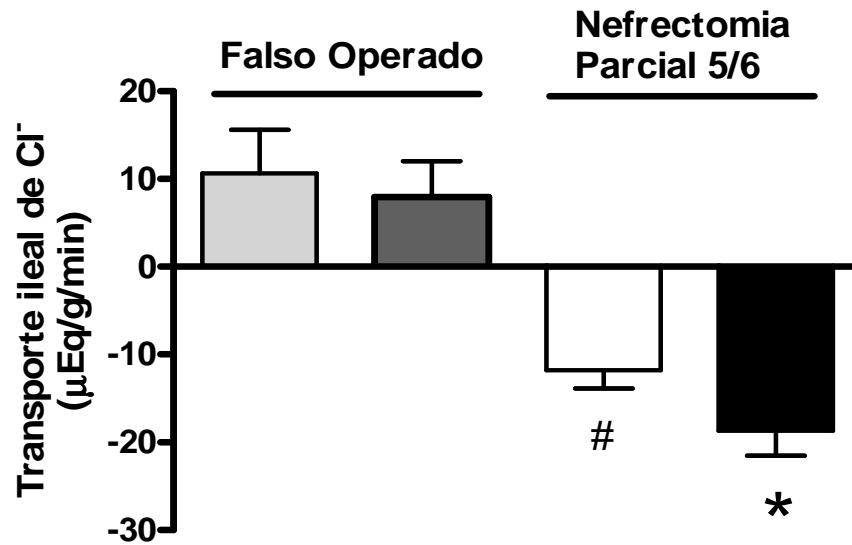


FIGURA 13- Transporte ileal de cloretos dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

Os animais falso-operados sob dieta padrão (N=08, ■) ou sob dieta salina 1% (N=07, ■) e ainda os animais nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão (N=06, □) ou sob dieta salina 1% (N=05, ■), foram anestesiados com Uretana e submetidos a perfusão ileal contínua, com Ringer modificado com fenoltaleína, ao longo de 60min. As barras verticais positivas representam a média dos valores de absorção ileal de cloretos, enquanto as barras negativas representam a média dos valores de secreção. Já as linhas verticais indicam o erro padrão da média. Diferenças da concentração de cloretos, determinadas por espectrofotometria, se prestaram para determinar o transporte ileal de cloretos. # $p < 0,05$ vs falsa-Operação associada à dieta padrão e * $p < 0,05$ vs nefrectomia parcial associada à dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.5.4- Estudo do transporte ileal de potássio em animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A figura 14 resume os resultados do transporte ileal de potássio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente perfundidos ao longo de 60 min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%). Em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão, a nefrectomia parcial 5/6 associada à dieta padrão *per se* promoveram secreção ileal de potássio ($-0,20 \pm 0,12\%$ vs $-0,25 \pm 0,04\%$, respectivamente). Por outro lado, a sobrecarga de sal na dieta dos animais falso-operados por si só não modificou o transporte ileal de potássio em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($-0,16 \pm 0,14\%$ vs $-0,20 \pm 0,12\%$, respectivamente). Entretanto, quando comparamos os valores da taxa de secreção ileal de potássio dos animais nefrectomizados sob dieta salina aos dos animais nefrectomizados sob dieta padrão, observamos aumento da secreção ileal de potássio nesse grupo de animais ($-0,40 \pm 0,05\%$ vs $-0,25 \pm 0,04\%$, $p < 0,05$, respectivamente).

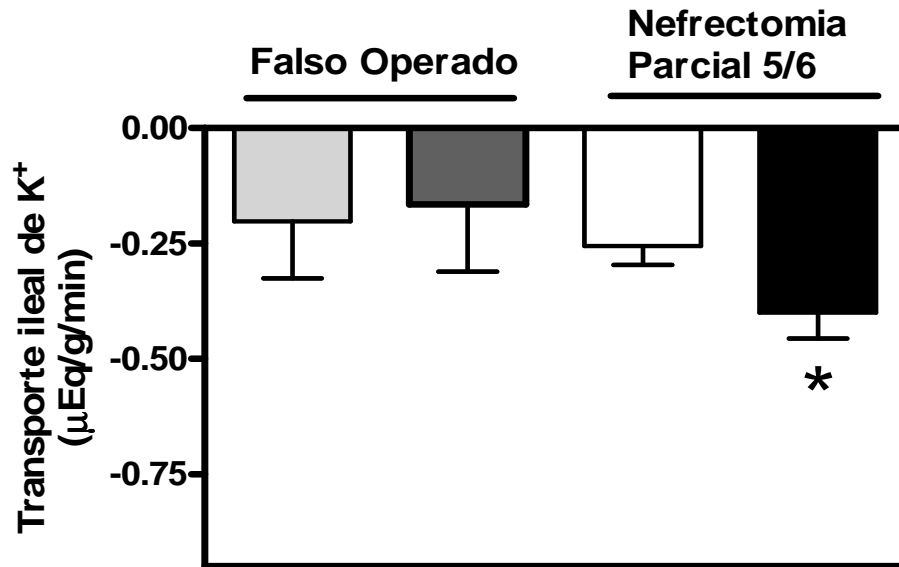


FIGURA 14- Transporte ileal de potássio dos animais falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, anestesiados e perfundidos ao longo de 60min, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

Os animais falso-operados sob dieta padrão (N=05, ■) ou sob dieta salina 1% (N=04, ■) e ainda os animais nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão (N=06, □) ou sob dieta salina 1% (N=05, ■), ao final de 3 dias, foram anestesiados com urtetana e submetidos a perfusão ileal contínua, com Ringer modificado com fenolftaleína, ao longo de 60min. As barras verticais negativas representam a média dos valores de secreção ileal de potássio. Já as linhas verticais indicam o erro padrão da média. Diferenças da concentração de potássio, determinadas por fotometria de chama, se prestaram para determinar o transporte ileal de sódio. * $p < 0,05$ vs nefrectomia associada dieta padrão. ANOVA seguida do teste “t” de Student.

4.6- Variações dos parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

4.6.1- Variações dos parâmetros hemodinâmicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A tabela 3 resume os resultados das variações hemodinâmicas dos animais anestesiados falso-operados sob dieta salina 1% e nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão ou dieta salina 1%. Quando comparamos os valores de PA, PVC e FC obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina ($110,58 \pm 4,2$ mmHg; $4,4 \pm 0,12$ CmH₂O e $452,38 \pm 16,0$ bpm, respectivamente) aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão ($95,82 \pm 5,2$ mmHg; $1,4 \pm 0,12$ CmH₂O e $404,3 \pm 15,0$ bpm, respectivamente) observamos aumento ($p < 0,05$) da PA, PVC e FC neste subgrupo de ratos. Por outro lado, não observamos diferenças significativas entre os valores da PA, PVC e FC nos animais falso-operados sob dieta salina ($97,6 \pm 2,9$ mmHg; $1,3 \pm 0,44$ CmH₂O e $387,2 \pm 10,59$ bpm, respectivamente) em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($98,5 \pm 4,9$ mmHg; $0,5 \pm 0,44$ CmH₂O e $379,13,9 \pm 13,9$ bpm, respectivamente).

Ainda na tabela 3, após compararmos os valores de volume sanguíneo obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão observamos aumento da volemia neste subgrupo de ratos ($10,02 \pm 2,5$ ml/100g vs $7,9 \pm 0,57$ ml/100g, $p < 0,05$). Por outro lado, não observamos diferenças significativas entre os valores de volume sanguíneo dos animais falso-operados sob dieta salina em relação aos animais falso-operados sob dieta padrão ($6,9 \pm 0,9$ ml/100g vs $6,5 \pm 0,2$ ml/100g).

TABELA 03- Parâmetros hemodinâmicos dos animais anestesiados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.

Parâmetros Hemodinâmicos	Falso-operado Dieta Padrão	Falso-operado Dieta Salina	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Padrão	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Salina
Pressão Arterial (mmHg)	98,5±4,9 (N=08)	97,6±2,9 (N=05)	95,82±5,2 (N=05)	110,58±4,2* (N=08)
Pressão Venosa Central (CmH₂O)	0,5±0,44 (N=08)	1,3±0,44 (N=05)	1,4±0,12 (N=05)	4,4±0,12* (N=08)
Frequência Cardíaca (bpm)	379,2±13,9 (N=08)	387,2±10,59 (N=05)	404,3±15,0 (N=05)	452,38±16* (N=08)
Volume Sanguíneo (ml/100g)	6,5±0,2 (N=08)	6,9±0,9 (N=05)	7,9±0,57 (N=05)	10,02±2,5* (N=08)

Onde: N, número de animais. Os parâmetros hemodinâmicos dos animais foram obtidos a partir dos registros contínuos durante 60min, utilizando um sistema digital para aquisição e registro de sinais biológicos (PowerLab, ADInstruments). Os valores de volume sanguíneo (ml/100g de peso corporal) foram determinados pela hemodiluição de corante (Azul de Evans). Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média± E.P.M. *p<0,05 vs grupo nefrectomia parcial 5/6 dieta padrão. ANOVA seguida de teste “t” de Student.

4.6.2- Variações dos parâmetros bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados parcialmente, seja para o grupo controle (dieta padrão) ou para o grupo experimental (dieta salina 1%).

A tabela 04 resume os resultados das variações dos parâmetros bioquímicos plasmáticos dos animais anestesiados falso-operados ou nefrectomizados, seja sob dieta padrão ou salina 1%. Quando comparamos os valores da Ur e Cr plasmáticas obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina ($48,2 \pm 2,9$ mg/dl e $0,6 \pm 0,1$ mg/dl, respectivamente) aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão ($44,8 \pm 1,4$ mg/dl e $0,7 \pm 0,1$ mg/dl, respectivamente) observamos que não houve variações significativas destes parâmetros nestes subgrupos de ratos. Do mesmo modo, também não observamos diferenças significativas entre os valores da Ur e Cr plasmáticas nos animais falso-operados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta padrão ($45,6 \pm 3,1$ mg/dl e $0,7 \pm 0,1$ mg/dl vs $44,8 \pm 1,4$ mg/dl e $0,7 \pm 0,1$ mg/dl, respectivamente).

Ainda na tabela 04, após comparamos os valores do K^+ , Na^+ e Cl^- plasmáticos obtidos nos animais nefrectomizados sob dieta salina aos do grupo nefrectomizados sob dieta padrão não observamos nenhuma alteração bioquímica plasmática nestes subgrupos de ratos ($5,4 \pm 0,7$ mEq/l, $p < 0,05$; $136,2 \pm 1,1$ mEq/l e $111,1 \pm 3,2$ mEq/l vs $4,5 \pm 0,7$ mEq/l; $140,0 \pm 0,1$ mEq/l e $103,5 \pm 2,5$ mEq/l, respectivamente). Do mesmo modo, não observamos diferenças significativas entre os valores do K^+ , Na^+ e Cl^- plasmáticos dos animais falso-operados sob dieta salina em relação aos animais nefrectomizados sob dieta padrão ($4,0 \pm 0,1$ mEq/l, $144,8 \pm 1,4$ mEq/l e $110,57 \pm 1,9$ mEq/l vs $4,5 \pm 0,7$ mEq/l; $140,0 \pm 0,1$ mEq/l e $103,5 \pm 2,5$ mEq/l, respectivamente).

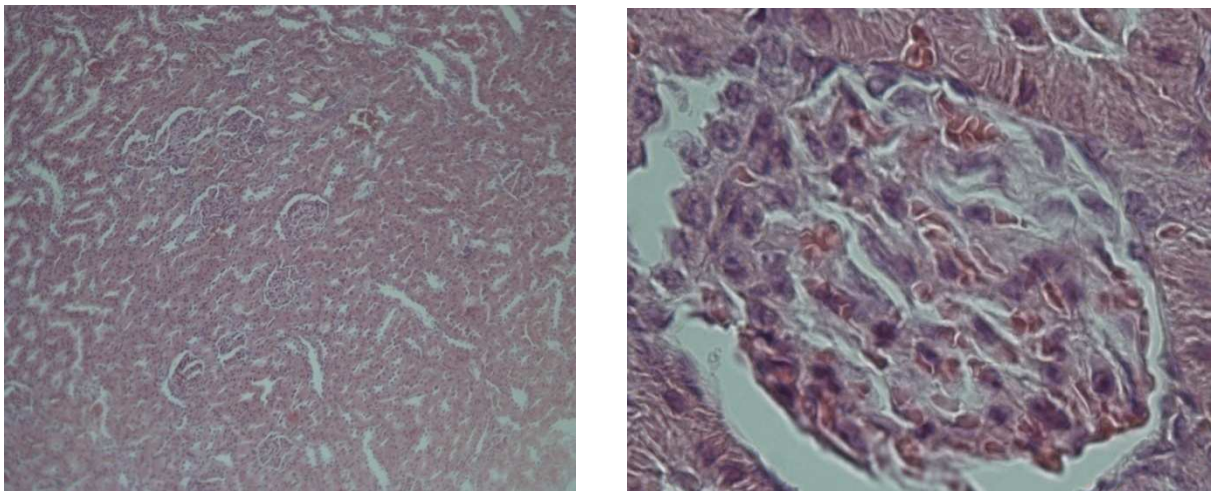
TABELA 04- Parâmetros bioquímicos dos animais anestesiados falso-operados ou submetidos a nefrectomia parcial 5/6, seja sob dieta padrão ou salina 1%.

Parâmetros Bioquímicos	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Padrão	Nefrectomia Parcial 5/6 Dieta Salina	Falso-operado Dieta Salina
Uréia (mg/dl)	44,8±1,4 (N=04)	48,2±2,9 (N=05)	45,6±3,1 (N=06)
Creatinina (mg/dl)	0,7±0,1 (N=04)	0,6±0,1 (N=05)	0,7±0,1 (N=06)
Na⁺ (mEq/l)	140,0±0,1 (N=05)	136,2±1,1 (N=04)	144,8±1,4 (N=05)
K⁺ (mEq/l)	4,5±0,7 (N=05)	5,4±0,5 (N=04)	4,0±0,1 (N=05)
Cl⁻ (mEq/l)	103,5±2,5 (N=05)	111,1±3,2 (N=04)	110,57±1,9 (N=05)

Onde: N, número de animais. Os parâmetros bioquímicos plasmáticos dos animais foram obtidos do plasma coletado por meio de punção cardíaca, ainda com os animais em plano anestésico, ao final de cada experimento de perfusão ileal. Para as determinações dos valores de Ur, Cr e Cl⁻ utilizamos métodos colorimétricos, já para as determinações dos valores de Na⁺ e K⁺ plasmáticos utilizamos fotometria de chama. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média± E.P.M. *p<0,05 vs grupo nefrectomia parcial 5/6 dieta padrão. ANOVA seguida de teste “t” de Student.

4.7- Avaliação histomorfológica do tecido renal.

A avaliação da integridade do tecido renal, feita por meio da microscopia ótica das preparações histológicas de espécimes coradas por hematoxilina/eosina. A avaliação dos escores dos parâmetros: esclerose glomerular, infiltrado linfocitário intersticial, fibrose intersticial e atrofia tubular segundo a descrição de Fleck *et al.* (2006), mostrou que não houve diferenças os diferentes grupos de animais estudados, sejam os falso-operados ou animais sob nefrectomia, submetidos ou não ao estresse hidrossalino. Notou-se um aumento do tamanho glomerular nos animais nefrectomizados submetidos à sobrecarga salina (Figura 15).



A

B

FIGURA 15 - Foto de lâmina ilustrativa do rim esquerdo de um animal nefrectomizado parcialmente sob dieta salina durante 3 dias. A) coloração em HE aumento de 4X B) detalhe do glomérulo coloração em HE aumento de 100X.

DISCUSSÃO

5- DISCUSSÃO

No presente estudo, mostramos que a sobrecarga de salina na dieta de animais sob nefrectomia parcial 5/6, além de promover reajustes hemodinâmicos (como elevação da pressão arterial, da pressão venosa central e do volume sanguíneo) e modificações da motilidade gastrointestinal (como retarde do esvaziamento gástrico e aceleração no trânsito gastrointestinal de líquido), também promove aumento da secreção ileal de água e eletrólitos (como sódio, potássio e cloretos). Noutro momento, vimos que a desidratação prévia, pela administração de polietilenoglicol subcutâneo, reverte o fenômeno de retarde no esvaziamento gástrico e as alterações hemodinâmicas, reforçando o papel modulatório do volume sanguíneo sobre a motilidade gastrointestinal.

Para avaliar a motilidade gastrointestinal, a literatura recomenda o uso de várias metodologias, sejam estudos *in vitro* (KARAKIDA *et al.*, 1989; BARLOW *et al.*, 2001) ou estudos *in vivo* (REYNELL *et al.*, 1956; CAPELO *et al.*, 1983; BOJO *et al.*, 1991; SCHWIZER *et al.*, 1996; GILJA *et al.*, 1999 e VAN DER VELDE *et al.*, 1999).

A avaliação do esvaziamento gástrico pode ser realizada através de várias técnicas, como a gama-cintilografia (PODCZECK *et al.*, 2007) ou mesmo o teste respiratório do carbono marcado ¹³C (KATSUBE *et al.*, 2007) dentre outras técnicas. Embora a gama-cintilografia seja tida como padrão ouro pela literatura para avaliar o esvaziamento gástrico, permitindo estudar tanto a motilidade dos segmentos proximais como distais do estômago, tem como principais desvantagens à radiação ionizante (HERCULANO *et al.*, 2004) e o alto custo. Dessa forma, nesse estudo optamos por utilizar uma modificação da técnica descrita originalmente por (REYNELL *et al.*, 1956), que consiste na quantificação da recuperação de um marcador, não absorvido ou secretado pelo TGI (vermelho de fenol), no estômago e dos segmentos proximal, medial e distal do intestino delgado. Possibilitando dessa forma, estimar simultaneamente o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrointestinal. Esta técnica está bem estabelecida na literatura e é extensivamente utilizada em nosso laboratório (GONDIM *et al.*, 1998; GONDIM *et al.*, 1999; SILVA *et al.*, 2002; CAMURÇA *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2007). Este método se presta à avaliação da motilidade gastrointestinal, sendo bastante eficaz

para estudos de esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal. Por ser de fácil execução, a recuperação fracional do vermelho fenol consiste numa técnica barata, sem produção de radiação e/ou resíduos tóxicos, podendo ser empregada mesmo como um instrumento para o ensino da fisiologia, e foi escolhida para este estudo. Ainda que implique em gavagem da refeição, o fato de poder ser utilizada em animais acordados é vantagem adicional, ao evitar o eventual efeito da anestesia sobre as funções autonômicas, minimizando estas interferências nas condições dos animais (BUENO *et al.*, 1978).

Como o marcador utilizado no presente trabalho (vermelho fenol) é sensível às variações de pH, nossas medidas de esvaziamento gástrico poderiam ser alteradas de acordo com as taxas de secreção ácida. Contudo, isso deveria redundar na menor detecção do corante e não em aumento fracional de retenção gástrica, como foi verificado. Portanto, parece mais evidente que a retenção do vermelho fenol pode estar relacionada com a motilidade intestinal e não com as mudanças na secreção de ácido na câmara gástrica. Além disso, numa série de experimentos pilotos realizados em nosso laboratório, pudemos verificar que o bloqueio farmacológico da secreção ácida, mediante o pré-tratamento com Omeprazol não altera o retarde do esvaziamento gástrico induzido pela nefrectomia bilateral (SILVA, 2002). Além do mais, segundo EL MUNSHID *et al.* (1980), a nefrectomia bilateral não afeta a secreção ácida gástrica basal em ratos acordados - ao menos em termos agudos. Wesdorp *et al.* (1981) também observaram o mesmo achado, desta vez em seres humanos anéfricos, embora o pico de secreção gástrica ácida bem como o pH intragástrico desses pacientes se mostrassem elevados.

Vale salientar que os índices de motilidade gastrintestinal, isto é: as taxas de retenção fracional do corante no estômago e no intestino, obtidos em ratos falso-operados são similares aos descritos por outros autores (COLLARES *et al.*, 2003; COLLARES *et al.*, 2005; SOARES *et al.*, 2006; SILVA, 2008). Ademais, a retenção gástrica da refeição teste nos animais nefrectomizados parcialmente sob dieta salina ou padrão, decaiu ao longo do tempo pós-prandial — respeitando o padrão exponencial de esvaziamento gástrico para líquidos como demonstrado por outros (DE ROSALMEIDA *et al.*, 2003; PALHETA-JUNIOR, 2006; SILVA, 2008).

Após os procedimentos cirúrgicos e, a recuperação dos animais nefrectomizados e falso-operados, avaliamos as condições hemodinâmicas dos animais pela monitoração da pressão arterial, frequência cardíaca, pressão venosa central e volume sanguíneo. A frequência cardíaca foi derivada a partir do intervalo R-R do registro do eletrocardiográfico, enquanto a pressão arterial e a pressão venosa central foram obtidas a partir da canulação direta dos vasos cervicais e femorais, já o volume sanguíneo foi determinado pela hemodiluição de um corante (Azul de Evans) como descrito por Fick ainda no século XIX.

Neste trabalho, os valores bioquímicos encontrados nos animais falso-operados, bem como nos animais nefrectomizados 5/6 são similares com os da literatura biomédica (SILVA *et al.*, 2002; FLECK *et al.*, 2006; SILVA, 2008). Tal como descrito na literatura houve modificação nos parâmetros hemodinâmicos. A nefrectomia 5/6 promoveu aumento de pressão arterial, taquicardia e elevação na pressão venosa central, assim com aumento do volume sanguíneo como demonstrado por outros autores (SILVA *et al.*, 2002; FLECK *et al.*, 2006; SILVA, 2008).

Os valores hemodinâmicos e bioquímicos encontrados, tanto nos animais falso-operados como naqueles sob nefrectomia parcial, seja para o grupo sob dieta padrão ou para o grupo sob dieta salina, são compatíveis com a literatura biomédica. Os níveis normais de uréia e creatinina no plasma confirmam não ser o ambiente azotêmico criado pela perda parcial da massa renal, visto que os rins são os responsáveis pela excreção desses produtos nitrogenados.

Adensam-se na literatura vários estudos relacionando a insuficiência renal, seja aguda ou crônica, com distúrbios da motilidade e/ou da secreção gastrintestinais (SILVA, 2002). Alterações cardiovasculares, distúrbios no parênquima renal ou ainda obstrução em algum nível do trato urinário inferior são os principais fatores que ocasionam insuficiência renal aguda - a qual se manifesta pela perda súbita da função renal. Assim sendo, vários tipos de abordagens experimentais são utilizados na pesquisa biomédica para o estudo das repercussões funcionais da insuficiência renal aguda, na tentativa de imitar as manifestações encontradas na prática médica.

A insuficiência renal aguda, seja parcial ou total, tem sido obtida mediante alterações morfofisiológicas, geradas a partir de aplicações de substâncias nefrotóxicas (aminoglicosídeo ou glicerol), seja pela redução na perfusão renal, ou ainda pela remoção total ou parcial da massa renal (GRETZ *et al.*, 1988; FLECK *et al.*, 2006). Dentre estes, o modelo mais extensivamente utilizado para a indução da insuficiência renal é a remoção cirúrgica da massa renal, seja de forma parcial ou total. Dada a sua praticidade e a reprodutibilidade dos seus resultados a nefrectomia bilateral é um modelo frequentemente empregado na indução da insuficiência renal aguda. Contudo, o modelo tem uso limitado, pois os animais normalmente não sobrevivem além do segundo dia (FRIEDMAN *et al.*, 1975) tendo em vista o acúmulo plasmático de compostos nitrogenados (SILVA, 2002).

Neste sentido, buscamos na literatura um modelo de nefrectomia parcial, onde a redução cirúrgica da massa renal foi de 5/6, remanescendo apenas 1/6 da massa renal como utilizado por outros autores, o que resulta em disfunção renal como demonstrado Fleck *et al.* (2006). O resultado final das cirurgias foi de uma diminuição da excreção de Na⁺, K⁺ e água e em última análise aumento do volume plasmático e, por seu turno, do volume sanguíneo, sem, entretanto acontecer acúmulo sistêmico de compostos nitrogenados (CHAMBERLAIN *et al.*, 1993).

Ainda, objetivando, nesses animais hipervolemia sub-aguda a crônica, e evitando a transfusão sanguínea e/ou injeção venosa de soluções cristalóides, como proposto pelos modelos de hipervolemia aguda, resolvemos oferecer aos animais uma dieta hídrica rica em solução de cloreto de sódio a 1% segundo (ÖZAYKAN *et al.*, 1998).

Na literatura também há evidências mostrando desequilíbrio ácido-básico em pacientes sob insuficiência renal, bem como em animais experimentais. Entretanto, em nosso trabalho não foram efetuadas determinações bioquímicas referentes ao ambiente ácido-base em que os animais se encontravam após a realização da nefrectomia. Essas variações bioquímicas são semelhantes às descritas por Om *et al.* (1980), El Munshid *et al.* (1980), Raneburger *et al.* (1989), Hohenegger *et al.* (1990) e Magnusson *et al.* (1991). Segundo Aviv (1982), a hiponatremia relativa observada pode decorrer do balanço de água positivo subsequente a perda total da capacidade de eliminar o excesso de líquidos corporais pela via

renal. Entretanto, nas condições agudas aqui estudadas não houve alteração na concentração plasmática de sódio ou cloretos.

A hipervolemia e a hipertensão (arterial e venosa) também estiveram presentes somente passados 3 dias da nefrectomia parcial associada ao desafio salino, o que não foi observado nas 24 ou 48 h após a cirurgia (dados não mostrados). Variações hemodinâmicas similares também são relatadas nos estudos realizados por (Özaykan *et al.*, 1998).

Foi também objetivo avaliar se o fenômeno observado guardava relação com os níveis plasmáticos de uréia e creatinina, não havendo, portanto, evidência de azotemia, além de nenhuma alteração eletrolítica ou hemodinâmica de destaque nos animais falso-operados ou mesmo sob nefrectomia parcial e dieta padrão. Ainda, o estudo da motilidade gastrointestinal realizado nos animais sob perda parcial da função renal, sem desafio hidrossalino, mostra que nenhuma alteração de esvaziamento gástrico e de trânsito gastrointestinal foi verificada nos períodos de 10, 20 ou 30 min pós-prandiais estudados. Esses achados sugerem que a nefrectomia parcial per se não foi capaz de acionar os mecanismos responsáveis pelas alterações na motilidade gastrointestinal, decorridos 3 dias da cirurgia.

A este respeito, vale frisar os resultados de Chevalier (1983), nos quais a dinâmica glomerular no cobaio, somente é alterada depois de transcorridos 10 a 21 dias da nefrectomia unilateral, ocorrendo aumento na pressão capilar glomerular e pressão arterial média em resposta à perda parcial de massa renal. Noutro estudo, Latta *et al.* (1983) observaram aumento máximo no peso relativo do rim remanescente apenas duas semanas após a nefrectomia unilateral, com grau de hipertrofia estimada em torno de 64%. Para Miao *et al.* (1999), há um aumento no tamanho da célula glomerular em aproximadamente 51%, sem elevação evidente no número de células que participam da estrutura glomerular. A hipertrofia celular seria, portanto, o fator responsável pelo crescimento glomerular compensatório após a nefrectomia parcial. Ainda, Fleck *et al.* (2006) mostraram que diminuição da massa renal em ratos sob nefrectomia parcial 5/6 com alterações hemodinâmicas e bioquímicas plasmáticas somente ocorre a partir da 10 semana após a cirurgia de redução da massa renal.

Segundo Peters (1963), a remoção de parte da massa renal promove aumento na excreção de água e íons sódio pela massa remanescente, sem, entretanto, haver alterações consideráveis na taxa de filtração glomerular - até mesmo nas primeiras 18 horas após a retirada do rim. Esse mecanismo é conhecido como adaptação compensatória e consiste no desencadeamento da diurese e natriurese como tentativa de manter o equilíbrio hidroeletrólítico corporal em situações sem estresse orgânico. Entretanto em animais submetidos ao estresse hidrossalino, como demonstrado por (ÖZAYKAN *et al.*, 1998) ocorre desequilíbrios cardiovasculares com aumento do volume plasmático. Chaves *et al.* (1988) também verificaram aumento significativo nos valores absolutos (volume urinário) e relativos (excreção fracional) de sódio e potássio urinário, aproximadamente 2h após a nefrectomia unilateral aguda em ratos anestesiados. Ayus *et al.* (1982) verificaram ainda que a desnervação do seio carotídeo ou a oclusão bilateral da carótida previne em cães o aparecimento de alterações hemodinâmicas compensatórias, apontando para a importância dos barorreceptores como mediadores das modificações súbitas hemodinâmicas decorrentes das perdas parciais da massa renal.

Ribstein *et al.* (1984), realizando a desnervação do rim remanescente posteriormente a nefrectomia unilateral conseguiram evitar o aumento no volume de sódio plasmático, de modo que podemos pensar que os nervos renais também contribuam com a resposta excretora do único rim presente após a redução aguda da massa renal funcionante pela nefrectomia unilateral. Nos estudos de Peters (1963), o volume sanguíneo foi mantido dentro dos limites normais, pois não houve alteração no hematócrito dos ratos quando estudados 3 ou 4h após a nefrectomia unilateral - de modo similar aos nossos resultados. Chaves *et al.* (1988) também não observaram nenhuma variação nos valores de hematócrito de ratos, nesse caso, quando transcorrido até 2h após a nefrectomia unilateral aguda, indicando que o volume sanguíneo manteve-se inalterado nesses tempos. Segundo Ayus *et al.* (1982) logo depois da nefrectomia unilateral aguda em cães percebeu-se uma súbita elevação na pressão arterial média que retornou imediatamente para próximo dos níveis normais, quando passados apenas 15min desde a cirurgia. Lembremos que nossos estudos foram conduzidos com animais sob nefrectomia parcial 5/6 e estudados após 3 dias de estresse hidrossalino contínuo.

Alguns estudos realizados sejam em humanos ou em animais experimentais indicam uma forte correlação positiva entre o elevado índice estimado a partir da relação uréia e creatinina (>30) e as evidências de hemorragias no trato gastrointestinal superior (FELBER *et al.*, 1988; KIKAI *et al.*, 1990; RICHARDS *et al.*, 1990) de modo que alguns clínicos se utilizam da relação entre os valores de uréia e creatinina, como um fator indicador da presença de úlcera gastroduodenal. Dentre a centena de compostos nitrogenados retidos na circulação em indivíduos sob IRA, Levine *et al.* (2001), referem que a toxicidade das altas concentrações de uréia sérica, respondem pela elevação na osmolaridade sanguínea, criando, pois um ambiente hipertônico que poderia estar envolvido com o mecanismo de toxicidade urêmica. Por outro lado, Levine *et al.* (2001) acreditam que o nível elevado de creatinina seja o principal envolvido com a menor sobrevivência de animais urêmicos. Entretanto nos nossos estudos, os animais falso-operados ou nefrectomizados, seja sob dieta padrão ou salina, não apresentaram níveis plasmáticos elevados de uréia e/ou creatinina.

Pesquisas do nosso grupo, através de um modelo que criou um ambiente azotêmico, mas com rins funcionalmente ativos, mostrou que a súbita elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina não são capazes, por si só, de alterar o esvaziamento gástrico ou o trânsito gastrointestinal de líquido em ratos acordados (SILVA, 2002). Entretanto, exceto por uma discreta variação na pressão arterial e a elevação da osmolaridade sanguínea mostrada, não foram vistas outras alterações nesses animais azotêmicos. Assim, as evidências de alterações no esvaziamento gástrico ou no trânsito gastrointestinal decorrentes do acúmulo de uréia e creatinina não foram confirmadas nesse trabalho.

O fato de a condição hemodinâmica modificar o comportamento motor do TGI pode ser mais bem compreendido à luz dos experimentos realizados em nosso laboratório ao longo das últimas décadas. A hipervolemia aguda advinda da infusão de salina, da perda aguda da função renal ou da formação de fístula aorto-caval, ocasiona retardo no esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados (GONDIM *et al.*, 1998; SILVA *et al.*, 2002, SILVA, 2008). Vale salientar que no nosso trabalho o retardo do esvaziamento gástrico está relacionado à hipervolemia crônica, à custa da retenção renal de Na⁺ e água, nos animais sob nefrectomia parcial 5/6 associada à dieta salina e não como um efeito isolado da nefrectomia parcial. Ainda, existe outra evidência, relacionando volemia e retardo do

esvaziamento gástrico, é a de que esse efeito foi revertido pela desidratação prévia com polietilenoglicol.

Variações no volume sanguíneo promovem mudanças das pressões ao longo do aparelho circulatório, as quais são detectadas por receptores de estiramento e tensão existentes na intimidade dos principais vasos sistêmicos e em vísceras torácicas e abdominais. Tais mecanorreceptores são descritos tradicionalmente segundo sua localização em receptores de baixa e de alta pressão, situados respectivamente nos vasos de capacitância e no sistema arterial (BARRY, 2003). Em situações fisiológicas, onde há um aumento da pressão intra-abdominal, como as que se observa durante uma expiração forçada contra uma glote fechada, durante a tosse, defecação ou mesmo pela prática de exercício isométrico, o sangue é propelido em direção ao átrio aumentando assim o retorno venoso (SALGADO *et al.*, 2008). Esse aumento de retorno venoso promove uma ativação das vias aferentes vagais, que por seu turno, estão envolvidas na liberação de vários hormônios dentre os quais a colecistoquinina (CCK) que tem papel importante no retardo do esvaziamento gástrico (HELEN *et. al.*, 1988; COVASA, *et. al.*, 2000; LERAY, *et. al.*, 2003) ou mesmo o peptídeo natriurético atrial (PNA).

No nosso estudo, o estresse salino na dieta dos animais sob nefrectomia parcial 5/6, promoveu diminuição da taxa de esvaziamento gástrico da ordem de 47%, 26%, 38% nos tempos pós prandiais (10, 20 e 30 min, respectivamente). Apesar da técnica utilizada não se prestar para avaliar o trânsito intestinal isoladamente, tendo em vista que os diferentes grupos de animais apresentam padrões próprios de esvaziamento gástrico, encaminhando ao duodeno volumes diferentes de uma mesma refeição para um dado tempo pós-prandial, o trânsito gastrintestinal pode ser avaliado. Ficou evidente a aceleração do trânsito gastrintestinal, tendo em vista concentração de vermelho fenol está significativamente diminuída na porção proximal do intestino delgado dos animais sob nefrectomia parcial 5/6, submetidos à dieta salina, e sacrificados aos 30 min pós-prandiais.

Segundo a interpretação prevalente dos especialistas, o retardo no esvaziamento gástrico de líquido, tal como provocado pela dieta salina nos animais sob nefrectomia parcial, deve advir do menor tônus do estômago proximal (KELLY, 1980) e/ou da maior resistência antroduodenal ao fluxo da refeição para o duodeno (WEISBRODT, 2001).

O estômago, por intervenção das suas porções proximal e distal, pode determinar diferentes padrões de esvaziamento gástrico para variados tipos e composições de refeições (RAO *et al.*, 1993). O segmento proximal funciona como reservatório, capaz de acomodar a refeição enquanto as contrações fásicas do antro e do corpo provem um gradiente de pressão para mistura dos conteúdos intraluminais, auxiliando na propulsão do conteúdo gástrico para o duodeno (RAO *et al.*, 1993 e WEISBRODT, 2001).

No presente estudo, a despeito da utilização de uma técnica para avaliar a motilidade duodenal ser pouco efetiva pudemos observar aumento do trânsito gastrointestinal a despeito do retarde do esvaziamento gástrico. Diante desse fato, sugerimos posterior realização de outra série de estudos para avaliação do efeito da hipervolemia crônica sobre o trânsito intestinal de líquidos em ratos acordados, mediante estudo do centro de massa por meio de cintilografia ou colorimetria.

Chama a atenção o importante efeito da dieta salina sobre os parâmetros hemodinâmicos dos animais nefrectomizados parcialmente, que além de promover aumento da pressão arterial e da pressão venosa central, chega a duplicar o volume sanguíneo. Estudos anteriores do nosso grupo, Capelo *et al.* (1983) indicam que a hipervolemia aguda advinda da transfusão de uma solução de hemácias ou soluções eletrolíticas fisiológicas ou ainda a hipervolemia advinda da insuficiência cardíaca de alto débito (fruto de uma fístula arteriovenosa) (SILVA, 2008) ou de baixo débito (ocasionada por infarto agudo do miocárdio ventricular esquerdo (CAMURÇA *et al.*, 2004) em ratos, ocasionam por sua vez, retarde do esvaziamento gástrico, podem ajudar a compreender os resultados de retarde do esvaziamento gástrico encontrado nos nossos estudos.

Tendo em vista que a hipervolemia esteja relacionada com a diminuição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática (WEISBRODT, 2001) sistêmicas. Neste sentido, nosso grupo demonstrou, em estudos anteriores, que as alterações na acomodação gástrica secundária às variações volêmicas, estão relacionadas com a participação do sistema nervoso autônomo - no seu componente simpático ou parassimpático - modulando o aumento ou a diminuição da complacência gástrica de ratos (GRAÇA, 2002) Isto posto, supõe-se que os achados de retarde no esvaziamento gástrico podem estar relacionados às alterações da complacência gástrica.

Vale ressaltar que o padrão de motilidade duodenal também pode determinar alterações na taxa de esvaziamento gástrico, uma vez que as porções iniciais do duodeno parecem atuar como barreira ou “freio” ao esvaziamento gástrico, em especial das refeições sólidas e calóricas (WEISBRODT, 2001; HABA *et al.*, 1993). Consideramos que o presente trabalho também mostra aceleração do trânsito gastrointestinal, como observado nos animais sacrificados aos 30 minutos pós-prandiais, podemos sugerir que essa aceleração do trânsito intestinal pode ser secundária a um aumento da contratilidade do intestino delgado advinda da hipovolemia. Corroborando esses achados, Santos, (1997) realizando estudos de hipovolemia aguda por meio da transfusão em cães anestesiados, observou aumento da atividade contrátil duodenal.

O comportamento motor do músculo liso gastrointestinal é diverso: enquanto o esfíncter esofágico inferior exibe intensa contração tônica, a musculatura gástrica e intestinal exibe contrações fásicas com distintas ritmicidades. No miócito liso gastrointestinal, os neurotransmissores promovem a abertura de canais dependentes de voltagem na membrana celular ocasionando influxo intracelular de eletrólitos como Na^+ e Ca^{++} , bem como liberação de Ca^{++} dos estoques citoplasmáticos via fosfatidilinositol trifosfato (Rao *et al.*, 1993; WEISBRODT, 2001). O estado de contração e relaxamento do músculo liso é determinado, além do balanço intracelular e extracelular de eletrólitos, pelos nucleotídeos cíclicos (AMPc e GMPc) (BEAVO, 1995; CORBIN *et al.*, 1999).

No presente trabalho, observamos uma maior secreção ileal de sódio, nos animais sob nefrectomia parcial e submetidos à dieta salina, bem como nos animais sob nefrectomia parcial submetidos à dieta padrão. O cloreto segue a mesma tendência, visto que seu transporte nos túbulos renais e na mucosa gastrointestinal seja resultante da criação de um potencial químico e elétrico gerado a partir do sódio, e ocasionalmente, por outros eletrólitos com o auxílio de ATPase da membrana basolateral ou da borda em escova (MEDEIROS, 2008). No que diz respeito ao transporte ileal de água, observamos um aumento na secreção tanto nos animais nefrectomizados parcialmente sob dieta padrão assim como sob dieta salina. Devido ao fato das junções do epitélio do intestino delgado serem permeáveis a pequenos íons como sódio, potássio, cloro, o fluxo deste íons através destas junções, promove um gradiente para o transporte de água, o qual é sempre secundária e completamente dependente do fluxo de solutos.

Nossos achados sugerem que o trato gastrointestinal pode ajustar não somente o padrão motor aos desafios volêmicos, mas também a taxa de secreção e absorção gastrintestinais. Como podemos observar a nefrectomia parcial per se foi capaz de aumentar de forma significativa a secreção ileal de água e eletrólitos. No mesmo sentido, quando os animais nefrectomizados parcialmente foram submetidos ao estresse hidrossalino na dieta, o íleo terminal aumentou ainda mais a secreção de água, Na^+ e Cl^- , e no mesmo sentido promoveu excreção de K^+ . Chama a atenção nesses resultados que o íleo terminal é uma área absorptiva de água, Na^+ e Cl^- , mas secretora de K^+ (WEISBRODT, 2001).

O TGI, na tentativa de diminuir o volume plasmático circulante, pode diminuir a absorção intestinal ou aumentar a excreção renal de Na^+ e água. Ainda o aumento da secreção de K^+ pode ser auxiliado por up-regulation do receptor AT1 para angiotensina II, como sugerido por Hatch *et al.*, (1999) em estudos de nefrectomia parcial e absorção colônica em ratos. O TGI pode ajustar seus padrões de absorção/secreção às necessidades orgânicas sistêmicas, como se fora o rim, passando a secretar água e eletrólitos, normalmente absorvidos nessa região, ou mesmo excretando K^+ . Corroborando nossa hipótese, em estudos com modelos de insuficiência renal parcial, Sandle *et al.* (1986) demonstraram aumento da excreção celular e paracelular colônica de K^+ em ratos.

O padrão motor, secretor ou absorptivo gastrointestinal “minuto-a-minuto” resulta de uma complexa interação entre uma série de neuro-transmissores adrenérgicos, colinérgicos e não adrenérgicos não colinérgicos (NANC) ou ainda hormônios, dentre outras substâncias com ação parácrina. Algumas delas apresentam ação excitatória, já outras inibitórias. As vísceras gastrintestinais sofrem importante regulação autonômica, por vias neurais simpáticas e parassimpáticas, identificadas segundo o ponto de emergência do sistema nervoso central e a localização dos gânglios de onde partem os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares. Ademais, o TGI dispõe de complexa rede intramural de neurônios, o sistema nervoso entérico, cuja relevância pode ser evidenciada pela preservação das funções secretoras, absorptivas e motoras, mesmo após a completa deservação extrínseca (WOOD, 2005).

Dentre essas substâncias liberadas localmente no TGI ou sistemicamente, temos especial interesse no peptídeo natriurético atrial (PNA), que é liberado pelo átrio direito em situações de estiramento do miócito, seja por hipervolemia e/ou aumento do retorno venoso

central ou mesmo a distensão mecânica atrial. Mesmo a ingestão hídrica aumentada pode aumentar a secreção de PNA (RODRIGUES, 2007).

Assim sendo, o aumento da retenção gástrica observado nos nossos estudos pode está relacionado à liberação aumentada de PNA, tendo em vista existir uma forte correlação entre a taxa de retenção gástrica e os valores de volume sanguíneo dos animais estudados (r^2 0,86). Por outro lado, em trabalho recente do nosso grupo, observamos que a distensão mecânica atrial direita, por meio de balão, promove diminuição da complacência gástrica (PALHETA-JUNIOR, 2006), sem tão pouco está relacionada ao aumento dos níveis de PNA.

Utilizando um modelo elegante de distensão atrial, sem, entretanto, modificar o volume sistêmico circulante, sjövall *et al.* (1986), mostrou que o retorno venoso aumentado, pela elevação súbita dos membros inferiores (posição de Trendelenburg) de voluntários saudáveis, promove secreção duodenal, sugerindo ser o PNA o fator responsável por esses achados.

Em resumo, observamos um aumento expressivo da volemia nos animais sob nefrectomia parcial 5/6 submetidos à dieta salina, pois aquela duplicou expressivamente no período de três dias após a cirurgia. Esses resultados indicam, pois, a influência do estado volêmico sobre o comportamento motor e absorptivo gastrointestinal, sejam variações agudas ou crônicas. Ainda, podemos observar que esta hipótese é reforçada pela forte correlação entre a condição volêmica e retardo do esvaziamento gástrico de líquido nos animais nefrectomizados parcialmente sob dieta salina. Pensando desse modo, observamos que a desidratação aguda previa, pela administração subcutânea de polietilenoglicol foi capaz de reverter o retardo no esvaziamento gástrico e ainda promoveu aceleração trânsito gastrointestinal. Esse conjunto de observações, em primeira mão, corrobora a hipótese de o trato gastrointestinal poder ajustar não somente seu padrão motor como o transporte intestinal de água e eletrólitos diante de variações agudas e/ou crônicas da volemia.

CONCLUSÕES

7- CONCLUSÕES

A sobrecarga de salina na dieta de animais sob nefrectomia parcial 5/6 determina aumento de pressão arterial, taquicardia e elevação na pressão venosa central, assim com aumento do volume sanguíneo

A sobrecarga de salina na dieta de animais sob nefrectomia parcial 5/6 promoveu um retarde no esvaziamento gástrico de líquidos aos 10, 20 e 30 minutos aceleração no trânsito gastrintestinal de líquido em animais acordados.

A sobrecarga de salina na dieta de animais sob nefrectomia parcial 5/6 aumenta a secreção ileal de água e eletrólitos, tais como: sódio, potássio e cloretos pelo trato gastrintestinal.

O pré-tratamento com polietilenoglicol reverte o fenômeno de retarde no esvaziamento gástrico e as alterações hemodinâmicas.

As concentrações plasmáticas de K^+ , Na^+ e Cl^- estiveram dentro dos parâmetros normais a despeito da hipervolemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

AMANN, K.; IRZYNIEC, T.; MALL, G. The effect of enalapril on glomerular growth and glomerular lesions after subtotal nephrectomy in the rat: a stereological analysis. **Hypertens.**, 1993, 11:969-75

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

AYUS, J.C.; HUMPHREYS, M.H. Hemodynamic and renal functional changes after acute unilateral nephrectomy in the dog: role of carotid sinus baroreceptors. **Am. J. Physiol.**, 1982, 242(2):F181-F189.

BARLOW, R.B.; BOND, S.M.; GRANT, C.; MCQUEEN, D.S.; YAQOOB, Z. A comparison of effects measured with isotonic and isometric recording: II. Concentration-effect curves for physiological antagonists. **Br J Pharmacol.** 2001; 133:1087-95.

BARRY, M. Brenner In: **Benner & Rector's the Kidney**. 2 vol . Saunders; 7 edition, 2003.

BEAVO, J.A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. **Physiol Rev.** 1995; 75: 725-48.

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

BOJO, L.; NELLGARD, P.; CASSUTO, J. Effects of selective adrenergic agonists and antagonists on gastric tone in the rat. **Acta physiol Scand.** 1991; 142:517.

BROWN-CARTWRIGHT, D.; SMITH, H.J.; FELDMAN, H. Gastric emptying of a indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Gastroenterol.** 1988; 95:49-51.

BUENO, L.; FERRE, J.P.; RUCKEBUSCH Y.; Effects of anesthesia and surgical procedures on intestinal myoelectric activity in rats. **Digestive diseases and Sciences**. 1978; Volume 23, number 8.

CAMURÇA F.D.; DE QUEIROZ D.A.; LEAL P.R.; RODRIGUES C.L.; GONDIM F.A.; GRAÇA J.R.V.; ROLA F.H.; NOBRE E SOUZA M.A.; dos SANTOS A.A. Gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats is delayed after acute myocardial infarction. **Dig Dis Sci**. 2004; May;49(5):757-62.

CAPELO, L.R.; CAVALCANTE, D.M.; LEITÃO, I.A.; FILHO, G.C.; SILVA, E.A.T.da. Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume: a possible physiological role. **Braz. J. Med. Biol. Res.**1983; 16:73-76.

CARLEI, F.; CARUSO, U.; LEZOCHÉ, E.; RUSCITTO, G.; LACKIE, P.; CASCIANI, U.; SPERANZA, V.; POLAK, J.M. Hyperplasia of antral G cells in uraemic patients. **Digestion**. 1984; 29(1):26-30.

CERDÁ, J.; LAMEIRE, N.; EGGERS, N.; PANNU, N.; WANG, S.U.H.; BAGGA, A.; LEVIN, A. Epidemiology of Acute Kidney Injury. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2008; 3: 881-886.

CHAMBERLAIN, R.M.; SHIRLEY, D.G. Assessment of glomerular filtration rate in conscious and anaesthetized rats using the plasma disappearance of ^{99m}Tc DTPA. **J Physiol**. 1993; 473, 270P.

CHANG, E.B.; RAO, M.C. Intestinal water and electrolyte transport: mechanisms of physiological and adaptive responses. In: **L.R. Johnson**. Physiology of the gastrointestinal tract. 1994; 3^a ed. p 2027.

CHAVES, C.; HUMPHREYS, M.H. Amplification of the natriuretic response to acute unilateral nephrectomy by volume expansion. **Mineral Electrolyte Metal**.1988; 14:277-82.

CHEVALIER, R.L. Reduced renal mass in early postnatal development glomerular dynamics in the guinea pig. **Biol. Neonate**. 1983; 44(3):158-65.

COLLARES E.F; VINAGRE A.M.; Evidence of the effect of dipyron on the central nervous system as a determinant of delayed gastric emptying observed in rats after rats administration. **Braz J Med Biol Res**. 2003; Oct;36(10):1375-82.

COLLARES E.F; VINAGRE A.M. Effect of the GABAB agonist baclofen on dipyron-induced delayed gastric emptying in rats. **Braz J Med Biol Res**. 2005; 38: 99-104.

- CORBIN, J.D.; FRANCIS, S.H.; Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. **J Biol Chem.** 1999; 274 (20): 13; 729-32.
- COVASA, M.; RITTER, R.C.; Adaptation to high-fat diet reduces inhibition of gastric emptying by CCK and intestinal oleate. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.** 2000; 278: R166-R170.
- DE ROSALMEIDA M.C.; SARAIVA L.D.; DA GRAÇA J.R.; IVO B.B.; DA NÓBREGA M.V.; GONDIM F.A.; ROLA F.H.; DOS SANTOS A.A. Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, delays gastric emptying and gastrointestinal transit of liquid in awake rats. **Dig Dis Sci.** 2003; Oct;48 (10):2064-8.
- 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.
- DOHERTY, C.C.; O'CONNOR, F.A.; BUCHANAN, K.D.; SLOAN, J.M.; DOUGLAS, J.F. MCGEOWN, M.G. Treatment of peptic ulcer in renal failure. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.** 1977; 14:386-95.
- DOHERTY, C.C.; MCGEOWN, M.G. Prevention of upper gastrointestinal complications after kidney transplantation. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.** 1978; 15:361-71.
- 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.
- DUMITRASCU, D.L.; BARNET, J.; KIRSSCHNER, T.; WEINBECK, M. Antral emptying of semisolid meal measured by real-time ultrasonography in chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 1975; 40:636-44.
- EL GHONAIMY, E.; BARSOUM, R.; SOLIMAN, M.; EL FIKKY, A.; RASHWAN, S.; EL ROUBY, O.; HADDAD, S.; EL KHASHAB, O.; ABOUT ZEID, M.; HASSABALLAH, N.; HASSABALLAH, A. Serum gastrin in chronic renal failure: morphological and physiological correlations. **Nephron.** 1985; 39:86-94.
- EL MUNSHID, H.A.; HAKANSON, R.; LIEDBERG, G.; REHFELD, J.F.; SUNDLER, F. Importance of the kidneys for gastrin elimination and gastric function. **J. Physiol.** 1980; 299:157-71.
- FELBER, S.; ROSENTHAL, P.; HENTON, D. The BUN/creatinine ratio in localizing gastrointestinal bleeding in pediatric patients. **J. Pediatr. Gastroenterol.** 1988; 7(5):685-87.

FLECK, C.; APPENROTH, D.; JONAS, P.; KOCH, M.; KUNDT, G.; NIZZE, H.; STEIN, G. Suitability of 5/6 nephrectomy (5/6NX) for the induction of interstitial renal fibrosis in rats, influence of sex, strain, and surgical procedure. **Experimental and Toxicologic Pathology**. 2006; 57:195-205.

FRANZIN, G.; MUSOLA, R.; MENCARELLI, R. Morphological changes of the gastroduodenal mucosa in regular dialysis uraemic patients. **Histopathology**. 1982; 6(4):429-37

FREIRE, C.C.F. Efeitos da hipovolemia aguda leve no esvaziamento gástrico e na distribuição intra-gástrica de líquidos em humanos saudáveis. **Dissertação de mestrado**, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

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.

GABBERT, H.; WAGNER, R.; HOHN, P.; KERN, O.; WANITSCHKE, R. Does uremic enterocolitis exist? A morphological and functional investigation of rat intestine in chronic renal insufficiency. **Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol**. 1981;37(3):285-96.

GILJA, O. H., HAUSKEN, T., ODEGAARD, S. BERSTAD, A. Gastric emptying measured by ultrasonography. **World J Gastroenterol**. 1999; 5(2):93-94.

GOLD, C.H.; MORLEY, J.E.; VILJOEN, M.; TIM, L.O; DE FOMSECA, M.; KALK, W.J. Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. **Nephron**.1980; 25(2):92-9.

GOLDSTEIN, H.; MURPHY, D.; SOKOL, A.; RUBINI, M.E. Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis. **Arch. Intern. Med**. 1967; 120:645-53.

GONDIM, F.A; A.A.; OLIVEIRA, G.R.; GRAÇA, J.R.V.; CAVALCANTE, D.J.M.; SOUZA, M.A.N.; SANTOS, A.A.; ROLA, F.H. Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. **Braz. J. Med. Biol. Res**. 1998; 31:967-73.

GONDIM, F.A; OLIVEIRA, G.R.; GRAÇA, J.R.; GONDIM R.B.; ALENCAR, H.M.; DANTAS, R.P.; SANTOS, A.A.; ROLA, F.H. Neural mechanisms involved in the delay of gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. **Neurogastroenterol Motil**. 1999; 11(2):93-9.

GRAÇA, J.R.V.; GONDIM, F. DE A.A.; CAVALCANTE, D.I.M.; XAVIER-NETO, J.; MESSIAS, E.L.M.; REGO, M.C.V.; MARQUES, J.A.P.; SANTOS, A.A.; ROLA, F.H.

Gastroduodenal resistance and neural mechanisms involved in saline flow decrease elicited by acute blood volume expansion in anesthetized rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 1997; 30:1257-66.

GRAÇA, J.R.V. Estudo da Complacência Gástrica em Ratos Anestesiados: Modelo Pletismométrico e Efeito de variações Agudas da Volemia, fortaleza, 113pp. **Dissertação de Mestrado**, UFC, 1999.

GRAÇA, J.R.V.; LEAL, P.R.L.; GONDIM, F.A.A.; ROLA F.H.; SANTO A.A. Variações in gastric compliance induced by acute blood volume change in anesthetized rats. **Braz J Med and Biol Res.** 2002; 35: 405-410.

GRETZ, N.; MEISINGER, E.; STRAUCH, M. Limitations and problems of animal experiments in uremia. **Contr. Nephrol.** 1988; 60:252-63.

GUYTON, A.C; HALL, J.E. Integração dos mecanismos renais para o controle do volume sanguíneo e do volume do líquido extracelular; e regulação do potássio, do cálcio, do fosfato e do magnésio. In: **Tratado de Fisiologia Médica.** 2002; 10ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Pág. 312-320.

HABA T, SARNA SK. Regulation of gastroduodenal emptying of solids by gastroduodenal contractions. **Am J Physiol.** 1993; 264: G261-71.

HALLGREN, R.; KARLSSON, F.A. Lundquist, G. Serum level of immunoreactive gastrin: influence of kidney function. **Gut.** 1978; 19(3):207-13.

HATCH, M.; FREEL, R. W.; VAZIRI, N.D. AT1 receptor up-regulation in intestine in chronic renal failure is segment specific. **Eur J Physiol.** 1999; 437:881-887.

HELEN, E.; RAYBOULD, TACHÉ, Y. Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 1988; 255: G242-G246.

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

HERCULANO, J.R.; TRONCON, L.E.; APRILE, L.R.; MORAES, E.R.; SECAF, M.; ONOFRE, P.H.; DANTAS, R.O.; OLIVEIRA, R.B. Diminished retention of food in the proximal stomach correlates with increased acidic reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspeptic symptoms. **Dig Dis Sci.** 2004; May;49(5):750-6.

- HIGGINS-JR, J.T.; BLAIR, N.P. Intestinal transport of water and electrolyte during extracellular fluid volume expansion in dogs. **J. Clin. Invest.** 1971; 30: 2569.
- HOHENEGGER, M.; RANEBURGER, J.; ESPOSITO, R.; GIORDANO, C. Cardiovascular system and tissue oxygen pressure (ptO₂) in bilaterally nephrectomized rats. **Exp. Pathol.** 1990; 39(11):18-24.
- HOSTER, E.A.J.; SCHURGERS, M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem?. **Crit Care Med.** 2008; Vol. 36, No. 4.
- HUMPHREYS, M.; EARLEY, L. The mechanism of decreased intestinal sodium and water absorption after acute volume expansion in the rat. **J. Clin. Invest.** 1971; 50: 2355-2367.
- KAJI, D.; THOMAS, K. Na⁺-K⁺ pump in chronic renal failure. **Am. J. Physiol.** 1987; 252:F785-F793.
- KANG, J.Y. The gastrointestinal tract in uremia. **Digestive Diseases and Sciences.** 1993; 38(2):257-68.
- KANG, J.Y.; WU, A.Y.; SUTHERLAND, I.H.; VATHSALA, A. Prevalence of peptic ulcer in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Dig. Dis. Sci.** 1988; 33(7):774-8.
- KAO, C.H.; HSU, Y.H.; WANG, S.J. Delayed gastric emptying in patients with chronic renal failure. **Nucl. Med. Commun.** 1996; 17:164-67.
- KARAKIDA, T.; HOMMA, S. compliance change of the gastrointestinal tract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Jpn. J. Physiol.** 1989; 39:559-70.
- KATSUBE, T.; KONNNO, S.; MURAYAMA, M.; YOSHIMATSU, K.; SHIOZAWA, S.; SHIMAKAWA, T.; NARITAKA, Y.; OGCAWA, K. Gastric emptying after pylorus-preserving gastrectomy: assessment using the ¹³C-acetic acid breath test **Hepatogastroenterology.** 2007; Mar;54(74):639-42.
- KELLY, K.A. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. **Am J Physiol.** 1980; 239(2):G71-76.
- KIKAI, Y.; MATSUOKA, K. The blood urea nitrogen/creatinine ratio in localizing the bleeding site in pediatric patients with gastrointestinal hemorrhage. **Nippon Ika Daigaku Zasshi.** 1990; 57(4):297-307.

LATTA, H.; LEE, T.C. Effects of excessive sodium chloride on the juxtaglomerular apparatuses and blood pressure of uninephrectomized rats. **Lab. Invest.** 1983; 49(1):99-106.

LERAY, V.; SEGAIN, J.P.; CHERBUT, C.; GALMICHE, J.P. Adaptation to low-protein diet increases inhibition of gastric emptying by CCK. **Peptides.** 2003; Dec; 24(12):1929-34.

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

LEVINE, S.; SALTZMAN, A. Are urea and creatinine uremic toxins in the rat? **Renal Failure.** 2001; 23(1):53-59.

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.

LIN, X.; MELLOW, M.H.; SOUTHMAYD, L.; PAN, J.; CHEN, J.D.Z. Impaired gastric myoelectrical activity in patients with chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 1997; 42(5):898-906.

MAGNUSSON, M.; SJUSTRUM, H.; NOREN, O; ASP, N.G.; ENESTRUM, S.; DENNEBERG, T. Small Intestinal Peptidases and Disaccharidases in Rats with Acute Uremia **Nephron.** 1991; 58:456-460.

MAGNUSSON, M.; MAGNUSSON, K.E.; DENNEBERG, T. Impaired gut barrier in experimental chronic uremic rats. **Miner Electrolyte Metab.** 1992;18(2-5):288-92.

MARGOLIS, D.M.; SAYLOR, J.L.; GEISSE, G.; DE SCHRYVERKECKSKEMETI, K.; HARTER, H.R.; ZUCKERMAN, G.R. Upper Gastrointestinal Disease in Chronic Renal Failure: A Prospective Evaluation. **Arch Intern Med.** 1978; 138(8):1214-1217.

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):105-10.

MCCONNELL, J.B.; STEWART, W.K.; THJODLEIFSSON, B.; WORMSSLEY, K.G. Gastric function in chronic renal failure. Effects on maintenance haemodialysis. **The Lancet.** 1975; 2 (7945):1121-23.

McNAMEE, P.T.; MOORE, G.W.; McGEOWN, M.G.; DOHERTY, C.C. Gastric emptying in chronic renal failure. **British Medical Journal.** 1985; 291:311-12.

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.

MEYER, J. H. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: **Physiology of the Gastrointestinal Tract** (2nd ed.), edited by L. R. Johnson. New York: Raven, 1987, vol. 1, p.613-629.

MIAO, H.; HAN, K.; GU, F. Stereologic estimates of glomerular volume in unilaterally nephrectomized rats. *Anal Quant. Cytol. Histol.* 1999; 21(1):89-92.

MUSOLA, R; FRANZIN, G; MORA, R; MANFRINI, C. Prevalence of gastroduodenal lesions in uremic patients undergoing dialysis and after renal transplantation. *Gastrointest. Endosc.* 1984; 30(6):343-46.

MUTO, S.; MURAYAMA, N.; ASANO, Y.; HOSODA, S.; MIYATA, M. Hypergastrinemia and achlorhydria in chronic renal failure. *Nephron*. 1985; 40(2):143-8.

ÖZAYKAN, B.; DOGAN, A. The Role of Vasopressin in Reduced Renal Mass-Saline Hypertension. *Journal of Medical Sciences*. 1998;(28): 29-34.

PAIMELA, H.; HARKUNEN, M.; KARONEN, S.L.; TALLGREN, L.G.; AHOGEN, J. The effect of renal transplantation on gastric acid secretion and on the serum levels of gastrin and group I pepsinogens. *Am. Clin. Res.* 1985; 17(3):105-09.

PALEVSKY, P.M. Epidemiology of Acute Renal Failure: The Tip of the Iceberg . *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 6-7.

PALHETA JUNIOR, R.C.; A distensão atrial direita diminui a complacência gástrica em ratos anestesiados e normovolêmicos. **Dissertação de mestrado**, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

PETERS, G. Compensatory adaptation o renal functions in the unanesthetized rat. *Am. J. Physiol.* 1963; 205(5):1042-48.

PISONI, R.; WILLE, K.M.; TOLWANI, A.J. The Epidemiology of Severe Acute Kidney Injury: from BEST to PICARD, in Acute Kidney Injury: New Concepts. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109:c188-c191.

PODCZECK, F. MITCHELL, C.L.; NEWTON, J.M.; EVANS, D.; SHORT, M.B. The gastric emptying of food as measured by gamma-scintigraphy and electrical impedance tomography (EIT) and its influence on the gastric emptying of tablets of different dimensions. *J Pharm Pharmacol.* 2007; Nov;59(11):1527-36.

POSNER, G.L.; FINK, S.M.; HUDED, F.V.; DUNN, I.; CALDERONE, P.G.; JOGLEKAR, S.S. Endoscopic findings in chronic hemodialysis patients with upper gastrointestinal bleeding. **Am. J. Gastroenterol.** 1983; 78(11):720-21.

RAO, S. S. C.; SCHULZE-DELRIEU, K. The stomach, pylorus and duodenum. In: **An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility** (2nd ed.), edited by D. Kumar and D. Wingate. New York: Churchill Livingstone, 1993, p. 373-374.

RAYBOULD, H.E.; PLOURDE, V.; ZITTEL, T.; BOVER, J.; QUINTERO, E. Gastric emptying of solids but not liquids is decreased in rats with chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 1994; 39(11):2301-05.

REYNELL, P.C.; SPRAY, G.H. A technique for the simultaneous measurement of gastrointestinal transit and intestinal absorption in rats. **J. Physiol** (London). 1956,131:452-62.

RIBSTEIN, J.; HUMPHREYS, M.H. Renal nerves and cation excretion after acute reduction in functioning renal mass in the rat. **Am. J. Physiol.** 1984; 246:F260-65.

RICHARDS, R.J.; DONICA, M.B.; GRAYER, D. Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? **J. Clin. Gastroenterol.** 1990;12(5):500-04.

RICHET, G.; HORNYCH, A. The effect of an expansion of extracellular fluids on net Na flux in the jejunum of rats - An experimental model for the study of the third factor. **Nephron.**1969; 6:365-78.

RODRIGUES, M.N.; VANFRAECHEM, J.H.P.; FARINATTI, P.T.V. Non-Invasive Estimate of Cardiac Output During Exercise Based on Impedance Cardiography and Oxygen Uptake in the Elderly. **Arq Bras Cardiol.** 2007; 88(1): 71-75.

ROLA, F.H.; SANTOS, A.A.; XAVIER-NETO, J.; CRISTINO-FILHO G.; ROCHA C.I.; SANTIAGO A.T.JUNIOR; GONDIM F.DE A.A.; PEREIRA J.M.; CAPELO L.R. Effects of acute volemic changes on jejunal compliance in dogs. **Braz. J. Med. Res.**, 1989, 22(4):523-31.

SALGADO, E.C.; JUNIOR, R.F, SILVA V.J.D. As Veias e o Retorno Venoso. In: **Aires MM. Fisiologia.**, 2008, 3ed, pág. 533.

SANDLE, G.I.; GAIGER, E.; TAPSTER, S.; GOODSHIP, T.H. Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. **Clin. Sci.** 1986; 71(4):393-401.

SANTOS, A.A.; XAVIER-NETO, J.; SANTIAGO-JR, A.T.; SOUZAM, A.N.; MARTINS, A.S.; ALZAMORA, F.; ROLA, F.H. Acute volaemic changes modify the gastroduodenal

resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. **Acta Physiol Scand.** 1991;143: 261-269.

SANTOS, A.A. 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. 1997.

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.

SCHWIZER, W.; FRASER, R.; BOROVICKA, J.; ASAL, K.; CRELIER, G.; KUNZ, P.; BOESIGER, P.; FRIED, M. Measurement of proximal and distal gastric motilidade with magnetic resonance imaging. **Am. J. Physiol.** 1996; 271:G217-G222.

SCHEDL, H. P.; CLIFTON, J. A. Kinetics of intestinal absorption in man: Normal subjects and patients with sprue. **J. Clin. Invest.** 1961; 40:1079.

SILVA, A.P.; FREIRE, C.C.; GONDIM, F.A.; LACERDA, R.P; GRAÇA, J.R.; ROLA, F.H.; SANTOS, A.A. Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Ren Fail.** 2002; May;24(3):275-84.

SILVA, M.T.B. A sobrecarga aguda cardíaca advinda de fístula aorto-caval retarda o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos acordados. In: **Dissertação de mestrado.** Fortaleza, Universidade Federal do Ceará, 2008.

SILVA, M.T.B.; PALHETA JUNIOR, R.C.; SANTOS, A.A. Monitoração hemodinâmica em ratos acordados com sobrecarga de volume por fístula arteriovenosa. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica,** 2008.

SJÖVALL, H. *et al.* Evidence for cardiac volume-receptor regulation of feline jejunal blood flow and fluid transport. **Am. J. Physiol.**1984; 246: G401.

SJÖVALL, H. *et al.* Intestinal fluid and electrolyte transport in man during reduced circulating blood volume. **Gut.** 1986; 27: 913.

SOARES, A.C.F.; VINAGRE, A.M.; COLLARES, E.F.; Effect of antipyrine on the gastric emptying of liquid in rats. **Braz J Med Biol Res.** 2006; Nov;39(11):1507-12.

SOFFER, E.E.; GEVA, B.; HELMA, C.; AVNI, Y.; BAR-MEIR, S. Gastric emptying in chronic renal failure patients on hemodialysis. **J. Clin. Gastroenterol.** 1987; 9(6):651-53.

TAKAHASHI, T. OWYANG, C. Characterization of vagal pathways mediating gastric accommodation reflex in rats. **J. Physiol.** 1997; 504:479-488.

VAN DER VELDE, P.; KOSLOWSKY, I.; KOOPMANS, H.S. Measurement of gastric emptying during and between meal intake in free-feeding lewis rats. **Am. J. Physiol.** 1999; 276;R597-605.

VAN LIERE, E.J. *et al.*, The effect of acute hemorrhage on absorption from the small intestine. **Am. J. Physiol.** 1938; 124: 103.

WEE, A.; KANG, J.Y.; HO, M.S.; CHOONG, H.L.; WU, A.Y.T.; SUTHERLAND, I.H. Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and the prevalence of *Helicobacter* - like organisms. **Gut.** 1990; 31:1093-96.

WEISBRODT, NW. **Gastrointestinal Motility**. Edited by Leonard R. Johnson. 6th Ed. Mosby, St. Louis, Missouri, USA, 2001.

WESDORP, R.I.; FALCAO, H.A.; BANKS, P.B.; MARTINO, J.; FISCHER, J.E. Gastrin and gastric acid secretion in renal failure. **Am. J. Surg.** 1981; 141(3):334-38.

WOOD, J.D. Neurogastroenterologia e Motilidade Gastrintestinal. In: Rhoades, R.A., Tanner, G. A. **Fisiologia Médica**. 2ed. Guanabara, 439-469. 2005.

WRIGHT, R.A.; CLEMENTE, R.; WATHEN, R. Gastric emptying in chronic renal failure receiving hemodialysis. **Arch. Intern. Med.** 1984; 144(3):495-496.

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.

APÊNDICES

SIGLAS:

C= Controle

D= Intestino Distal

E= Estômago

FC= Frequência Cardíaca

M= Intestino Médio

NEFRE - Nefrectomia

P= Intestino Proximal

PAM= Pressão Arterial Média

PEG- Polietilenoglicol

PVC= Pressão venosa Central

RETENÇÃO GÁSTRICA 10 MIN							
E- ÁGUA NEFRE	E- SALINA NEFRE	P- ÁGUA NEFRE	P- SALINA NEFRE	M- ÁGUA NEFRE	M- SALINA NEFRE	D- ÁGUA NEFRE	D- SALINA NEFRE
40,25	51,52	14,14	17,16	38,53	25,02	7,06	6,28
45,99	56,63	30,40	17,61	21,50	25,44	2,00	0,30
39,88	67,70	36,00	22,40	14,51	9,85	9,59	0,00
42,10	60,88	35,20	38,07	19,20	1,05	5,60	0,00
38,20	45,46	34,10	19,29	18,10	26,45	8,10	8,78
	44,66		48,03		6,92		0,36
	52,01		30,41		17,40		0,15
	59,52		29,12		5,33		6,01
	44,81		36,23		14,49		4,45
	57,74		25,91		15,59		0,74
	48,98		28,82		9,90		12,28
41,28±1,32	53,62±2,26	29,96±4,07	28,45±2,88	22,36±4,19	14,31±2,60	6,47±1,29	3,57±1,29

RETENÇÃO GÁSTRICA 20 MIN							
E- ÁGUA NEFRE	E- SALINA NEFRE	P- ÁGUA NEFRE	P- SALINA NEFRE	M- ÁGUA NEFRE	M- SALINA NEFRE	D- ÁGUA NEFRE	D- SALINA NEFRE
17,00	35,55	27,86	20,85	34,38	39,01	20,74	4,57
17,53	52,66	30,78	28,22	33,02	15,60	18,65	3,51
30,30	23,32	37,57	27,27	13,17	49,17	18,94	4,10
10,37	34,31	2,94	28,61	70,25	35,09	16,42	8,61
31,68	53,04	15,08	18,75	50,30	27,92	2,92	5,10
36,30	36,72	36,00	22,02	27,53	41,12	0,16	12,2
41,74	39,09	23,91	23,57	34,16	35,19	0,17	2,15
39,37	32,88	40,38	28,60	20,08	38,28	0,14	7,21
28,51		29,68		41,06		0,72	
33,24		31,75		30,43		4,58	
28,61±3,28	38,44±3,54	27,60±3,56	24,73±1,39	35,44±5,04	35,17±3,51	8,34±2,86	5,93±1,50

RETENÇÃO GÁSTRICA 30 MIN							
E- ÁGUA NEFRE	E- SALINA NEFRE	P- ÁGUA NEFRE	P- SALINA NEFRE	M- ÁGUA NEFRE	M- SALINA NEFRE	D- ÁGUA NEFRE	D- SALINA NEFR
13,73	34,43	11,50	17,01	59,38	38,42	15,38	10,12
29,84	39,11	20,87	12,82	21,09	24,54	28,17	23,51
27,18	42,48	23,38	13,17	36,11	39,51	13,31	4,82
13,84	19,35	48,00	12,69	27,34	58,92	10,79	9,01
13,84	24,21	28,93	15,42	48,45	50,07	8,76	10,28
29,94	34,60	34,73	21,56	20,91	29,97	14,39	13,84
24,15		16,46		49,14		10,23	
17,97		21,04		41,43		19,54	
21,31±2,57	32,36±3,61	25,61±4,06	15,44±1,40	37,98±4,99	40,25±5,16	15,07±2,22	11,93±2,59

RETENÇÃO GÁSTRICA 10 MIN - POLIETILENOGLICOL											
E NEFRE ÁGUA	E NEFE SALINA	E NEFRE PEG	P NEFRE ÁGUA	P NEFRE SALINA	P NEFRE PEG	M- NEFRE ÁGUA	M NEFRE SALINA	M- NEFRE PEG	D NEFRE ÁGUA	D NEFRE SALINA	D NEFRE PEG
40,25	51,52	31,30	14,14	17,16	29,63	38,53	25,02	21,68	7,06	6,28	17,37
45,99	56,63	31,20	30,40	17,61	28,47	21,50	25,44	19,87		0,30	20,45
39,88	67,70	30,32	36,00	22,40	30,51	14,51	9,85	32,46	9,59	0,00	6,69
42,10	60,88	34,55	35,20	38,07	27,84	19,20	1,05	23,79	5,60	0,00	13,80
38,20	45,46		34,10	19,29		18,10	26,45		8,10	8,78	
	44,66			48,03			6,92			0,36	
	52,01			30,41			17,40			0,15	
	59,52			29,12			5,33			6,01	
	44,81			36,23			14,49			4,45	
	57,74			25,91			15,59			0,74	
	48,98			28,82			9,90			12,28	
41,28±1,32	53,62±2,26	31,84±0,92	29,96±4,07	28,47±2,88	29,11±0,59	22,36±4,19	14,31±2,60	24,45±2,78	6,47±1,29	3,58±1,29	14,58±2,95

RETENÇÃO GÁSTRICA % 10, 20 E 30 MIN PÓS-PRANDIAL					
E- 10 MIN NEFRE ÁGUA	E- 10 MIN NEFRE SALINA	E- 20 MIN NEFRE ÁGUA	E - 20 MIN NEFRE SALINA	E- 30 MIN NEFRE ÁGUA	E- 30 MIN NEFRE SALINA
40,25	51,52	17,00	35,55	13,73	34,43
45,99	56,63	17,53	52,66	29,84	39,11
39,88	67,70	30,30	23,32	27,18	42,48
42,10	60,88	10,37	34,31	13,84	19,35
38,20	45,46	31,68	53,04	13,84	24,21
	44,66	36,30	36,72	29,94	34,60
	52,01	41,74	39,09	24,15	
	59,52	39,37	32,88	17,97	
	44,81	28,51			
	57,74	33,24			
	48,98				
41,28±1,32	53,62±2,26	28,61±3,28	38,44±3,54	21,31±2,57	32,36±3,61

RETENÇÃO GÁSTRICA % 10 MIN PÓS-PRANDIAL											
E NEFRE ÁGUA	E FO ÁGUA	E FO SALIN A	P NEFRE ÁGUA	P FO AGUA	P FO SAL	M NEFRE ÁGUA	M FO ÁGUA	M FO SALIN A	D NEFRE ÁGUA	D FO ÁGUA	D FO SALIN
40,25	35,81	33,03	14,140	10,57	37,88	38,53	48,61	29,08	7,06	5,00	0,00
45,99	30,85	26,65	30,40	29,93	36,56	21,50	35,62	31,14	2,00	3,60	5,61
39,88	29,09	50,61	36,00	56,40	37,16	14,51	13,64	11,11	9,59	0,85	1,12
42,10	37,00	38,56	35,20	52,40	46,18	19,20	5,20	12,95	5,60	4,90	2,30
38,20	36,20	41,00	34,10	34,60	28,90	18,10	20,60	22,40	8,10	8,60	7,70
41,28±1,32	33,79±1,59	37,97±4,01	29,96±4,07	36,78±8,26	37,33±2,74	22,36±4,19	24,73±7,77	21,33±4,07	6,47±1,29	4,59±1,25	3,34±1,43

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS -NEFRE SALINA				
Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	Sódio mEq/l	Potássio mEq/l	Cloro mEq/l
47,20	0,53	135,	5,9	104,70
46,17	0,55	140,	7,8	105,97
59,30	0,73	135,	7,8	120,38
43,20	0,59	134,	7,9	117,01
44,90	0,48	137,	4,1	107,46
53,00	0,44	146,	3,4	107,00
42,00	0,28	138,	3,1	104,00
49,00	0,48	138,	4,4	110,00
55,00	0,55	144,	4,7	108,00
	0,69	136,	4,7	97,00
	0,97	132,	4,7	95,00
	0,51	121,	7,5	93,00
	0,73	113,		95,90
	0,60	122,		98,90
	0,52	114,		98,00
	0,86	126,		96,90
		144,		
		140,		
		154,		
48,86±1,93	0,59±0,04	134,20± 2,46	5,5±0,5	103,70±1,98

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS - NEFRE ÁGUA				
Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	Sódio mEq/l	Potássio mEq/l	Cloro mEq/l
43,40	0,77	140,	7,8	101,0
46,10	0,55	140,	3,8	105,9
53,00	0,50	143,	3,4	106,0
55,00	0,40	142,	3,5	105,0
53,00	0,54	142,	3,1	101,0
	0,33	141,	2,9	102,0
	0,46		5,7	108,0
			5,5	
50,1±2,25	0,50±0,05	141,3±0,49	4,46±0,60	104,12±1,05

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS PLASMÁTICOS - FO- SALINA				
Uréia mg/dl	Creatinina mg/dl	Sódio mEq/l	Potássio mEq/l	Cloro mEq/l
46	0,5	139	3,7	98,0
54	0,7	137	4,3	106,0
37	0,6	139	4,2	101,2
41	0,8	143	3,5	99,0
51	0,6	132	3,6	103,2
				107,1
				103,4
45,8±3,12	0,64±0,05	138±1,78	3,86±0,16	102,55±1,28

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS- NEFRE SALINA			
PAM	PVC	FC	Volume sanguíneo
125	6,6	530,00	10,5
128	7,7	550,00	11,5
122	4,8	502,00	15,3
117	6,05	487,60	17,2
122	8,4	463,00	15,1
120	9,9	422,50	
105	10,8	459,00	
120	11,9	477,00	
	8,3		
119,87±2,43	8,27±0,76	486,38±14,43	13,92±1,25

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS - NEFRE ÁGUA			
PAM	PVC	FC	Volume sanguíneo
106,00	2,1	359,00	6,2
110,00	2,6	383,00	6,4
108,00	1,3	389,00	7,9
98,00	0,9	400,00	7,3
97,00	1,5	397,00	9,2
103,8±2,65	1,68±0,30	385,6±7,29	7,4±0,54

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS - FO - SALINA			
PAM	PVC	FC	Volume sanguíneo
104,50	1,2	345,00	7,0
111,00	3,0	398,00	7,1
107,30	1,0	397,00	7,3
99,00	0,9	401,00	7,2
93,00	0,4	395,00	7,1
102,96±3,16	1,3±0,44	387,2±10,59	7,14±0,4

TAXA DE TRANSPORTE ILEAL (ÁGUA)			
FO- AGUA	FO- SALINA	NEFRE ÁGUA	NEFRE SALINA
0,02	0,08	-0,08	-0,09
-0,06	-0,06	-0,06	-0,09
-0,08	0,02	-0,09	-0,10
0,08		-0,02	-0,15
-0,010±0,036	0,013±0,040	-0,062±0,015	-0,107±0,014

TAXA DE TRANSPORTE ILEAL (SÓDIO)			
FO- AGUA	FO- SALINA	NEFRE ÁGUA	NEFRE SALINA
9,72	5,49	-9,27	-14,06
1,18	-11,88	-10,80	-15,99
-5,57	7,88	-7,60	-13,70
12,11	0,50		-12,92
4,40	0,50		
4,40	0,50		
4,37±2,56	0,49±2,78	-9,22±0,92	-14,17±0,65

TAXA DE TRANSPORTE ILEAL (CLORO)			
FO- AGUA	FO- SALINA	NEFRE ÁGUA	NEFRE SALINA
36,34	24,30	-9,80	-10,64
-12,60	-12,28	-16,10	-27,37
2,25	9,84	-19,13	-22,09
19,04	7,30	-8,00	-15,79
11,30	7,30	-12,15	-17,55
11,30	7,30	-5,43	
12,45	11,92		
4,97			
10,63±4,96	7,95±4,07	-11,77±2,09	-18,69±2,84

TAXA DE TRANSPORTE ILEAL (POTÁSSIO)			
FO- AGUA	FO- SALINA	NEFRE ÁGUA	NEFRE SALINA
-0,33	-0,19	-0,30	-0,27
-0,39	-0,53	-0,37	-0,53
-0,48	-0,12	-0,32	-0,26
0,12	0,18	-0,26	-0,45
0,07		-0,19	-0,49
		-0,09	
-0,20±0,12	-0,16±0,14	-0,25±0,04	-0,40±0,05

