

**ANA PAULA TEIXEIRA DA SILVA**

**EFEITOS DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA  
SOBRE O ESVAZIAMENTO GÁSTRICO E  
TRÂNSITO GASTRINTESTINAL DE LÍQUIDO EM  
RATOS ACORDADOS.**

**Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em  
Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito parcial  
para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.**

**Orientador: Armenio Aguiar dos Santos  
Co-orientador: Francisco Hélio Rola**

**Fortaleza, Ceará, Brasil, 2003**

S578e Silva, Ana Paula Teixeira da.

Efeitos da insuficiência renal aguda sobre o esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados / Ana Paula Teixeira da Silva: - Fortaleza, 2003

128f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Armenio Aguiar dos Santos

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.

Faculdade de Medicina

1.Insuficiência renal aguda 2.Experimentação animal  
3.Ratos-Fisiologia 4.Fisiologia digestória 5.Motilidade gastrintestinal 6.Esvaziamento gástrico 7.Trânsito gastrintestinal 8. Nefrectomia I.Santos, Armenio Aguiar dos (Orient.) II.Título

CCD:591.13

A verdadeira medida de um homem não se vê na forma como se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas em como se mantém em tempos de controvérsia e desafio.

Martin Luther King Jr.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese ao meu esposo Francisco Meireles de Oliveira, aos meus pais, Adelaide e Manoel, às minhas irmãs Edneuma e Janne e aos meus avós José e Joventina.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Armenio Aguiar dos Santos, pela amizade e por sua importante contribuição na minha formação científica.

Ao Professor Francisco Hélio Rôla pela amizade, incentivo à pesquisa e colaboração ao longo desse trabalho.

Aos amigos do Laboratório Escola Prof. Luiz Capelo, Caio, Bruno Barreto, Marcel, Celso, Luciana, Mauro, Paula Araújo, Davi, Bruno, Paula Rola, Dário, Paulo Roberto, Flávio, Cleonísio, Cristiano e Gislano pela cooperação na realização dos experimentos e pelo incentivo à minha pesquisa.

Aos doutorandos Ronaldo e Francisco de Assis pelo incentivo na realização desse trabalho.

Aos professores Marcos Raimundo Vale e Glauce Viana pelo espaço e equipamento cedidos para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao apoio técnico para a realização desse trabalho oferecido pelo senhor Haroldo Pinheiro.

À coordenação do curso de Pós-Graduação, representada pelos professores Ronaldo e Armenio, pelo esforço em criar condições tecnológicas para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia, na pessoa do Prof. Odorico de Moraes, pelo espaço cedido para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação pela agradável parceria conseguida durante esse período.

Às secretárias Silvia e Áurea pelos auxílios prestados aos alunos do Curso de Pós-Graduação.

Ao Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia que cedeu os animais para a realização desse trabalho.

Às instituições de fomento à pesquisa FUNCAP, CNPq e CAPES, bem como a UFC por terem contribuído com o financiamento desse trabalho.

Aos animais por serem os únicos capazes de manter a harmonia terrena.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE TABELAS</b>	.....	<b>08</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	.....	<b>11</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	.....	<b>14</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b>	.....	<b>15</b>
<b>RESUMO</b>	.....	<b>16</b>
<b>ABSTRACT</b>	.....	<b>17</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	.....	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS</b>	.....	<b>30</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	.....	<b>32</b>
<b>RESULTADOS</b>	.....	<b>46</b>
<b>DISCUSSÃO</b>	.....	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	.....	<b>102</b>
<b>ANEXOS</b>	.....	<b>114</b>

## LISTA DE TABELAS

**TABELA 1a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 59

**TABELA 1b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 60

**TABELA 2a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 62

**TABELA 2b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 63

**TABELA 3a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 70

**TABELA 3b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 71



**TABELA 4a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 73

**TABELA 4b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 74

**TABELA 5a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 76

**TABELA 5b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 77

**TABELA 6a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 79

**TABELA 6b.** Parâmetros bioquímicos obtidos 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 80

**TABELA 7a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos após a infusão de uréia e creatinina ou de solução salina

Página 82

**TABELA 7b.** Parâmetros bioquímicos obtidos após a infusão de uréia e creatinina ou de solução salina

Página 83

**TABELA 8a.** Parâmetros hemodinâmicos obtidos após a retração do volume sanguíneo mediante sangria ou não de ratos anéfricos por 12h.

Página 95

**TABELA 8b.** Parâmetros bioquímicos obtidos após a retração do volume sanguíneo mediante sangria ou não de ratos anéfricos por 12h.

Página 96

## LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 58

**FIGURA 2.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 61

**FIGURA 3a.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 10min.

Página 64

**FIGURA 3b.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia no período pós-prandial de 20min.

Página 65

**FIGURA 3c.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 30min.

Página 66

**FIGURA 3d.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia no período pós-prandial de 45min.

Página 67

**FIGURA 3e.** Curva temporal das taxas de esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados obtida 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 68

**FIGURA 3f.** Correlação linear entre o esvaziamento gástrico e o volume sangüíneo de ratos sob nefrectomia bilateral e falso-operados.

Página 69

**FIGURA 4.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 72

**FIGURA 5.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 75

**FIGURA 6** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.

Página 78

**FIGURA 7.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos a infusão de uréia (180mg/mL) e creatinina (1,8mg/mL) ou de solução de salina (NaCl 0,9%).

Página 81

**FIGURA 8.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos ou não a retenção do volume sanguíneo mediante sangria, 12h após a nefrectomia bilateral.

Página 84

## **LISTA DE ABREVIATURA**

IRA – Insuficiência renal aguda

EUA – Estados Unidos da América

COBEA – Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

PE50 – Polietileno 50

EG – esvaziamento gástrico

GI - gastrintestinal

PAm – pressão arterial média

PVC – pressão venosa central

rpm – rotações por minuto

ABS – absorbância

C – concentração

M – massa

EPM – erro padrão médio

GE - gastric emptying

## ANEXOS

1. Resultados individuais do protocolo 1.
2. Resultados individuais do protocolo 2.
3. Resultados individuais do protocolo 3.
4. Resultados individuais do protocolo 4.
5. Silva, A.P.T.; Freire, C.C.F.; Gondim, F. de A.A.; Lacerda, R.P.; Graça, J.R.V.; Rola, F.H.; Santos, A.A. (2002) Bilateral nephrectomy delays gastric emptying of a liquid meal in awake rats. **Renal Failure**.24(3):275-84.

## RESUMO

A insuficiência renal ocasiona importantes disfunções gastrintestinais. Entretanto poucos estudos apontam a relação entre a insuficiência renal e o funcionamento do trato gastrintestinal. Neste trabalho estudamos o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados, às 6, 12 e 24 horas após a remoção cirúrgica de um ou ambos os rins. Em todos os protocolos experimentais, o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal foram determinados segundo a técnica descrita por Reynell & Spray. O esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal foram significativamente reduzidos às 6, 12 e 24 horas após ambos os rins terem sido removidos. A remoção de um único rim não teve efeito sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal. Houve um acentuado aumento no volume sangüíneo bem como nos níveis plasmáticos de uréia e creatinina após a nefrectomia bilateral. Em seguida, avaliamos se este fenômeno foi causado pela azotemia. Num determinado grupo de animais observamos que a infusão de uréia e creatinina não teve efeito sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal nos animais intactos. Além disso, a retração de 30% do volume sangüíneo efetivo reverteu o retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal nos animais submetidos a nefrectomia bilateral. Em síntese, a nefrectomia bilateral induz a inibição da motilidade gastrintestinal que parece ser ocasionada pela hipervolemia e não pela azotemia induzida pela nefrectomia bilateral.



## **ABSTRACT**

Renal failure leads to important gastrointestinal functional changes. However, there are only few studies focused on the relationship between renal failure and gastrointestinal tract physiology. In this work we studied the gastric emptying (GE) and gastrointestinal (GI) transit of liquid 6, 12 and 24hr after awake rats had one or both kidneys surgically removed. In both experimental protocols, GE and GI transit were measured according to Reynell & Spray procedures. GE and GI transit were significantly reduced 6, 12 and 24hr after both kidney removal. Removal of only one kidney had no effect on GE and GI transit. Blood volume was greatly increased after bilateral kidney removal as well as plasmatic urea and creatinine levels. We also evaluated whether this phenomenon was caused by azotemia. In a separate group of animals, we observed that urea and creatinine infusions had no effect on GE and GI transit in intact animals. In addition, bleeding up to 30% of blood volume reversed GE and GI transit inhibitions in animals submitted to bilateral kidney removal. In summary, bilateral nephrectomy leads to GI motility inhibition, which seems to be due to hypervolemia and not to post nephrectomy azotemia.

## **INTRODUÇÃO**

## **I. ETIOPATOGENIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL**

A insuficiência renal consiste na perda da função renal, podendo haver alteração morfológica renal, concomitante ou não. De acordo com o tempo de evolução da lesão, a insuficiência renal pode ser aguda ou crônica. No caso da insuficiência renal aguda (IRA), ocorre súbita deterioração nos níveis da função renal, num período de dias ou semanas, ocasionando uma diminuição na taxa de filtração glomerular e o conseqüente aumento das escórias nitrogenadas. De acordo com o sítio da injúria, a IRA é classificada como IRA pré-renal, renal ou pós-renal (Santos et al., 1996).

É característica da IRA no estado pré-renal, decréscimo na perfusão renal e queda na taxa de filtração glomerular, a qual o néfron responde mediante a conservação de sal e água, resultando na elaboração de um pequeno volume concentrado de urina, com baixo conteúdo de sódio. A IRA pré-renal decorre comumente da perda de líquido extracelular, seja através de hemorragia (interna ou externa) ou pela perda de soluções ricas em eletrólitos pelo trato gastrointestinal ou pelos rins. Os fluidos não são necessariamente perdidos do corpo, mas podem simplesmente mudar de espaço como visto no deslocamento de fluido do espaço extracelular para o terceiro espaço. Alternativamente, o volume de fluido pode ficar constante, mas o continente em que é distribuído pode se expandir, situação encontrada após o uso de potentes vasodilatadores ou anestésicos. Finalmente, o volume de fluido extracelular pode até estar expandido como ocorre no estado edematoso, na insuficiência cardíaca congestiva, na cirrose com ascite e na síndrome nefrótica com edema, nas quais também haja perfusão renal (Santos et al., 1996).

A IRA pós-renal é observada quando há obstrução do fluxo urinário abaixo do nível renal, mas as lesões renais só são observadas quando há obstrução grave

total e protáida. Ela pode ocorrer em qualquer região distal à bexiga como na hiperplasia prostática e/ou ao nível dos ureteres, como no tumor invasivo, cálculo, trombo ou acidente cirúrgico. Nessas condições, a oligúria ou anúria ocorre somente quando os rins estão completamente obstruídos. A obstrução parcial dos rins induz poliúria, perda de habilidade na concentração urinária e perda de sódio pelo rim (Grossman, 1981).

Disfunções agudas do parênquima renal são causados por uma variedade de mecanismos imunológicos, alérgicos, isquêmicos ou tóxicos capazes de afetar diretamente o funcionamento do néfron. A síndrome da insuficiência renal aguda pode ser encontrada em diversas condições clínicas: (1) envolvimento orgânico dos vasos sangüíneos; (2) doença glomerular grave; (3) infecções maciças; (4) coagulação intravascular disseminada; (5) obstrução do fluxo urinário ou (6) necrose tubular aguda. Aproximadamente 80% dos casos de insuficiência renal aguda vista em pacientes hospitalizados, geralmente, está inserida na categoria de “necrose tubular aguda”, resultante de injúria tóxica ou isquêmica. Já a glomerulonefrite é a segunda causa mais comum de insuficiência renal aguda, cuja incidência na população adulta seria abaixo de 10% (Grossman, 1981).

A necrose tubular aguda, termo usado para se referir a uma lesão dos túbulos renais com supressão aguda da função renal, é caracterizada pela redução do volume urinário num período de 24 horas, com eliminação de 400mL de urina ou menos, mas raramente com cessação total do fluxo de urina (anúria). Dois tipos de necrose tubular aguda são descritos. A necrose tubular aguda isquêmica, que ocorre após um episódio hipotensivo (choque hipovolêmico), causando grave isquemia renal e a necrose tubular aguda nefrotóxica, que resulta da ingestão, injeção ou inalação de metais pesados, solventes orgânicos, anestésicos, venenos, etilenoglicol, antibióticos ou pesticidas que diretamente lesam as células tubulares, principalmente aquelas do segmento convoluto proximal do néfron. Deve ser

ênfatisado que enquanto a evidência morfológica de necrose tubular é óbvia na forma nefrotóxica, ela é focal, moderada e muitas vezes sutil na necrose tubular aguda isquêmica. A necrose tubular aguda é surpreendentemente rara quando o choque é devido exclusivamente a hemorragia maciça, como, por exemplo, aquela que se segue à ruptura de um aneurisma ou laceração de uma grande artéria. Ela é mais comum nos estados de choque hipovolêmico produzido por acentuada infecção bacteriana, extensas queimaduras cutâneas, lesões de esmagamento de grande extensão ou em qualquer evento médico, cirúrgico ou obstétrico complicado por um episódio de insuficiência circulatória periférica (Cotran et al., 1994).

Diferentemente da IRA, a insuficiência renal crônica consiste na perda irreversível de pelo menos 20% da função renal, caracterizada pela lenta evolução, com duração de meses a anos. Ela tende a progredir para a insuficiência renal crônica terminal, independente da continuidade dos mecanismos etiológicos iniciais. O glomérulo apresenta diminuição da luz capilar e áreas de proliferação celular, os túbulos encontram-se atrofiados e freqüentemente circundados por células inflamatórias e há ocorrência difusa de fibrose com aumento de fibroblastos e lipídios. Inúmeras doenças que se desenvolvem ao nível vascular, glomerular, tubular ou intersticial podem desencadear uma série de problemas morfofisiológicos de modo a ocasionar insuficiência renal crônica, tais como nefrosclerose, estenose da artéria renal, glomerulonefrite progressiva, nefropatia diabética, amiloidose renal, nefrite intersticial aguda, nefropatia analgésica, nefrite de Balkan, nefropatia obstrutiva incompleta, pielonefrite crônica e nefropatia por refluxo, rejeição crônica do rim transplantado e até a própria insuficiência renal aguda. (Bohle et al., 1989).

## **II. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA RENAL**

As estatísticas apontam que o número de casos de insuficiência renal aguda ainda supera a doença de curso crônico, desde que a existência de pacientes terminais com doença renal aguda é estimada em 70 por milhão de pessoas apenas nos Estados Unidos (Feest, 1993), enquanto que a insuficiência renal crônica afetaria apenas 50 em cada um milhão de pessoas na população mundial por ano (Amend & Vincenti, 1994). Estima-se que somente no ano de 1997 cerca de 100.000 pessoas recebam diálise peritoneal ou hemodiálise (Amend & Vincenti, 1994). Apesar do número elevado de pacientes renais em vigência de diálise, apenas 6% delas recebem transplante renal anualmente nos E.U.A. (Etemad, 1998). Dada a escassez de órgãos doados para a realização do transplante renal, muitos pacientes são mantidos sob diálise por um prazo de tempo prolongado, embora muitos não suportem a demora e acabem falecendo. Outro fator limitante para a sobrevivência do paciente renal é o custo da terapia da diálise que atualmente chega a exceder o orçamento dos órgãos responsáveis pela provisão de saúde pública nos países em desenvolvimento, deixando muitos desses pacientes sem qualquer assistência médico-hospitalar. A insuficiência renal, além de representar importante estresse emocional, se tornou um grande problema sócio-econômico, principalmente para os países em desenvolvimento.

## **III. ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES NA INSUFICIÊNCIA RENAL**

Pacientes com insuficiência renal aguda apresentam com frequência distúrbios hemodinâmicos, como hipervolemia e hipertensão decorrente da perda

da função renal responsável pela regulação de fluidos corporais, ocasionando uma sobrecarga de fluidos circulantes no meio interno. A rápida instauração e/ou a severidade desse distúrbio hemodinâmico pode ser capaz de agravar sobremaneira o estado mórbido do paciente (Braunwald & Gottlieb, 1984).

#### **IV. ALTERAÇÕES GASTRINTESTINAIS NA INSUFICIÊNCIA RENAL**

Com a melhoria da sobrevivência 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.

##### **IV. I. SECREÇÃO**

Alterações nas secreções digestivas são achados comuns em indivíduos com insuficiência renal. Os valores de secreção ácida na câmara gástrica variam extensamente de modo a encontrarmos relatos desde com hipo até hipercloridria. Indivíduos urêmicos sob hemodiálise foram analisados quanto a capacidade de produzir secreções gástricas basais ou estimuladas, ficando evidente uma resposta secretória normal (Gold et al., 1980), hipoclorídrica, ao ponto de alguns pacientes manifestarem ausência total de secreção gástrica (Gold et al., 1980; Paimela et al., 1985; Muto et al., 1985; Kang et al., 1988) ou, por outro lado, hiperclorídrica (Doherty et al., 1977; Gold et al., 1980; Franzin et al., 1982).

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 apresentar hipersecreção gástrica. Doherty et al. (1978) observaram que pacientes urêmicos sob diálise apresentavam hipersecreção, mas quando submetidos ao transplante renal tendiam a apresentar uma redução na secreção gástrica. Enquanto Musola et al. (1984), estudando pacientes transplantados renais encontraram aumento na secreção ácida gástrica, com evidências de úlcera péptica nos mesmos. Apesar dos resultados divergentes, Paimela et al. (1985) não encontraram nenhuma diferença significativa na capacidade de secreção ácida gástrica nos três grupos de pacientes transplantados renais estudados sob situações diversas - restrição da dieta, tratamento dialítico ou com órgão transplantado funcional.

Wee et al. (1990) ainda contabilizaram a ocorrência de *Helicobacter pylori* no estômago de 31% dos pacientes urêmicos avaliados em seus estudos, sendo que destes 68% apresentaram gastrite. Kang et al. (1991) relataram que pacientes com úlcera gástrica - positivos para *H. pylori* - apresentaram maior taxa de secreção ácida na câmara gástrica quando comparados com sujeitos negativos para *H. pylori*. Por outro lado, Triebeling et al. (1991) verificaram menor taxa de secreção ácida gástrica em pacientes urêmicos infectados com *H. pylori* quando comparados com sujeitos negativos para *H. pylori*, embora a diferença não fosse



estatisticamente significativa. Ao que parece não se conhece ainda o efeito do *H. pylori* sobre a produção de secreção ácida gástrica em pacientes urêmicos, visto que os resultados são ainda bastante controversos quanto a relação entre a bactéria *H. pylori* e a taxa de secreção gástrica.

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 gastrintestinal. 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 de creatinina em pacientes mantidos em terapia conservativa ou no período pré-dialítico dos indivíduos submetidos a diálise.

Estudo realizado por Posner (1983) afirma que pacientes sob hemodiálise crônica quando avaliados endoscopicamente por causa de uma hemorragia

gastrintestinal 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 na quantidade de secreção gástrica possam estar envolvidos com as mudanças morfológicas do trato gastrointestinal, pois são freqüentes os achados de sinais inflamatórios na mucosa gastrointestinal 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 gastrointestinal em pacientes com insuficiência renal crônica mantidos em hemodiálise. Eles ainda foram capazes de verificar, através de 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 à 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. Em estudos com animais de laboratório, Gabbert et al. (1981) descreveram que não há nenhuma evidência relevante de processos patológicos, tais como erosões e ulceração na mucosa gastrointestinal ou de colite pseudomembranosa em ratos sob insuficiência renal crônica grave.

## IV. 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) ocorre 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  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  observada por Kaji e cols (1987) no intestino de pacientes com insuficiência renal crônica. Enquanto isso, Hene et al. (1985) observaram um aumento dobrado na atividade da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  em ratos sob insuficiência renal crônica que segundo Agarwal et al. (1994) seria necessário para prevenir ou amenizar o surgimento da hipercalemia.. Aviv et al., em 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. Esses achados devem ser investigados mais a fundo com relação a alteração da bomba  $\text{Na}^+\text{K}^+$  sobre o transporte de fluidos e eletrólitos pelo intestino.

Richet (1969) verificou uma redução na secreção de sódio através do jejuno similar ao que ocorre no túbulo convoluto proximal em ratos sob hipervolemia induzida pela infusão endovenosa de fluido. 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, pensando que isso pudesse decorrer de um

alargamento nos espaços intercelulares, provavelmente devido ao aumento na pressão venosa ao ponto dessa exercer uma força hidrostática suficiente na serosa do epitélio suficiente para forçar os fluidos através dos espaços entre as células.

#### **IV. 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 um 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) e Ko et al. (1998) 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 gastrintestinal foi descrito por Belangero & Collares (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<sup>®</sup>) 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 sangüíneo, enquanto que a retração do volume sangüíneo acelerou o esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Esses resultados indicam, pois, que as alterações no volume sangüíneo são capazes de influenciar no comportamento do esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Como a motilidade gastrintestinal encontra-se alterada em animais sob insuficiência renal, particularmente quando esta fora induzida pela nefrectomia bilateral, como visto no estudo de Belangero & Collares (1998), pensamos na possibilidade de a hipervolemia - mecanismo acionado pela nefrectomia bilateral - ser a responsável pelas alterações no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal.

## **OBJETIVOS**

Dessa forma, o presente trabalho teve como principais objetivos:

1. Caracterizar o efeito da nefrectomia bilateral sobre o esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados;
2. Estabelecer a curva temporal do comportamento do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal de líquido em ratos anéfricos;
3. Caracterizar o efeito da nefrectomia unilateral sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados;
4. Estabelecer as alterações hemodinâmicas e bioquímicas induzidas pela nefrectomia (bilateral ou unilateral) e suas possíveis correlações com as mudanças no comportamento motor do trato gastrintestinal;
5. Definir o efeito da azotemia aguda induzida pela infusão de uréia e creatinina sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos intactos;
6. Verificar o efeito da retração do volume sangüíneo mediante sangria sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos anéfricosl.

## **MATERIAL E MÉTODOS**



Nos estudos aqui descritos foram utilizados apenas ratos Wistar, machos, pesando ente 180 e 220g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com as normas do COBEA - FIOCRUZ.

## **PROTOCOLO 1.**

### **“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos acordados, nefrectomizados bilateralmente ou falso-operados.**

Os animais foram mantidos em jejum, mas com livre acesso a água até momentos antes da canulação.

Inicialmente, os animais foram anestesiados com 1mL/100g de peso corporal de tribromoetanol a 2%, por via intraperitoneal. Duas cânulas de polietileno (PE50), contendo heparina (500U/mL) foram inseridas, uma na veia jugular externa direita (para registro de pressão venosa central e injeção de azul de Evans) e outra na artéria carótida esquerda (para registro da pressão arterial média). As cânulas foram, então, transpassadas subcutaneamente para a superfície da região dorsal onde foram fixadas mediante fio de sutura.

Nesta etapa, os animais foram submetidos a uma lombotomia. Após o rim ter sido identificado e liberado da cápsula de Bowman, para que as glândulas adrenais permanecessem intactas, foi realizada uma ligação obstrutiva do ureter e dos vasos sanguíneos renais e, então, feita a extirpação do rim. O mesmo procedimento foi feito para a retirada do rim contralateral (Waynforth & Fleckell, 1992). Os animais falso-operados, após a lombotomia, foram submetidos apenas a manipulação do pedículo renal.

Após a cirurgia, os animais foram deixados em gaiolas metálicas individuais, com livre acesso a solução glicofisiológica (3,5g cloreto de sódio; 1,5g cloreto de potássio; 2,9g citrato de sódio; 20,0g glicose anidra - LAFEPE), até serem submetidos aos estudos de motilidade.

Os animais sob nefrectomia bilateral (N=43) ou falso-operados (N=36) sob período pós-prandial de 20min, foram submetidos ao registro de PAm e PVC, por 5 minutos, decorridos 6, 12 ou 24 horas após a cirurgia. Em seguida, eles foram alimentados mediante gavagem com 1,5mL de uma refeição-teste contendo vermelho fenol (0,5mg/mL) em solução de glicose a 5%. Dez minutos após, eles receberam uma injeção de 0,2mL de uma solução de Azul de Evans (40mg%). Decorridos 10 minutos, os animais foram sacrificados, mediante injeção endovenosa de pentobarbital (30mg/kg), para o estudo da motilidade gastrointestinal.

Os animais anéfricos ou sob falsa-cirurgia, cujos períodos pós-prandiais foram de 10, 30 ou 45min, foram alimentados da mesma forma e decorridos 10, 30 ou 45min, eles foram sacrificados mediante injeção intravenosa de pentobarbital. (Vide Delineamento Experimental 1)

## **PROTOCOLO 2.**

**“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrointestinal (GI) de líquido em ratos acordados, nefrectomizados unilateralmente ou falso-operados.**

Após anestesia com tribromoetanol a 2%, na dose de 1mL/100g de peso corporal, por via intraperitoneal, duas cânulas de polietileno (PE50), contendo heparina (500U/mL) foram inseridas, uma na veia jugular externa direita (para registro de pressão venosa central e injeção de azul de Evans) e outra na artéria carótida esquerda (para registro da pressão arterial média). As cânulas foram,

então, transpassadas subcutaneamente para a superfície da região dorsal onde foram fixadas mediante fio de sutura.

O procedimento realizado para a retirada do rim foi o mesmo descrito no protocolo anterior. Entretanto, foi realizada apenas nefrectomia unilateral à direita, segundo a metodologia descrita anteriormente. Os animais falso-operados, após a lombotomia, foram submetidos apenas a manipulação do pedículo renal. Após a cirurgia, os animais foram submetidos à injeção subcutânea de NaCl 0,9%, num volume equivalente a 1% de seu peso corporal, subcutaneamente e, então, deixados em gaiolas metálicas individuais, com livre acesso a solução glicofisiológica (3,5g cloreto de sódio; 1,5g cloreto de potássio; 2,9g citrato de sódio; 20,0g glicose anidra - LAFEPE), até serem submetidos aos estudos de motilidade.

Passadas 6, 12 ou 24 horas da cirurgia, os animais dos grupos falso-operado (N=11) e nefrectomia unilateral (N=15) foram submetidos ao registro de PAm e PVC, por 5 minutos e, em seguida, alimentados mediante gavagem com 1,5mL de uma refeição-teste contendo vermelho-fenol (0,5mg/mL) em solução de glicose a 5%. Dez minutos após, eles receberam uma injeção de 0,2mL de uma solução de azul de Evans (40mg%). Decorridos 10 minutos, os animais foram sacrificados, mediante injeção endovenosa de pentobarbital (30mg/kg), para o estudo da motilidade gastrintestinal. (Vide Delineamento Experimental 2)

### **PROTÓCOLO 3.**

#### **“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos acordados sob azotemia aguda”.**

Após anestesia com tribromoetanol a 2%, na dose de 1mL/100g de peso corporal, por via intraperitoneal, duas cânulas de polietileno (PE50), contendo

heparina (500U/mL) foram inseridas, uma na veia jugular externa direita (para registro de pressão venosa central e injeção de azul de Evans) e outra na artéria carótida esquerda (para registro da pressão arterial média). As cânulas foram, então, transpassadas subcutaneamente para a superfície da região dorsal onde foram fixadas mediante fio de sutura.

Decorridas 24 horas da cirurgia, os animais receberam uma injeção intravenosa de 0,2mL de solução de uréia (180mg/mL, N=5) e creatinina (1,8mg/mL, N=5), seguida de infusão contínua da mesma solução sob uma taxa de 0,03mL/min (Mini-Pump Variable Flow – Control Company). O animais controles receberam injeção de 0,2mL de solução salina (NaCl 0,9%), seguida de infusão contínua da solução salina sob uma taxa de 0,03mL/min. Ambas as infusões tiveram duração de 20 minutos, completando um volume total de 0,6mL.

Imediatamente depois, os animais foram submetidos ao registro de PAm e PVC, por 5 minutos, quando, então, receberam a refeição teste (1,5mL de glicose a 5% em vermelho fenol sob uma concentração de 0,5mg/mL) sob gavagem. Dez minutos após, eles receberam uma injeção de 0,2mL de uma solução de azul de Evans (40mg%). Decorridos 10 minutos, os animais foram sacrificados, mediante injeção endovenosa de pentobarbital, para o estudo da motilidade gastrointestinal. (Vide Delineamento Experimental 3)

## **PROTOCOLO 4.**

### **“Efeito da sangria sobre o esvaziamento gástrico (EG) e do trânsito gastrointestinal (GI) de líquido em ratos sob nefrectomia bilateral”**

A nefrectomia bilateral foi realizada nos ratos de acordo com a descrição do protocolo 1. Doze horas depois, os animais foram aleatoriamente mantidos com a

volemia intacta (N=5) ou então submetidos à sangria (N=5), mediante a colheita de sangue, até um volume correspondente a 2% de seu peso corporal, a partir da cânula inserida na artéria carótida esquerda, com o auxílio de seringa e agulha contendo heparina. Imediatamente depois, eles foram submetidos ao registro contínuo da PAm e da PVC, por 5 minutos da PAm e PVC, quando então receberam a refeição teste (1,5mL de glicose a 5% em vermelho fenol sob uma concentração de 0,5mg/mL) mediante gavagem. Dez minutos após, eles receberam uma injeção de 0,2mL de uma solução de azul de Evans (40mg%). Decorridos 10 minutos, os animais foram sacrificados, mediante injeção intravenosa de pentobarbital, para o estudo da motilidade gastrintestinal. (Vide Delineamento Experimental 4)

## **I. Estudo do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal**

Para a determinação do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal, utilizamos uma modificação da técnica descrita por Reynell & Spray (1956).

Inicialmente, o estômago e o intestino delgado foram delicadamente removidos, sendo o último estendido sobre uma prancha para a medição de sua extensão em cm, dividindo-o a seguir em três segmentos consecutivos: proximal (~ 40% iniciais), medial (~ 30% intermediários) e distal (~ 30% finais). Cada segmento foi colocado num cilindro graduado contendo 100mL de NaOH a 0,1N, para medição de seu volume. A seguir, os segmentos foram fragmentados em pedaços pequenos e homogeneizados por 30 segundos. Foram retirados, então, 10mL do sobrenadante para centrifugação (2800rpm por 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 foi adicionado a 4ml de NaOH a 0,5N para a determinação, por espectrofotometria (Spectronic 20 Genesys), da absorbância (ABS) das amostras, em 560nm de comprimento de onda.

Em cada experimento, uma curva padrão para uma solução de NaOH 0,1N foi obtida relacionando a concentração de vermelho fenol com a ABS. Tendo sido estabelecido o coeficiente linear da curva de diluição padrão ( $\alpha$ ), o mesmo foi usado para determinar a concentração (C) do vermelho fenol nas amostras estudadas ( $C = ABS/\alpha$ ).

A seguir, foi determinada a massa (m) de vermelho fenol existente em cada segmento ( $m = C \times \text{volume}$ ).

A retenção de vermelho fenol em cada segmento foi calculada pela fórmula:

$$\text{Retenção Segmento } X = (\text{Volume da Víscera} + 100) \times \text{Absorbância da Víscera}$$

$$\text{Retenção Fracional do Segmento } X = \frac{\text{Retenção Segmento } X}{\text{Retenção Estômago} + \text{Retenção Intestino}} \times 100$$

$$\text{Taxa de EG (\%)} = 100 - \text{Retenção Fracional Estômago}$$

## II. Determinação dos parâmetros hemodinâmicos

Para a avaliação das condições hemodinâmicas dos animais, foi obtido o registro da pressão arterial média (PAm) e pressão venosa central (PVC), mediante a conexão das cânulas da artéria carótida esquerda e da veia jugular externa direita a transdutores de pressão (P1000B-Narco Byo-System) acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos (Powerlab). Os resultados de PAm (em

mmHg) e PVC (em cmH<sub>2</sub>O) foram agrupados em períodos conforme descritos anteriormente e expressos como média±E.P.M.

A determinação do volume plasmático foi feita pela técnica do Azul de Evans. Para isso, os animais receberam uma injeção intravenosa (0,2mL) de solução de Azul de Evans (40mg%) na cânula da veia jugular externa direita. Dez minutos depois, o sangue foi coletado por punção intracardíaca e, então, o volume sanguíneo calculado a partir dos valores de hematócrito e volume plasmático, determinados, respectivamente, mediante a centrifugação de microtúbulos capilares e a análise por espectrofotometria, em comprimento de onda de 620nm. O volume sanguíneo foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Volume plasmático} = \frac{2 \times \text{absorbância padrão}}{\text{absorbância teste}}$$

$$\text{Volume sanguíneo} = \frac{\text{volume plasmático}}{100 - \text{hematócrito}} \times 100$$

*(mL/100gPC)*

### III. Determinação dos parâmetros bioquímicos

As alíquotas de sangue foram inicialmente submetidas a centrifugação a 2800rpm, por 10 minutos, para obtenção de plasma e posteriormente a determinação das concentrações plasmáticas de uréia, creatinina, sódio, potássio e glicose e para a medição do volume sanguíneo.

Um analisador automático (Stat Profile Plus. 9, Noa Medical Corp) foi utilizado para determinar os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), Na<sup>+</sup> (mMol/L), K<sup>+</sup> (mMol/L) e glicose (mg/dL). Os valores de

osmolaridade plasmática (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram obtidos indiretamente de acordo com a seguinte fórmula (Walsh, 1992):

$$\text{Osmolaridade sangüínea} = ( 2 \times \text{Na}^+ ) + \frac{\text{Glicose}}{18} + \frac{\text{Uréia}}{6}$$

#### **IV. Análise estatística**

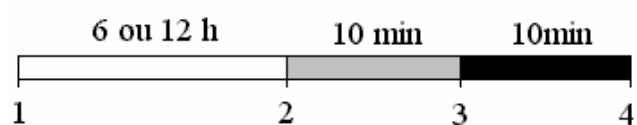
Dados (média ± E.P.M.) foram comparados pela análise de variância (ANOVA) seguida do teste “t” de Student-Newman-Keuls para determinar as diferenças estatísticas entre os valores obtidos. A regressão linear simples foi usada para correlacionar a retenção gástrica fracional e os valores de volume sangüíneo individual. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando P<0,05.



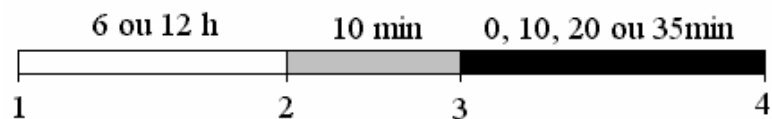
## **DELINEAMENTO EXPERIMENTAL**

## DELINEAMENTO EXPERIMENTAL 1

Grupo nefrectomia bilateral ou falso-operado estudado 6 ou 12 horas após a cirurgia



Grupo nefrectomia bilateral ou falso-operado estudado 24 horas após a cirurgia

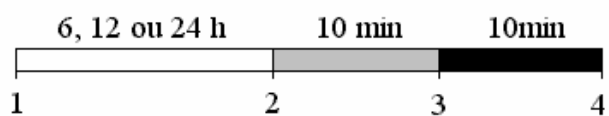


Legenda:

1. Canulação dos vasos cervicais e nefrectomia bilateral ou falso-operado
2. Gavagem
3. Injeção de Azul de Evans 40mg%
4. Sacrifício e estudo do EG e Trânsito Gastrintestinal

## DELINEAMENTO EXPERIMENTAL 2

Grupo nefrectomia unilateral ou falso-operado estudado 6, 12 ou 24 horas após a cirurgia

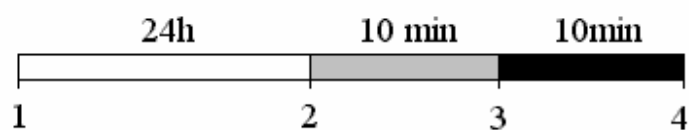


Legenda:

1. Canulação dos vasos cervicais e nefrectomia unilateral ou falso-operado
2. Gavagem
3. Injeção de Azul de Evans 40mg%
4. Sacrifício e estudo do EG e Trânsito Gastrintestinal

### DELINEAMENTO EXPERIMENTAL 3

Grupo sob infusão de uréia e creatinina ou salina

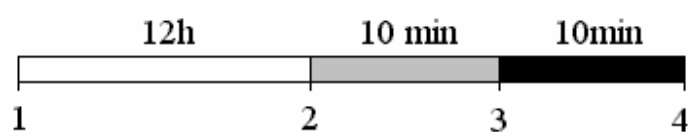


Legenda:

1. Canulação dos vasos cervicais
2. Infusão de uréia e creatinina ou salina e gavagem
3. Injeção de Azul de Evans 40mg%
4. Sacrifício e estudo do EG e do Trânsito Gastrintestinal

## DELINEAMENTO EXPERIMENTAL 4

Grupo anéfrico sangrado ou não



Legenda:

1. Canulação dos vasos cervicais e nefrectomia bilateral
2. Sangria e gavagem
3. Injeção de Azul de Evans 40mg%
4. Sacrifício e estudo do EG e do Trânsito Gastrintestinal

## **RESULTADOS**

**“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrointestinal (GI) de líquido em ratos acordados, nefrectomizados bilateralmente ou falso-operados.**

- **Animais anéfricos e controles estudados 6h após a cirurgia.**

Conforme pode ser verificado na figura 1, não houve diferença estatisticamente significativa na retenção fracional de vermelho fenol entre os animais dos grupos falso-operado e nefrectomia bilateral quando estudados 6 horas após o procedimento cirúrgico, quer seja no estômago ( $35,3 \pm 2,6$  vs  $42,7 \pm 3,0\%$ ), intestino delgado proximal ( $47,4 \pm 6,5$  vs  $42,5 \pm 3,2\%$ ), medial ( $15,2 \pm 4,7$  vs  $14,3 \pm 3,8\%$ ) ou distal ( $2,0 \pm 1,3$  vs  $0,5 \pm 0,5\%$ ).

Conforme pode se verificar na tabela 1a, o volume sangüíneo aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $7,6 \pm 0,4$  mL/100g de peso corporal no grupo falso-operado para  $12,0 \pm 0,4$  mL/100g de peso corporal no grupo nefrectomia bilateral. A pressão arterial aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $102,4 \pm 1,9$  mmHg nos animais falso-operados para  $124,0 \pm 5,1$  mmHg nos animais sob nefrectomia bilateral. Entretanto, a variação na pressão venosa central entre os grupos falso-operado ( $2,0 \pm 0,6$  cmH<sub>2</sub>O) e nefrectomia bilateral ( $2,6 \pm 0,7$  cmH<sub>2</sub>O) não se mostrou significativa ( $P > 0,05$ ).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 6h após a cirurgia estão resumidos na tabela 1b. Assim sendo, os níveis plasmáticos de uréia aumentaram significativamente de  $45,6 \pm 3,1$  mg/dL no grupo falso-operado para  $147,2 \pm 4,8$  mg/dL no grupo nefrectomia bilateral, bem como os níveis plasmáticos de creatinina, que passaram de  $0,7 \pm 0,0$  mg/dL no grupo falso-operado para  $1,9 \pm 0,1$  mg/dL no grupo nefrectomia bilateral. A concentração plasmática de sódio não variou ( $P > 0,05$ ) entre os grupos falso-operado ( $144,8 \pm 1,4$  mMol/L) e nefrectomia bilateral ( $143,6 \pm 1,4$  mMol/L). Entretanto, a concentração plasmática de

potássio aumentou de  $4,0 \pm 0,1$  mMol/L no grupo falso-operado para  $5,1 \pm 0,2$  mMol/L no grupo nefrectomia bilateral ( $P < 0,05$ ). A osmolaridade plasmática aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $296,2 \pm 1,7$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O no grupo falso-operado para  $322,8 \pm 4,2$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O no grupo nefrectomia bilateral.

- **Animais anéfricos e controles estudados 12h após a cirurgia.**

A figura 2 mostra que nos animais estudados 12h após a cirurgia houve aumento ( $P < 0,05$ ) na retenção gástrica de  $28,7 \pm 2,0\%$  no grupo falso-operado para  $64,9 \pm 1,8\%$  no grupo nefrectomia bilateral, enquanto a recuperação de vermelho fenol reduziu-se tanto no intestino delgado proximal, passando de  $53,7 \pm 2,6\%$  no grupo falso-operado para  $25,0 \pm 1,6\%$  no grupo nefrectomia bilateral ( $P < 0,05$ ) como no intestino delgado medial que variou de  $16,3 \pm 1,8\%$  no grupo falso-operado para  $9,1 \pm 0,8\%$  no grupo nefrectomia bilateral ( $P < 0,05$ ). Já a retenção no intestino delgado distal não mostrou-se estatisticamente diferente entre os dois grupos ( $P > 0,05$ ), passando de  $1,3 \pm 0,8\%$  no grupo falso-operado para  $0,7 \pm 0,4\%$  no grupo nefrectomia bilateral.

Conforme pode se verificar na tabela 2a, no grupo de animais estudados 12 horas após o procedimento cirúrgico, o volume sangüíneo aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $7,9 \pm 0,2$  mL/100g de peso corporal no grupo falso-operado para  $15,0 \pm 0,3$  mL/100g de peso corporal no grupo nefrectomia bilateral. A pressão arterial aumentou significativamente de  $105,4 \pm 3,1$  mmHg no grupo falso-operado para  $138,0 \pm 5,8$  mmHg no grupo nefrectomia bilateral. Do mesmo modo, houve elevação ( $P < 0,05$ ) na pressão venosa central que passou de  $2,4 \pm 0,6$  cmH<sub>2</sub>O para  $5,5 \pm 0,3$  cmH<sub>2</sub>O.

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 12h após a cirurgia estão resumidos na tabela 2b. Assim sendo, os valores plasmáticos de uréia



aumentaram significativamente de  $41,7 \pm 2,3$  mg/dL no grupo falso-operado para  $261,6 \pm 18,8$  mg/dL no grupo nefrectomia bilateral, bem como os de creatinina que passaram ( $P < 0,05$ ) de  $0,7 \pm 0,1$  mg/dL no grupo falso-operado para  $3,1 \pm 0,1$  mg/dL no grupo nefrectomia bilateral. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de sódio dos grupos falso-operado ( $139,6 \pm 2,2$  mMol/L) e nefrectomia bilateral ( $138,6 \pm 4,1$  mMol/L) embora as de potássio tenham aumentado significativamente de  $4,3 \pm 0,3$  mMol/L no grupo falso-operado para  $6,0 \pm 0,3$  mMol/L no grupo nefrectomia bilateral. A osmolaridade plasmática também aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $297,4 \pm 3,1$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O no grupo falso-operado para  $341,4 \pm 11,0$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O no grupo nefrectomia bilateral ( $P < 0,05$ ).

- **Animais anéfricos e controles estudados 24h após a cirurgia.**

As figuras 3a, 3b, 3c e 3d mostram que nos animais estudados 24 horas após o procedimento cirúrgico, a retenção gástrica aumentou de  $63,0 \pm 7,2\%$ ;  $33,1 \pm 1,3\%$ ;  $31,4 \pm 5,1\%$  e  $18,6 \pm 4,1\%$  no grupo falso-operado para  $72,2 \pm 9,9\%$ ;  $65,9 \pm 1,4\%$ ;  $53,9 \pm 5,2\%$  e  $40,3 \pm 2,4\%$  no grupo nefrectomia bilateral, respectivamente, nos tempos de 10, 20, 30 ou 45 minutos após a administração da refeição-teste. Estes resultados foram estatisticamente significativos nos períodos pós-prandiais de 20, 30 e 45 minutos ( $P < 0,05$ ). A retenção de vermelho fenol no intestino delgado proximal foi de  $20,0 \pm 5,2\%$ ;  $34,8 \pm 4,5\%$ ;  $35,6 \pm 8,9\%$  e  $4,2 \pm 4,2\%$  no grupo falso-operado e de  $27,2 \pm 9,9\%$ ;  $25,1 \pm 1,4\%$ ;  $22,2 \pm 4,8\%$  e  $32,5 \pm 5,4\%$  no grupo nefrectomia bilateral, respectivamente, nos tempos de 10, 20, 30 e 45 minutos após a gavagem. As diferenças nos resultados foram significativas ( $P < 0,05$ ) apenas nos períodos pós-prandiais de 20 e 45 minutos. A retenção de vermelho fenol no intestino delgado medial foi de  $17,0 \pm 6,1\%$ ;  $29,3 \pm 3,2\%$ ;  $33,0 \pm 12,5\%$  e  $77,2 \pm 8,1\%$  nos animais do grupo falso-operado enquanto naqueles do grupo nefrectomia

bilateral de  $0,0\pm 0,0\%$ ;  $7,1\pm 1,5\%$ ;  $20,9\pm 5,4\%$  e  $14,8\pm 3,0\%$  respectivamente, nos tempos de 10, 20, 30 e 45 minutos após a gavagem. A comparação desses resultados foi estatisticamente significativo nos tempos de 20 e 45 minutos após a gavagem. Já a retenção de vermelho fenol no intestino delgado distal foi de  $0,0\pm 0,0\%$ ;  $2,7\pm 1,6\%$ ;  $0,0\pm 0,0\%$  e  $0,0\pm 0,0\%$  nos animais do grupo falso-operado e  $0,0\pm 0,0\%$ ;  $1,9\pm 0,9\%$ ;  $3,0\pm 3,0\%$  e  $12,3\pm 5,7\%$  no grupo nefrectomia bilateral, respectivamente, nos tempos de 10, 20, 30 e 45 minutos, após a administração da refeição-teste, não havendo quaisquer diferença estatisticamente significativa entre estes resultados.

A figura 3e mostra a curva temporal das taxas de esvaziamento gástrico de líquido nos períodos pós-prandiais de 10, 20, 30 ou 45min em ratos acordados quando estudados 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia. É bastante evidente que o retarde máximo no esvaziamento gástrico de líquido em raos acordados se dá no tempo pós-prandial de 20min.

Neste subconjunto de animais verifica-se inclusive uma forte correlação ( $r^2=0,72$ ) entre a condição hipervolêmica e o decréscimo no esvaziamento do corante do estômago de animais anéfricos - como indicado pela equação da regressão linear  $y = 75,4 - 2,8X$  (figura 3f). O mesmo gráfico mostra que nos animais submetidos a falsa cirurgia não há qualquer correlação entre os valores de volume sangüíneo e retenção gástrica do corante.

Conforme pode ser verificado na tabela 3a, nos animais estudados 24 horas após a nefrectomia bilateral e decorridos 20min da administração da refeição-teste, houve aumento ( $P<0,05$ ) no volume sangüíneo de  $7,6\pm 0,3\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal no grupo falso-operado para  $15,9\pm 0,2\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal no grupo nefrectomia bilateral. A pressão arterial aumentou ( $P<0,05$ ) significativamente de  $101,4\pm 3,3\text{mmHg}$  no grupo falso-operado para  $138,0\pm 5,8\text{mmHg}$  no grupo nefrectomia bilateral. Do mesmo modo, a pressão venosa central aumentou

( $P < 0,05$ ) de  $2,5 \pm 0,5 \text{ cmH}_2\text{O}$  para  $6,0 \pm 0,4 \text{ cmH}_2\text{O}$ , respectivamente, nos grupos falso-operado e nefrectomia bilateral.

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 24h após a cirurgia estão resumidos na tabela 3b. Sendo assim, os níveis plasmáticos de uréia aumentaram ( $P < 0,05$ ) significativamente de  $45,8 \pm 3,1 \text{ mg/dL}$  no grupo falso-operado para  $324,4 \pm 31,9 \text{ mg/dL}$  no grupo nefrectomia bilateral, bem como os de creatinina ( $P < 0,05$ ), que passaram de  $0,6 \pm 0,0 \text{ mg/dL}$  no grupo falso-operado para  $3,6 \pm 0,1 \text{ mg/dL}$  no grupo nefrectomia bilateral. A concentração plasmática de potássio aumentou ( $P < 0,05$ ) significativamente de  $3,9 \pm 0,2 \text{ mMol/L}$  no grupo falso-operado para  $6,8 \pm 0,4 \text{ mMol/L}$  no grupo nefrectomia bilateral, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de sódio dos grupos falso-operado ( $138,0 \pm 1,8 \text{ mMol/L}$ ) e nefrectomia bilateral ( $131,0 \pm 1,0 \text{ mMol/L}$ ). A osmolaridade plasmática aumentou ( $P < 0,05$ ) de  $299,6 \pm 1,3 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$  no grupo falso-operado para  $334,0 \pm 10,8 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$  no grupo nefrectomia bilateral.

### **“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos acordados, nefrectomizados unilateralmente ou falso-operados”**

- **Animais uninefrectomia e respectivo controles estudados 6h após a cirurgia.**

Conforme pode ser verificado na figura 4, nos animais estudados 6 horas após o procedimento cirúrgico, a retenção gástrica de vermelho-fenol foi de  $17,7 \pm 2,7\%$  e de  $19,5 \pm 3,0\%$  nos grupos falso-operado e nefrectomia unilateral, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa nesses valores. A retenção da refeição-teste no intestino delgado proximal, medial e distal

foi, respectivamente,  $46,5 \pm 3,8\%$ ;  $27,6 \pm 4,8\%$  e  $8,1 \pm 1,4\%$  nos animais falso-operados e de  $45,8 \pm 5,8\%$ ;  $27,7 \pm 7,2\%$  e  $7,1 \pm 2,2\%$  nos animais sob nefrectomia unilateral ( $P > 0,05$ ).

Conforme pode ser verificado na tabela 4a, não houve diferença significativa entre o volume sanguíneo dos animais sob nefrectomia unilateral ( $9,4 \pm 1,0 \text{ mL}/100 \text{ g}$  de peso corporal) quando comparado com o grupo falso-operado ( $7,4 \pm 0,7 \text{ mL}/100 \text{ g}$  de peso corporal). Da mesma forma, não houve variação na pressão venosa central entre os grupos nefrectomia unilateral ( $1,9 \pm 0,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) e falso-operado ( $1,5 \pm 0,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) ( $P > 0,05$ ). Os valores de pressão arterial média, entretanto, aumentaram de  $110,0 \pm 2,0 \text{ mmHg}$  no grupo falso-operado para  $117,2 \pm 2,0 \text{ mmHg}$  no grupo nefrectomia unilateral ( $P < 0,05$ ).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 6h após a cirurgia estão resumidos na tabela 4b. Assim sendo, não houve variação significativa nos níveis plasmáticos de uréia nos animais submetidos a nefrectomia unilateral ( $67,0 \pm 3,9 \text{ mg/dL}$ ) quando comparados com os animais falso-operados ( $46,0 \pm 4,4 \text{ mg/dL}$ ). O mesmo foi observado quanto aos valores plasmáticos de creatinina que permaneceram similares ( $P > 0,05$ ) no grupo nefrectomia unilateral ( $0,7 \pm 0,1 \text{ mg/dL}$ ) aqueles encontrados no grupo falso-operado ( $0,6 \pm 0,1 \text{ mg/dL}$ ). As concentrações plasmáticas de sódio e potássio foram semelhantes ( $P > 0,05$ ) em ambos os grupos nefrectomia unilateral e falso-operado ( $144,5 \pm 1,2 \text{ mMol/L}$  vs.  $140,0 \pm 2,7 \text{ mMol/L}$ ) e ( $3,2 \pm 0,1 \text{ mMol/L}$  vs.  $3,6 \pm 0,2 \text{ mMol/L}$ ), respectivamente. A osmolaridade sanguínea também não variou ( $P > 0,05$ ) no grupo nefrectomia unilateral ( $310,9 \pm 1,2 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ ) com relação ao falso-operado ( $296,3 \pm 7,6 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ ).

### **Animais uninefrectomia e respectivos controles estudados 12h após a cirurgia.**

A figura 5 mostra que a retenção gástrica de vermelho-fenol foi de  $29,7\pm 6,4\%$  e  $28,1\pm 4,2\%$  nos grupos falso-operado e nefrectomia unilateral, respectivamente ( $P>0,05$ ). A retenção da refeição-teste no intestino delgado proximal, medial e distal foi, respectivamente, de  $24,5\pm 2,0\%$ ;  $35,7\pm 9,2\%$  e  $10,0\pm 4,4\%$  nos animais falso-operados e de  $27,8\pm 4,4\%$ ;  $23,7\pm 5,2\%$  e  $20,4\pm 7,4\%$  nos animais sob nefrectomia unilateral, não havendo quaisquer diferença significativa entre estes valores.

Na tabela 5a pode-se verificar que não houve diferença significativa entre o volume sangüíneo do grupo nefrectomia unilateral ( $7,4\pm 1,1\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal) quando comparado com o do grupo falso-operado ( $7,6\pm 0,5\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal). A pressão arterial média não variou significativamente, apresentando valores de  $114,3\pm 1,7\text{mmHg}$  no grupo nefrectomia unilateral e de  $107,4\pm 4,1\text{mmHg}$  no grupo falso-operado. Do mesmo modo, não houve alteração ( $P>0,05$ ) na pressão venosa central entre os grupos nefrectomia unilateral ( $1,7\pm 0,7\text{cmH}_2\text{O}$ ) e falso-operado ( $1,5\pm 0,4\text{cmH}_2\text{O}$ ).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 12h após a cirurgia estão resumidos na tabela 5b. Assim sendo, não houve variação significativa nos níveis plasmáticos de uréia nos animais do grupo nefrectomia unilateral ( $59,5\pm 3,8\text{mg/dL}$ ) quando comparados com os do grupo falso-operado ( $38,2\pm 6,2\text{mg/dL}$ ). O mesmo foi observado quanto aos níveis plasmáticos de creatinina que foi de  $0,8\pm 0,1\text{mg/dL}$  no grupo nefrectomia unilateral e, portanto, comparável ao de  $0,5\pm 0,7\text{mg/dL}$  no grupo falso-operado. As concentrações plasmáticas de sódio e de potássio foram semelhantes ( $P>0,05$ ) em ambos os grupos, nefrectomia unilateral e falso-operado ( $157,5\pm 6,4\text{mMol/L}$  vs.  $150,0\pm 2,7\text{mMol/L}$ ) e  $3,3\pm 0,1\text{mMol/L}$  vs.  $3,1\pm 0,1\text{mMol/L}$ ), respectivamente. A

osmolaridade sangüínea não variou no grupo nefrectomia unilateral ( $336,8 \pm 13,4 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ ) com relação ao falso-operado ( $317,9 \pm 7,5 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ ) ( $P > 0,05$ ).

### **Animais uninefrectomia e respectivos controles estudados 24h após a cirurgia.**

A figura 6 mostra que a retenção gástrica de vermelho-fenol foi de  $37,4 \pm 4,1\%$  e  $39,3 \pm 2,6\%$  nos grupos falso-operado e nefrectomia unilateral, respectivamente, não havendo, portanto, diferença estatisticamente significativa entre esses valores. A retenção da refeição-teste no intestino delgado proximal, medial e distal foi, respectivamente, de  $29,9 \pm 2,5\%$ ;  $18,7 \pm 2,9\%$  e  $14,1 \pm 4,2\%$  nos animais falso-operados e de  $37,0 \pm 2,1\%$ ;  $14,4 \pm 3,0\%$  e  $9,1 \pm 2,0\%$  nos animais sob nefrectomia unilateral. Da mesma forma não houve quaisquer diferenças entre estes. Não houve quaisquer diferenças entre estes.

Na tabela 6a pode-se verificar que não houve diferença significativa entre o volume sangüíneo de animais sob nefrectomia unilateral ( $8,4 \pm 0,3 \text{ mL/100g}$  de peso corporal) quando comparado com os animais falso-operados ( $7,4 \pm 0,9 \text{ mL/100g}$  de peso corporal) ( $P > 0,05$ ). A pressão arterial média não variou ( $P > 0,05$ ) apresentando valores de  $114,6 \pm 2,8 \text{ mmHg}$  no grupo nefrectomia unilateral e de  $102,0 \pm 3,2 \text{ mmHg}$  no grupo falso-operado. Do mesmo modo, não houve alteração ( $P > 0,05$ ) na pressão venosa central entre os grupos nefrectomia unilateral ( $2,0 \pm 0,2 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) e falso-operado ( $1,6 \pm 0,4 \text{ cmH}_2\text{O}$ ).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos determinados 24h após a cirurgia estão resumidos na tabela 6b. Assim sendo, não houve aumento significativo nos níveis plasmáticos de uréia nos animais sob nefrectomia unilateral ( $54,8 \pm 3,8 \text{ mg/dL}$ ) quando comparados com os falso-operados ( $45,7 \pm 8,1 \text{ mg/dL}$ ) ( $P > 0,05$ ). O mesmo foi observado quanto aos valores plasmáticos de creatinina que

permaneceram similar no grupo nefrectomia unilateral ( $0,9\pm 0,0\text{mg/dL}$ ) ao encontrado no grupo falso-operado ( $0,6\pm 0,1\text{mg/dl}$ ) ( $P>0,05$ ). A concentração plasmática de sódio foi semelhante em ambos os grupos nefrectomia unilateral ( $141,0\pm 1,9\text{mMol/L}$ ) e falso-operado ( $138,8\pm 1,2\text{mMol/L}$ ) ( $P>0,05$ ). Do mesmo modo, a concentração plasmática de potássio no plasma também não variou no grupo nefrectomia unilateral ( $3,4\pm 0,09\text{mMol/L}$ ), com resultado similar ao do grupo falso-operado ( $3,6\pm 0,7\text{mMol/L}$ ) ( $P>0,05$ ). A osmolaridade sanguínea também não variou ( $P>0,05$ ) no grupo nefrectomia unilateral ( $300,6\pm 4,6\text{mmol/kgH}_2\text{O}$ ) com relação ao grupo falso-operado ( $292,9\pm 3,7\text{mmol/kgH}_2\text{O}$ ).

#### **“Estudo do esvaziamento gástrico (EG) e trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos acordados sob azotemia aguda”.**

A figura 7 mostra que não houve variação ( $P>0,05$ ) na retenção fracional no estômago ( $33,3\pm 9,4$  vs.  $39,9\pm 5,3\%$ ) e intestinos delgado proximal ( $26,8\pm 10,9$  vs.  $23,0\pm 3,2\%$ ), delgado medial ( $31,0\pm 8,9$  vs.  $24,5\pm 4,7\%$ ) e delgado distal ( $34,9\pm 10,9$  vs.  $12,6\pm 4,2\%$ ) nos animais submetidos à infusão de solução contendo uréia e creatinina (grupo azotêmico) ou de salina (grupo controle), respectivamente.

Como pode ser visto na tabela 7a, o volume sanguíneo do grupo azotêmico ( $9,3\pm 0,2\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal) foi significativamente menor do que o do grupo controle quando comparado com o grupo azotêmico ( $8,2\pm 0,2\text{mL}/100\text{g}$  de peso corporal). A infusão de uréia e creatinina também aumentou significativamente a pressão arterial média, de  $107,9\pm 3,6\text{mmHg}$  no grupo controle para  $119,6\pm 3,0\text{mmHg}$  no grupo azotêmico. Já a pressão venosa central não mostrou-se significativamente alterada, sendo de  $1,4\pm 0,3\text{cmH}_2\text{O}$  no grupo controle e de  $2,2\pm 0,5\text{cmH}_2\text{O}$  no grupo azotêmico ( $P>0,05$ ).

Os resultados dos parâmetros bioquímicos estão resumidos na tabela 7b. Assim sendo, os níveis plasmáticos de uréia no grupo azotêmico estavam evidentemente elevados ( $205,0 \pm 8,5 \text{ mg/dL}$ ) quando comparados com os do grupo controle ( $51,4 \pm 5,4 \text{ mg/dL}$ ) ( $P < 0,05$ ). O mesmo foi observado quanto aos níveis plasmáticos de creatinina, que se apresentou bastante aumentado ( $P < 0,05$ ) no grupo azotêmico ( $2,0 \pm 0,2 \text{ mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle ( $0,5 \pm 0,0 \text{ mg/dl}$ ). A concentração plasmática de sódio foi semelhante ( $P > 0,05$ ) em ambos os grupos, azotêmico ( $139,6 \pm 2,3 \text{ mMol/L}$ ) e controle ( $140,2 \pm 2,1 \text{ mMol/L}$ ). A concentração plasmática de potássio também não variou significativamente, sendo de  $3,7 \pm 0,2 \text{ mMol/L}$  no grupo azotêmico e de  $3,9 \pm 0,2 \text{ mMol/L}$  no grupo controle. Já a osmolaridade sangüínea aumentou ( $P < 0,05$ )  $297,5 \pm 3,3 \text{ mmol/kgH}_2\text{O}$  no grupo controle para  $323,0 \pm 6,2 \text{ mmol/kgH}_2\text{O}$  no grupo azotêmico.

#### **“Efeito da retração do volume sangüíneo sobre o esvaziamento gástrico (EG) e do trânsito gastrintestinal (GI) de líquido em ratos sob nefrectomia bilateral”**

De acordo com a figura 8, pode-se verificar que a sangria acelerou o EG, uma vez que a retenção gástrica nos animais anéfricos/sangrados ( $67,1 \pm 1,6\%$ ) foi significativamente maior do que aquela encontrada nos animais anéfricos ( $40,5 \pm 5,5\%$ ). A retenção da refeição-teste no intestino delgado proximal, medial e distal foi, respectivamente, de  $37,9 \pm 4,7\%$ ;  $12,5 \pm 2,7\%$  e  $9,0 \pm 2,6\%$  nos animais anéfricos/sangrados e de  $25,5 \pm 1,3\%$ ;  $7,0 \pm 0,6\%$  e  $0,4 \pm 0,3\%$  nos animais anéfricos ( $P < 0,05$ ).

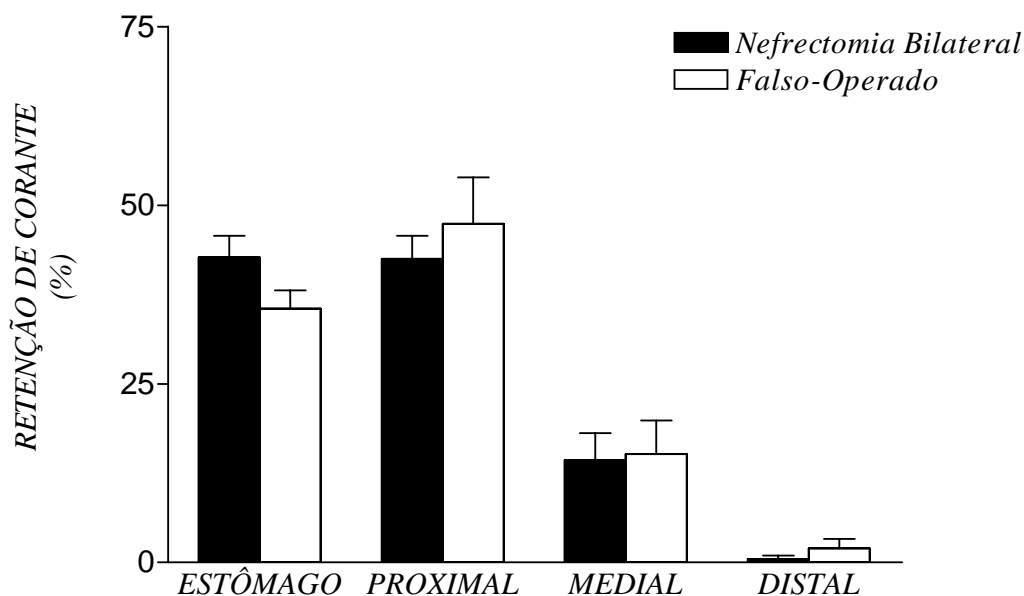
Como pode ser visto na tabela 8a, houve diferença estatisticamente significativa nos valores de volume sangüíneo entre os grupos anéfrico e anéfrico/sangrado, sendo, respectivamente,  $15,0 \pm 0,3 \text{ mL/100g}$  de peso corporal e



10,1±0,2mL/100g de peso corporal ( $P<0,05$ ). Foi observada a redução significativa nos valores da pressão arterial média de 121,2±4,2mmHg para 109,8±3,9mmHg, respectivamente, nos animais dos grupos anéfrico e anéfrico/sangrado. A pressão venosa central também foi menor ( $P<0,05$ ) nos animais dos grupos anéfrico/sangrado em relação aos do grupo anéfrico (2,4±0,9cmH<sub>2</sub>O vs. 5,5±0,3mmHg), respectivamente.

Os níveis plasmáticos de uréia dos animais anéfricos/sangrados (183,5±5,5mg/dL) foram significativamente menores ( $P<0,05$ ) do que aqueles dos animais anéfricos (261,6±18,8mg/dL). Já os valores plasmáticos de creatinina no grupo anéfrico/sangrado (2,5±0,04mg/dL) foram similares ( $P>0,05$ ) aos encontrados no grupo anéfrico (2,8±0,3mg/dL). A concentração plasmática de sódio não variou ( $P>0,05$ ) entre os grupos anéfrico/sangrado (148,3±6,2mMol/L) e anéfrico (138,6±4,1mMol/L). A concentração plasmática de potássio, entretanto, variou significativamente entre os grupos, sendo de 4,5±0,2mMol/L e de 6,0±0,3mMol/L, respectivamente, nos grupos anéfrico/sangrado e anéfrico. Não houve variação significativa na osmolaridade sangüínea, cujos valores foram 326,0±4,2mmol/kgH<sub>2</sub>O e 341,4±11,0mmol/kgH<sub>2</sub>O, respectivamente, nos grupos anéfrico/sangrado e anéfrico ( $P>0,05$ ).

**FIGURA 1. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=9) ou a falsa cirurgia (N=7). Os animais foram estudados 6 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.

**TABELA 1a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100g PC)	12,0±0,4	7,6±0,4*
Pressão arterial média (mmHg)	124,0±5,1	102,4±1,9*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	2,6±0,7	2,0±0,6

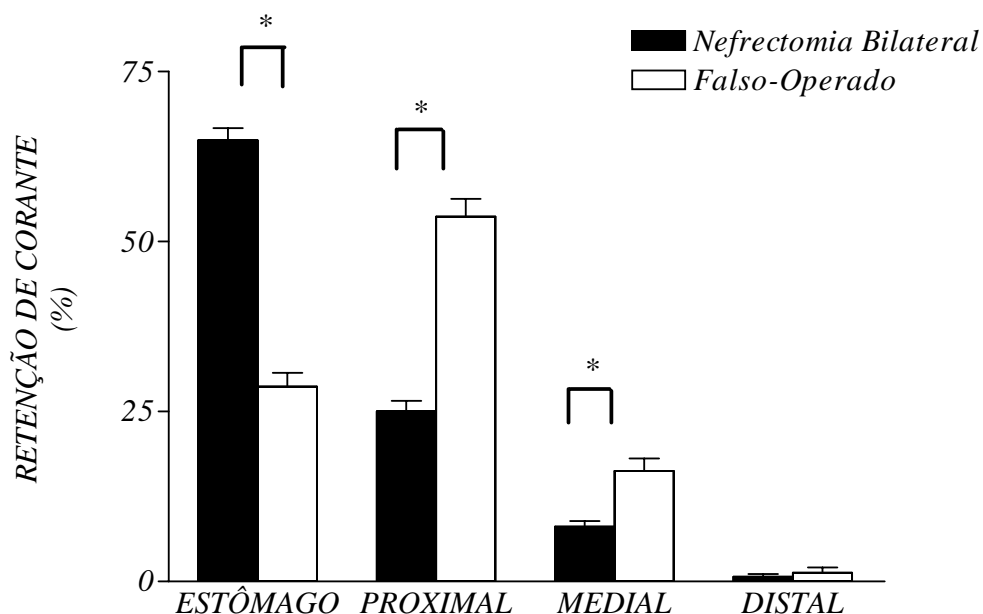
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 6 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 1b. Parâmetros bioquímicos obtidos 6h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	147,2±4,8	45,6±3,1*
Creatinina (mg/dL)	1,9±0,1	0,7±0,1*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	143,6±1,4	144,8±1,4
K <sup>+</sup> (mMol/L)	5,1±0,2	4,0±0,1*
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	322,8±4,2	296,2±1,7*

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 6 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). Decorridas 6 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 2. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=7) ou a falsa cirurgia (N=6). Os animais foram estudados 12 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 2a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	15,0±0,3	7,9±0,2*
Pressão arterial (mmHg)	138,0±5,8	105,4±3,1*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	5,5±0,3	2,0±0,4*

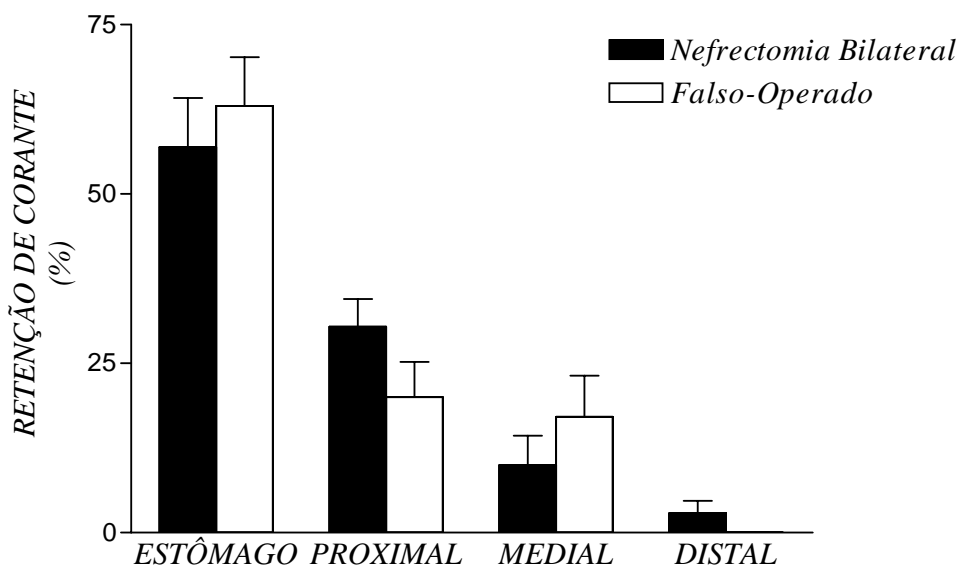
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 12 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 2b. Parâmetros bioquímicos obtidos 12h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	261,6±18,8	41,6±2,3*
Creatinina (mg/dL)	2,8±0,3	0,7±0,1*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	138,6±4,1	139,6±2,1
K <sup>+</sup> (mMol/L)	6,0±0,3	4,3±0,3*
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	341,4±11,0	297,4±3,1*

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 12 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). Decorridas 12 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

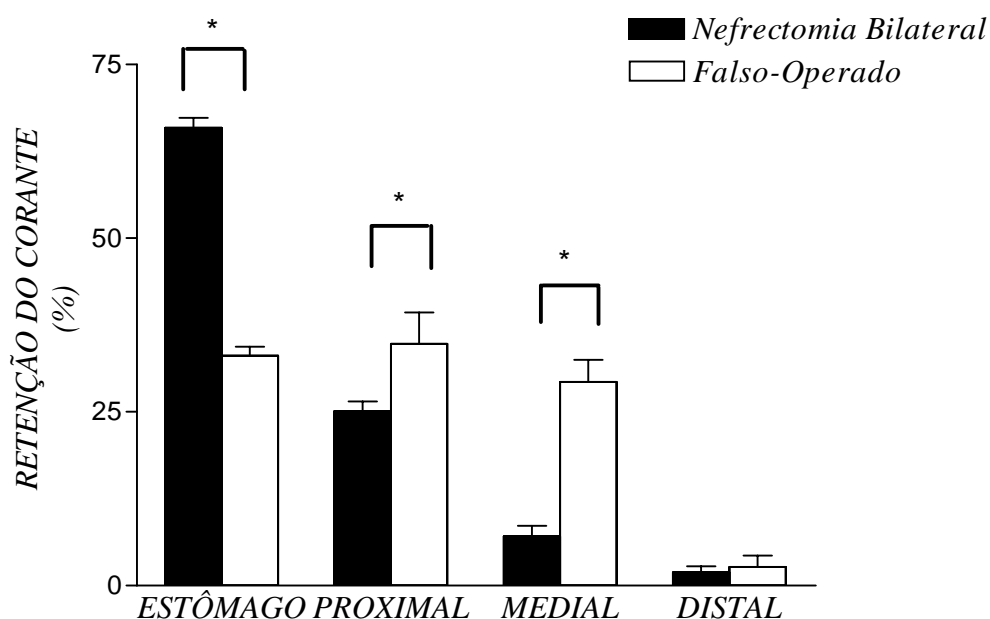
**FIGURA 3a. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 10min.**



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). Os animais foram estudados 24 horas após a cirurgia e sacrificados 10 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.

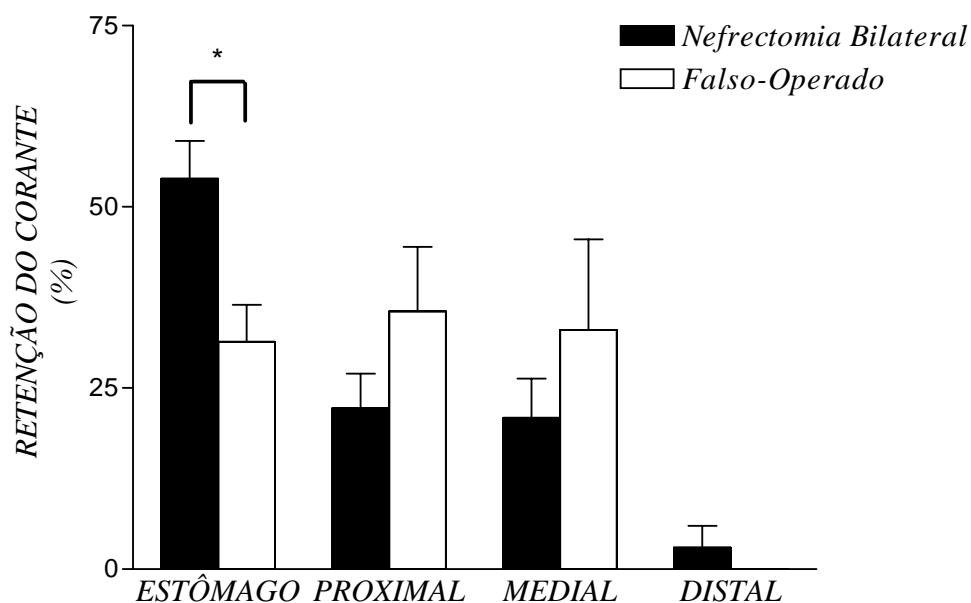


**FIGURA 3b. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 20min.**



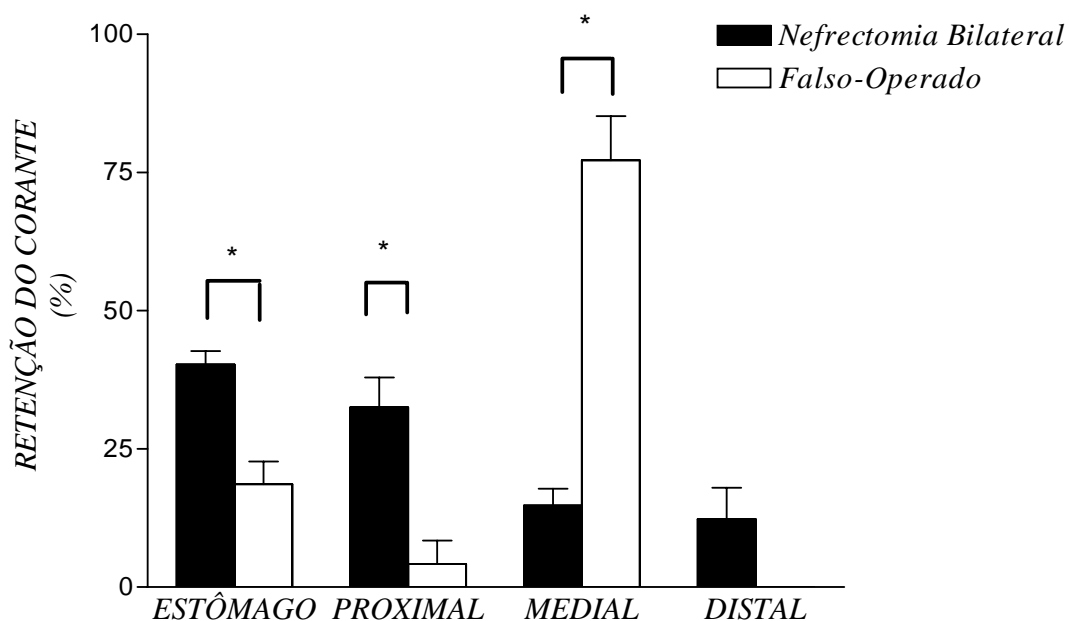
Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=11) ou a falsa cirurgia (N=10). Os animais foram estudados 24 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5mL de 0,5mg/mL de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrointestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 3c. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 30min.**



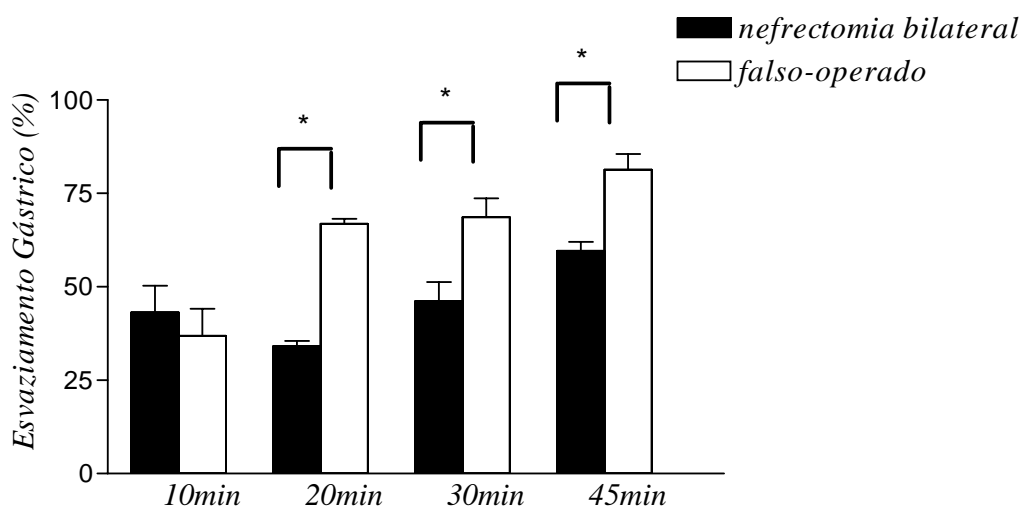
Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=7) ou a falsa cirurgia (N=4). Os animais foram estudados 24 horas após a cirurgia e sacrificados 30 minutos após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5mL de 0,5mg/mL de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*,  $P < 0,05$  ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 3d. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia - no período pós-prandial de 45min.**



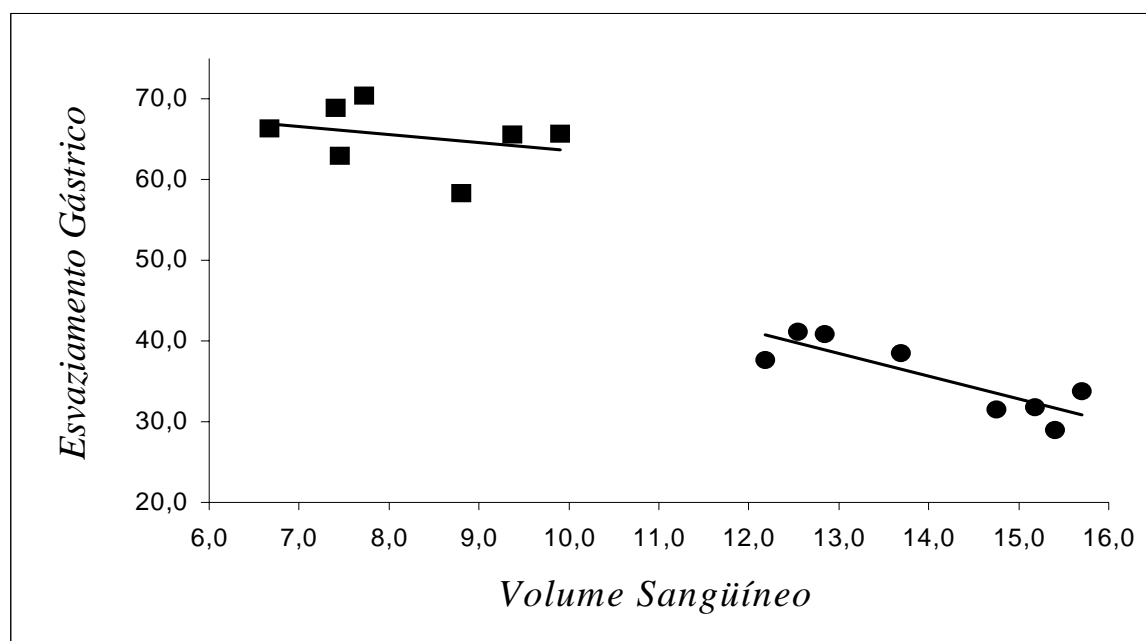
Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia bilateral (N=4) ou a falsa cirurgia (N=4). Os animais foram estudados 24 horas após a cirurgia e sacrificados 45 minutos após a administração, mediante gavagem, da refeição-teste (1,5mL de 0,5mg/mL de vermelho fenol em solução de glicose a 5%). As barras representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*,  $P < 0,05$  ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 3e. Curva temporal das taxas de esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados obtida 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**



Curva temporal das taxas de esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados submetidos a nefrectomia bilateral (N=27) ou a falsa cirurgia (N=23). Os animais foram estudados 24h após a cirurgia e sacrificados no tempo de 10, 20, 30 ou 45 minutos após a administração da refeição-teste (1,5 mL of 0,5mg/mL de vermelho fenol em 5% de solução de glicose), mediante gavagem. A recuperação do corante presente no estômago foi obtida por espectrofotometria nos grupos falso-operado e nefrectomia bilateral. As barras representam os valores médios do esvaziamento gástrico (%) enquanto que as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*, Teste “t” de Student-Newman-Keuls

**FIGURA 3f. Correlação linear entre o esvaziamento gástrico e o volume sangüíneo de ratos sob nefrectomia bilateral e falso-operados.**



Valores individuais de esvaziamento gástrico (%) e de volume sangüíneo (mL/100g de peso corporal) de ratos acordados estudados 24h após a cirurgia, lombotomia bilateral seguida ou não da remoção de ambos os rins. Há forte correlação ( $r^2=0,72$ ) entre o esvaziamento gástrico e o volume sangüíneo de animais anéfricos (● — ●) como indicado pela equação da regressão linear  $Y= 75,2-2,8X$  enquanto que nos animais falso-operados (■ — ■) não houve tal correlação, de acordo com a equação da regressão linear  $Y= 73,6-1,0X$ ,  $r^2=0,09$ .

**TABELA 3a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	15,8±0,3	7,6±0,3*
Pressão arterial (mmHg)	138,0±5,8	101,4±3,3*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	6,7±0,7	2,1±0,3*

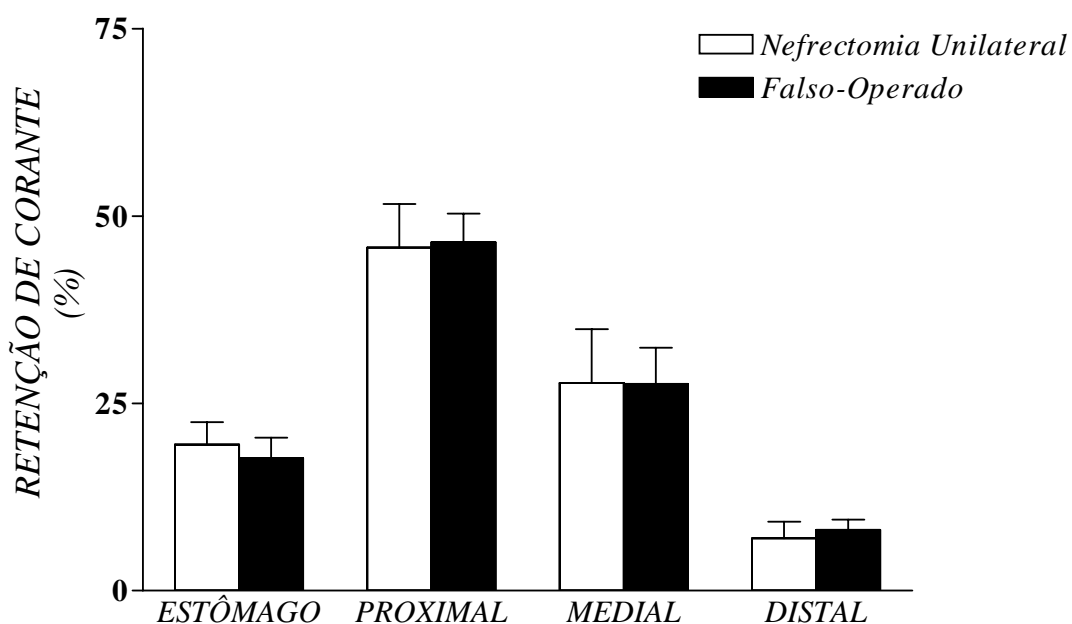
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 24 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 3b. Parâmetros bioquímicos obtidos 24h após a nefrectomia bilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA BILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	324,4±31,9	45,8±3,1*
Creatinina (mg/dL)	3,6±0,1	0,6±0,0*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	134,8±1,2	138,0±1,8
K <sup>+</sup> (mMol/L)	6,8±0,4	3,9±0,2*
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	334,0±10,8	299,6±1,3*

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 24 horas após a nefrectomia bilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). Decorridas 24 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 4.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia unilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=4). Os animais foram estudados 6 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.



**TABELA 4a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	9,4±1,3	7,4±0,7
Pressão arterial (mmHg)	117,2±2,0	110,0±1,9*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	1,9±0,6	1,5±0,6

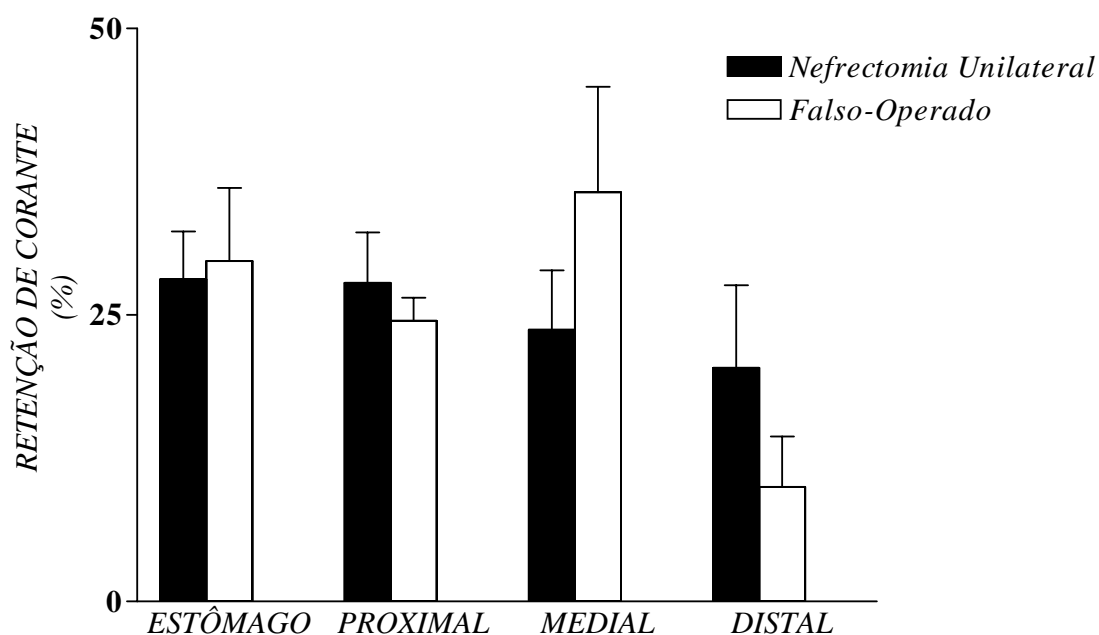
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 6 horas após a nefrectomia unilateral (N=4) ou a falsa cirurgia (N=4). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 4b. Parâmetros bioquímicos obtidos 6h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	67,0±3,9	46,0±4,4*
Creatinina (mg/dL)	0,7±0,1	0,6±0,1
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	144,5±1,2	140,0±2,7
K <sup>+</sup> (mMol/L)	3,2±0,1	3,6±0,2
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	310,9±1,2	296,3±7,6

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 6 horas após a nefrectomia unilateral (N=4) ou a falsa cirurgia (N=4). Decorridas 6 horas, s animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 5.** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia unilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=3). Os animais foram estudados 12 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*,  $P < 0,05$  ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 5a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	7,4±1,1	7,7±0,5
Pressão arterial (mmHg)	114,3±1,7	107,4±4,1
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	1,7±0,7	1,5±0,4

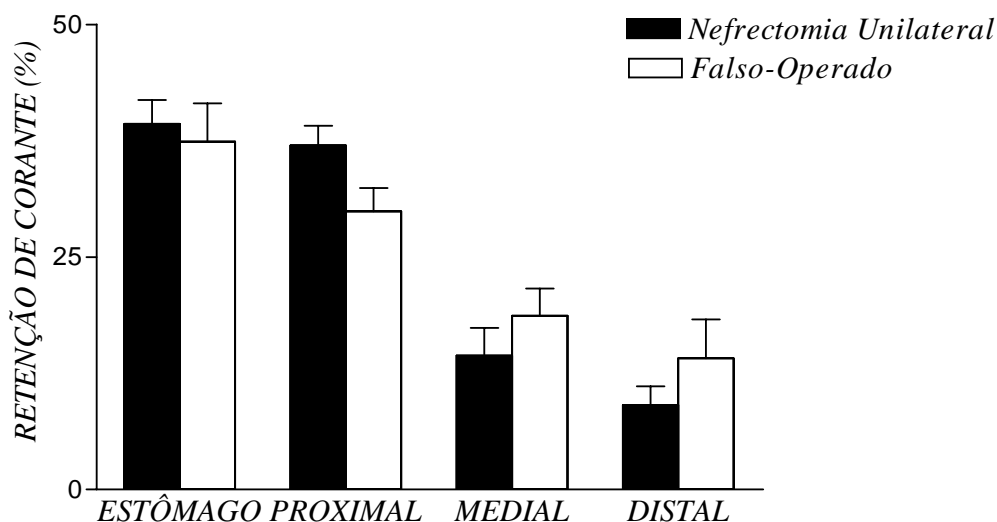
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 12 horas após a nefrectomia unilateral (N=4) ou a falsa cirurgia (N=4). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 5b. Parâmetros bioquímicos obtidos 12h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	59,5±3,7	38,2±6,0*
Creatinina (mg/dL)	0,8±0,1	0,5±0,1*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	157,5±6,4	150,0±2,7
K <sup>+</sup> (mMol/L)	3,3±0,1	3,1±0,1
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	336,8±13,4	317,9±7,5

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 12 horas após a nefrectomia unilateral (N=4) ou a falsa cirurgia (N=4). Decorridas 12 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 6** Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados determinada 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados previamente submetidos à nefrectomia unilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=5). Os animais foram estudados 24 horas após a cirurgia e sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.

**TABELA 6a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	8,4±0,3	7,4±0,9
Pressão arterial (mmHg)	114,6±2,8	102,0±3,2*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	2,0±0,2	1,6±0,4

Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 24 horas após a nefrectomia unilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=4). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

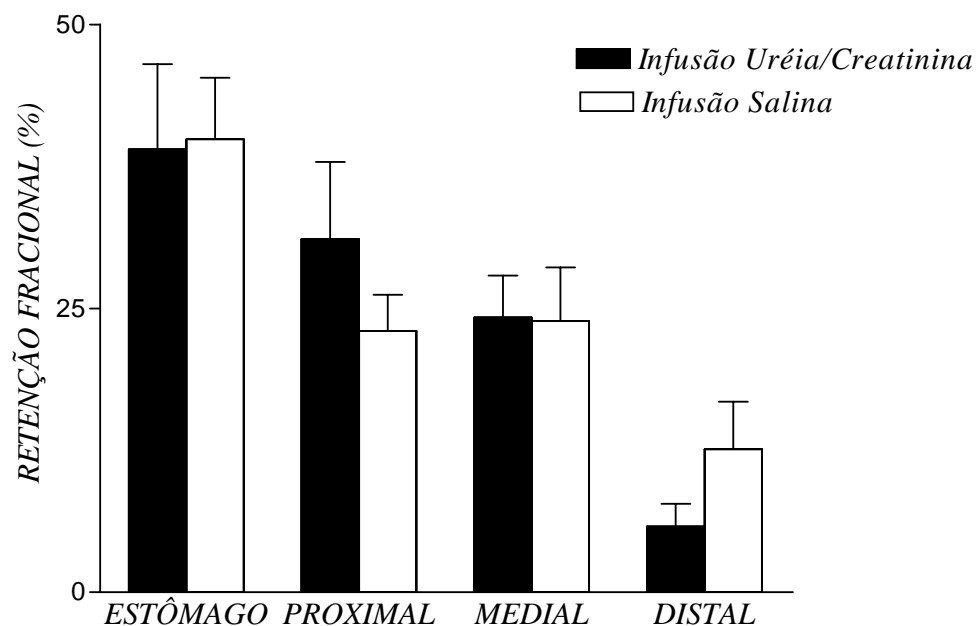
**TABELA 6b. Parâmetros bioquímicos obtidos 24h após a nefrectomia unilateral ou a falsa-cirurgia.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	NEFRECTOMIA UNILATERAL	FALSO-OPERADO
Uréia (mg/dL)	54,8±3,8	45,7±8,1
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,0	0,6.±0,1*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	141,0±1,9	138,8±1,2
K <sup>+</sup> (mMol/L)	3,4±0,1	3,6±0,7
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	300,6±4,6	292,9±3,7

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados 24 horas após a nefrectomia unilateral (N=5) ou a falsa cirurgia (N=4). Decorridas 24 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.



**FIGURA 7. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos a infusão de uréia (180mg/mL) e creatinina (1,8mg/mL) ou de solução de salina (NaCl 0,9%).**



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos à infusão de uréia (180mg/mL; 0,03ml/min) e creatinina (1,8mg/mL; 0,03ml/min) (N=5) ou de solução de salina (NaCl 0,9%) (N=5). Os animais foram sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média.

**TABELA 7a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos após a infusão de uréia e creatinina ou de solução salina**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	INFUSÃO URÉIA/CREATININA	INFUSÃO SALINA
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	9,3±0,2	8,2±0,2*
Pressão arterial (mmHg)	119,6±3,0	107,9±3,6*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	2,2±0,5	1,4±0,3

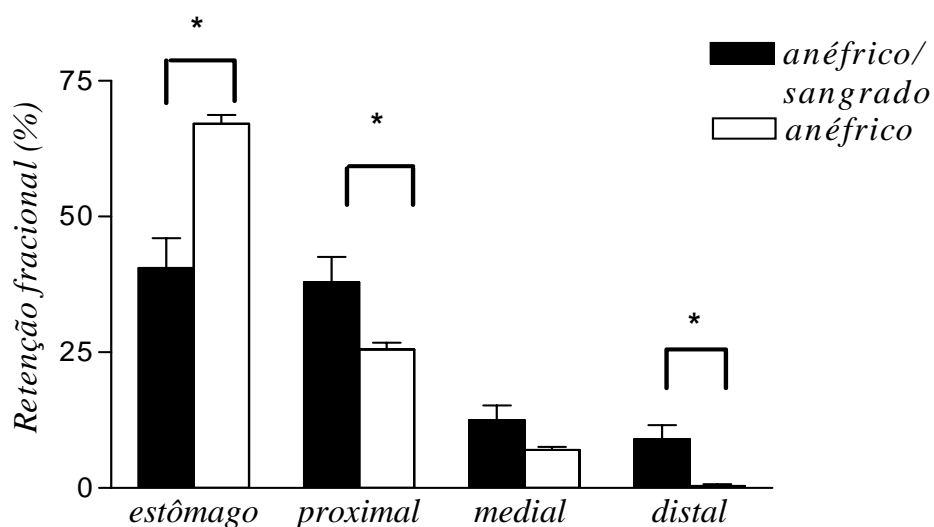
Parâmetros hemodinâmicos de ratos acordados, estudados 24 horas após a infusão de uréia (180mg/mL) e creatinina (1,8mg/mL) (N=5) ou de solução de salina (NaCl 0,9%) (N=5). A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 7b. Parâmetros bioquímicos obtidos após a infusão de uréia e creatinina ou de solução salina**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	INFUSÃO URÉIA/CREATININA	INFUSÃO SALINA
Uréia (mg/dL)	205,0±8,5	51,4±5,4*
Creatinina (mg/dL)	2,0±0,2	0,5±0,0*
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	139,6±2,3	140,2±2,1
K <sup>+</sup> (mMol/L)	3,7±0,2	3,9±0,2
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	323,0±6,2	297,5±3,3*

Parâmetros bioquímicos de ratos acordados, estudados após a infusão de uréia (180mg/mL; 0,03ml/min) e creatinina (1,8mg/mL; 0,03ml/min) (N=5) ou de solução de salina (NaCl 0,9%) (N=5). Após a infusão, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**FIGURA 8. Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos ou não a retenção do volume sanguíneo mediante sangria, 12h após a nefrectomia bilateral.**



Retenção fracional gástrica e do intestino delgado (proximal, medial e distal) em ratos acordados submetidos (N=4) ou não à sangria (N=5), 12 horas após a nefrectomia bilateral. Os animais foram sacrificados 20 minutos 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 representam a média dos valores de retenção fracional do corante de cada segmento do trato gastrintestinal determinada mediante espectrofotometria e as linhas verticais indicam o erro padrão da média. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 8a. Parâmetros hemodinâmicos obtidos após a retração do volume sanguíneo mediante sangria ou não de ratos anéfricos por 12h.**

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS	ANÉFRICO + SANGRADO	ANÉFRICO
Volume sanguíneo (mL/100gPC)	10,1±0,2	15,0±0,3*
Pressão arterial (mmHg)	109,8±3,9	138,0±5,8*
Pressão venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	2,4±0,9	5,5±0,3*

Parâmetros hemodinâmicos estudados 12 horas após a sangria (N=4) ou não (N=5) de ratos anéfricos. A PAm (mmHg) e a PVC (cmH<sub>2</sub>O) foram registradas continuamente por 5min, mediante a conexão das cânulas (carótida e jugular) a transdutores de pressão acoplados a um sistema de aquisição digital de sinais biológicos. Os valores de volume sanguíneo (mL/100g de peso corporal) foram determinados pelo método do Azul de Evans. Os parâmetros hemodinâmicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

**TABELA 8b. Parâmetros bioquímicos obtidos após a retração do volume sanguíneo mediante sangria ou não de ratos anéfricos por 12h.**

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	ANÉFRICO + SANGRADO	ANÉFRICO
Uréia (mg/dL)	183,5±5,5	261,6±18,8*
Creatinina (mg/dL)	2,5±0,03	2,8±0,3
Na <sup>+</sup> (mMol/L)	148,3±6,2	138,6±4,1
K <sup>+</sup> (mMol/L)	4,5±0,2	6,0±0,3*
Osmolaridade (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	326,0±4,2	341,4±11,0

Parâmetros bioquímicos estudados 12 horas após a sangria (N=4) ou não (N=5) de ratos anéfricos. Decorridas 12 horas, os animais foram alimentados mediante gavagem com uma refeição-teste e sacrificados 20min depois. A seguir, foi realizada uma laparotomia, e amostras de sangue foram colhidas por punção intracardíaca. Após centrifugação os valores plasmáticos de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), sódio (mMol/L) e potássio (mMol/L) foram determinados por analisador automático. Os valores de osmolaridade (mOsm/kgH<sub>2</sub>O) foram calculados a partir dos valores de sódio, uréia e glicose. Os parâmetros bioquímicos foram expressos como média±E.P.M. \*, P<0,05 ao Teste “t” de Student-Newman-Keuls.

## **DISCUSSÃO**

No século XIX, Bright descreveu vários casos de insuficiência renal em pacientes terminais, cujas análises bioquímicas evidenciaram grandes quantidades de nitrogênio não-protéico no plasma. Esse foi um dos primeiros indícios da correlação entre distúrbio renal e azotemia (Amend & Vincenti, 1994).

Como o rim é sede de importantes funções regulatórias e mantenedor do “milieu interier” sob equilíbrio constante, atuando de maneira interativa com outros órgãos, sua perda funcional, total ou parcial, pode induzir alterações funcionais sobre outros sistemas orgânicos. Múltiplos distúrbios metabólicos, cardiopulmonares, endócrinos, neurológicos, dermatológicos, osteomusculares, hematológicos, imunológicos, hidroeletrolíticos, gastroenterológicos, dentre outros, desenvolvem-se em pacientes sob perda da função renal (Etemad, 1998).

Neste trabalho observamos inicialmente que a nefrectomia bilateral (protocolo 1) ocasionou um retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados. Num segundo estudo, verificamos que a nefrectomia unilateral (protocolo 2) não foi capaz de alterar o esvaziamento gástrico ou o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados. Noutro momento, vimos que a azotemia *per se* (protocolo 3), não modificou o esvaziamento gástrico nem o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados. Por fim (protocolo 4), percebemos que a hemorragia aguda reverte o retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal de líquido em ratos anéfricos.

Desde os anos 50, a técnica da diluição do corante é empregada na medição do esvaziamento gástrico, tanto em ensaios clínicos como em estudos experimentais (Hunt et al., 1968). As metodologias utilizadas por Scarpignato (1980) para a medição do esvaziamento gástrico, bem como àquelas descritas por Megens et al. (1990) e Summers et al. (1970), que permitem a determinação do percentual percorrido pelo marcador no trato gastrintestinal, são amplamente empregadas na literatura biomédica. Entretanto, a técnica de Scarpignato está



limitada à determinação do esvaziamento gástrico enquanto a de Megens e Summers não permite a quantificação direta do vermelho fenol recuperado. Dessa forma, achou-se conveniente optar por utilizar uma modificação da técnica originalmente descrita por Reynell & Spray (1956) que consiste na quantificação da recuperação do corante no estômago e nos segmentos proximal, medial e distal do intestino delgado, possibilitando estimar simultaneamente o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal.

Segundo El Munshid et al. (1976), 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 mostrassem-se elevados. Como o marcador utilizado no presente trabalho (vermelho fenol) é sensível ao 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 parece estar relacionada com a motilidade intestinal e não às mudanças na secreção de ácido na câmara gástrica. Além disso, numa série de experimentos pilotos realizada em nosso laboratório pudemos verificar que o bloqueio farmacológico da secreção ácida mediante o pré-tratamento com omeprazol não altera o retardo do esvaziamento gástrico induzido pela nefrectomia bilateral.

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 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). Dentre estes, o modelo mais extensivamente utilizado para a indução da insuficiência renal é a remoção da massa renal. Dada a sua praticidade e a reprodutibilidade dos seus resultados a nefrectomia bilateral é, particularmente, modelo freqüentemente empregado na indução da insuficiência renal aguda. Este procedimento é inclusive empregado pela clínica cirúrgica nos casos de pacientes renais hipertensos, previamente à realização do transplante renal (Williams e cols, 1980). Contudo, o modelo tem uso limitado, pois os animais normalmente não sobrevivem além do segundo dia (Friedman e cols, 1975). Neste trabalho, portanto, a insuficiência renal aguda teve a duração máxima de 24 horas.

Os valores hemodinâmicos e bioquímicos encontrados, tanto nos animais falso-operados como naqueles sob nefrectomia bilateral são compatíveis com a literatura biomédica. Os níveis elevados de uréia e creatinina no plasma confirmam o ambiente azotêmico criado pela perda da massa renal, desde que os rins são os responsáveis pela excreção desses produtos nitrogenados, e a subsequente elevação na osmoloridade sanguínea, decorrente do acúmulo de uréia circulante no sangue. Além disso, esteve presente significativa hipercalemia. 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 semelhante 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 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.

A hipervolemia e a hipertensão (arterial e venosa) também estiveram presentes passadas somente 6 horas desde a perda total da massa renal, ocorrendo um progressivo aumento nesses valores seja às 12 ou 24 horas após a nefrectomia bilateral. Variações hemodinâmicas similares também são relatadas nos estudos realizados por Daugirdas et al. (1984) e Bianchi et al. (1978).

Os dados do primeiro protocolo confirmam e também ampliam os prévios resultados relatados por Belangero & Collares (1998) quando mostram que a nefrectomia bilateral induz um marcante retarde no esvaziamento gástrico de líquido em ratos acordados. Em nosso estudo, realizado 1 dia após a nefrectomia bilateral, observou-se uma redução nas taxas de EG da ordem de 24,9%, 49,0%, 32,8% e 26,6% - respectivamente nos tempos pós-prandiais de 10, 20, 30 e 45min. Nesse mesmo estudo, ficou evidente também o retarde no trânsito intestinal, pois em comparação aos animais falso-operados houve redução na retenção fracional, tanto nos segmentos proximal de 27,9% (20min), 37,3% (30min), como medial, de 100% (10min), 75,8% (20min), 36,7% (30min) e 80,8% (45min) e mesmo distal, de 29,6% (45min). Portanto, há uma evidente redução no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal dos animais sob perda aguda da função renal, sendo esse fenômeno bastante acentuado no período pós-prandial de 20min.

No intuito de estimar o tempo de instalação deste fenômeno achou-se conveniente reduzir o intervalo entre a cirurgia e o estudo da motilidade gastrointestinal. Assim, nos estudos realizados 12 horas desde a retirada completa da massa renal, pudemos observar o mesmo fenômeno; com redução de 36,0% no esvaziamento gástrico e retarde no trânsito intestinal, com redução na retenção fracional nos segmentos tanto proximal de 53,5%, como medial, de 44,2% e distal,

de 46,2%, respectivamente. Já nos estudos realizados no intervalo de 6 horas foi visto uma tendência de retarde tanto no esvaziamento gástrico como no trânsito gastrintestinal do corante, embora a redução de 11,4% no EG entre os animais anéfricos e os falso-operados não tenha se mostrado estatisticamente significativa (57,3 vs 64,7%).

No segundo protocolo, a nefrectomia unilateral foi realizada com o intuito de avaliar se o fenômeno observado guardava relação com a massa de néfrons em atividade. Nesse grupo estudado, foi vista apenas uma discreta elevação nos níveis plasmáticos de uréia e creatinina, não havendo, portanto, evidência de azotemia, além de nenhuma alteração eletrolítica ou hemodinâmica de destaque. Ainda, o estudo da motilidade gastrintestinal realizado nos animais sob perda parcial da função renal mostra que nenhuma alteração de esvaziamento gástrico e de trânsito gastrintestinal foi verificada nos períodos de 6, 12 ou 24 horas após a cirurgia. Esses achados sugerem que a nefrectomia unilateral não foi capaz de acionar os mecanismos responsáveis pelas alterações na motilidade gastrintestinal observadas após a nefrectomia bilateral.

A este respeito vale salientar 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 unilateral.

Segundo Peters (1963), a remoção de um rim promove aumento na excreção de água e íons sódio pelo rim remanescente de rato, 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. 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 rato anestesiados. Ayus et al. (1982) verificaram ainda que a desnervação no 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 urinário, de modo que podemos pensar que os nervos renais também contribuam com a resposta excretória do único rim presente após a redução aguda da massa renal funcionante pela nefretomia 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. 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.

Parece, então, evidente que a nefrectomia bilateral modifica o “meio interno” de forma peculiar, diverso do encontrado em animais após nefrectomia unilateral, ao menos nos períodos aqui descritos. Esses achados nos fizeram supor que as alterações hemodinâmicas tais como hipervolemia ou hipertensão e/ou eletrolíticas, como azotemia, hipercalemia ou ainda a elevação da osmolaridade sangüínea encontradas após a nefrectomia bilateral poderiam estar relacionadas com as modificações no comportamento motor do trato gastrintestinal.

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 gastrintestinal superior (Felber et al., 1988; Prieto et al., 1990; Kikai et al., 1990; Richards et al., 1990; Urashima et al., 1992; Chalasani et al., 1998; Ernst et al., 1999), 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 & Saltzman (2001), referem que a toxicidade das altas concentrações de uréia sérica respondem pela elevação na osmolaridade sangüínea criando pois um ambiente hipertônico que poderia estar envolvido com o mecanismo de toxicidade urêmica. Por outro lado, Levine & Saltzman (2001) acreditam que o nível elevado de creatinina seja o principal envolvido com a menor sobrevida de animais urêmicos.

Dessa forma, resolvemos verificar, através de um modelo que criasse um ambiente azotêmico, mas com rins funcionalmente ativos, se a súbita elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina seria capaz de alterar *per se* o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados. Pela análise bioquímica do sangue ficou confirmado que a infusão de uréia e creatinina desencadeava uma azotemia em níveis semelhantes àqueles vistos nos animais

anéfricos por 12 horas. Entretanto, exceto por uma discreta variação na pressão arterial e a elevação da osmolaridade sangüínea mostrou-se não foram vistas outras alterações nos animais azotêmicos. Em termos da motilidade gastrintestinal também não foi observada nenhuma alteração nas taxas de esvaziamento gástrico e de trânsito gastrintestinal. Assim, as evidências de alterações no esvaziamento gástrico e trânsito gastrintestinal decorrentes do acúmulo de uréia e creatinina não estão confirmadas nesse trabalho.

Estudos realizados em nosso laboratório mostraram que a expansão aguda do volume de fluido extracelular seja pela infusão de salina ou de sangue reduz tanto a complacência gástrica (Capelo et al., 1983) e jejunal (Rola et al., 1989) em cães, bem como o fluxo antroduodenal (Santos et al., 1998) e gastroduodenal (Santos et al., 1991; Graça et al., 1997; Gondim et al., 1998) em cães como em ratos. Em 1998, Gondim et al. verificaram retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados sob hipervolemia. Um aumento bastante expressivo na volemia pode ser notado ainda nos animais submetidos à nefrectomia bilateral, pois, aquela duplicou expressivamente após um período de 24 horas sob perda aguda da função renal. Esses resultados indicam, pois, a influência do volume sangüíneo sobre o comportamento motor gastrintestinal. No presente trabalho, esta hipótese é reforçada pela forte correlação ( $r^2=0,72$ ), entre a condição hipervolêmica e o aumento na retenção gástrica do corante (Silva et al., 2002). Pensando desse modo, resolvemos realizar em animais submetidos à nefrectomia bilateral uma sangria, mediante a retirada de um discreto volume sangüíneo equivalente a 2% do peso corporal do animal (~200g) - ou seja, 53% de seu volume sangüíneo - e dessa forma verificar se isso afetaria a motilidade gastrintestinal. De acordo com os resultados, a hemorragia foi capaz de prevenir o retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal ocasionado pela nefrectomia bilateral.

Em nosso estudo, a nefrectomia bilateral ocasionou retarde no EG e no trânsito GI de líquido em ratos acordados. Esse achado pode sugerir que a alteração na motilidade do trato gastrintestinal resulte da ativação de quiomioceptores, presentes no intestino delgado proximal, resultando assim na redução da taxa de esvaziamento gástrico através da ativação de reflexo enterogástrico. Entretanto, como a refeição-teste usada no presente estudo foi isotônica, eventuais diferenças na taxa de esvaziamento gástrico devem ser decorrentes do estado contrátil da musculatura lisa.

Dessa forma, podemos supor que o retarde no esvaziamento gástrico após a perda aguda da função renal deveria resultar, pois, do aumento no relaxamento gástrico, do decréscimo na contratilidade antral ou do aumento na resistência pilórica e/ou duodenal.

Algumas evidências apontam ainda para o decréscimo na freqüência da atividade mioelétrica gástrica em pacientes sob uremia crônica (Ko et al., 1998; Lin et al., 1997), mostrando, assim, a maior predominância de alterações no comportamento motor do estômago que do intestino delgado. Eto et al. (1978) verificaram mediante avaliação morfológica, a presença de focos de necrose na camada muscular da arteríola presente na submucosa do intestino em ratos estudados num período entre 20 e 24h após a nefrectomia bilateral. O eventual comprometimento na perfusão gastrintestinal poderia, assim, contribuir para o abatimento na contratilidade da musculatura lisa.

Outra possibilidade, levantada por Blight (1996), é a de que a alteração na motilidade gástrica seja decorrente da disfunção na via nervosa periférica autonômica. Nesse sentido, Fraser (1988) observou alterações no sistema nervoso autônomo em pacientes sob uremia crônica. Neste sentido, tendo em vista que esse sistema assume o papel de coordenador das funções orgânicas designadas como vegetativas, pode-se sugerir que o acúmulo de compostos azotados no sangue



modifique assim a motilidade gastrointestinal. Entretanto, esse quadro é visto em condições de uremia crônica, diferentemente, pois, das condições agudas aqui descritas. Já Tegner (1984) verificou a redução na velocidade de condução nervosa pela via eferente do nervo ciático tão logo quanto 48h desde o estabelecimento da insuficiência renal aguda, concluindo por fim que a neuropatia periférica se deva disfunção nodal da membrana e não à composição do fluido extracelular.

Por outro lado, vale ressaltar as observações de Magnusson et al. (1992) que decretaram o aumento na permeabilidade intestinal em ratos sob uremia crônica. A elevada atividade da Na-K-ATPase presente na mucosa do intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) após a nefrectomia bilateral (Aviv, 1982) torna evidente a alteração do transporte intestinal. Por outro lado, foi constatado por DiBona et al. (1974) uma mudança no padrão de permeabilidade no segmento jejunal de coelhos submetidos à expansão do volume de líquido extracelular, cujo ambiente interno assemelha-se a de um animal anéfrico, ambos sob hipervolemia. Nesse estudo morfológico, realizado mediante microscopia eletrônica, foi visto um alargamento dos espaços intercelulares, provavelmente devido ao aumento na pressão venosa de modo que esta exerce uma força hidrostática suficiente na serosa do epitélio para forçar os fluidos nos espaços entre as células intestinais (DiBona et al., 1974).

A azotemia foi descartada como fator mediador de tal fenômeno desde que esse acontecimento não foi observada num animal azotêmico, com seus rins intactos. Nem tampouco o elevado poder osmótico da azotemia não teve influência sobre o comportamento motor do trato gastrointestinal. Entretanto, as alterações hemodinâmicas poderiam explicar a redução na motilidade gastrointestinal, pois como já citado anteriormente, inúmeras evidências experimentais mostram que a expansão aguda no volume sanguíneo modifica a motilidade do trato gastrointestinal (Capelo, 1983; Rola, 1989; Santos, 1991; Gondim, 1998; Gondim, 1999).

Corbit (1968) sustenta que o rim seria o órgão efetor primário na resposta à elevação na volemia. Segundo Ricktsen (1979), a hipervolemia estimula os receptores cardiopulmonares cuja aferência se dirige para o sistema nervoso central por vias vagal e simpático espinal, participando através da indução da natriurese e diurese na manutenção da constância do volume sangüíneo,. Entretanto, após a perda total da massa renal, o excesso de fluidos corporais circulantes não pode ser eliminado pela via urinária, não se efetivando, pois, esta resposta compensatória. Nessa mesma situação, a atividade simpática renal também encontra-se diminuída, desde que os rins foram eliminados. Isso pode ser evidenciado pela ausência na atividade nervosa simpática renal observada em ratos submetidos à nefrectomia bilateral (Recordati, 2000). Gondim et al. (1999) verificaram que a via adrenérgica periférica não está envolvida com o retarde no esvaziamento gástrico advindo da hipervolemia aguda e propôs ser este dependente do vago e sensível a ioimbina ou ao hexametônio. Em relação ao presente trabalho, vale salientar que animais anéfricos apresentam baixos níveis de noradrenalina plasmáticos (Badder, 1984). A nefrectomia bilateral promove ainda diminuição do nível sérico de angiotensina II circulante ocasionando não só redução de noradrenalina circulante, mas também menor atividade da monoaminoxidase (Fernández, 1991). Os baixos níveis séricos de ANGII por sua vez tende a diminuir a pressão arterial (Majewski, 1984) o que suporta a idéia de que a hipertensão nos ratos anéfricos seja volume-dependente, facilmente perceptível pelo duplo aumento no volume sangüíneo.

Outra possibilidade é a de que o retarde no esvaziamento gátrico e no trânsito gastrintestinal seja resultante da ação inibitória de hormônios liberados ou acumulados no organismo anéfrico. Neste sentido, a hipervolemia observada após a nefrectomia bilateral atua como o principal estímulo para a liberação do peptídeo natriurético atrial no plasma (Pettersson et al., 1986; Anderson et al., 1986) o qual pode estar envolvido na regulação do volume sangüíneo a curto prazo dada sua

potente atividade diurética (Garcia, 1987). Mesmo em ratos anéfricos, a injeção de peptídeo natriurético atrial ocasiona importante vasodilatação a ponto de induzir o decréscimo na pressão arterial e no volume sangüíneo e subsequente elevação no hematócrito (Almeida et al., 1986). Ademais, há evidências de que o peptídeo natriurético atrial seja capaz de aumentar a intensidade das contrações duodenais espontâneas (Bayens, 1988) e também de reduzir a absorção intestinal de fluido e eletrólitos (Matsushita, 1991).

Outras modificações humorais são passíveis de ocorrer após a perda da função renal e assim contribuir com as alterações na motilidade gastrointestinal. Segundo Owyang (1979) há uma estreita relação entre o grau de insuficiência renal e o aumento na concentração sérica de gastrina em seres humanos. Haffner (1987) também observou a elevação nos níveis séricos de gastrina em pacientes sob insuficiência renal crônica. Em condições agudas, notável hipergastrinemia é encontrada em ratos anéfricos, mas não naqueles com obstrução bilateral do ureter, revelando o papel do rim como principal sítio de degradação da gastrina endógena (Davidson et al., 1974; El Munshid et al., 1976; El Ghonaimy et al., 1985). Como a gastrina inibe o esvaziamento gástrico em pacientes sob insuficiência renal crônica (Owyang, 1979) é também possível que o retarde no esvaziamento gástrico e trânsito gastrointestinal ora descritos decorram da hipergastrinemia produzida pela retirada total da massa renal. Assim sendo, a perda aguda da função renal determina, a par de alterações bioquímicas e hemodinâmicas bem caracterizadas, significativo retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrointestinal de líquido. Trabalhos adicionais, no entanto, são necessários para caracterizar as possíveis vias neuro-humorais envolvidas no referido fenômeno.

## **CONCLUSÃO**

Como principais conclusões, o presente estudo mostra que:

- a nefrectomia bilateral induz um retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados;
- a curva temporal mostra que o retarde do esvaziamento gástrico e do trânsito gastrintestinal está melhor caracterizado no período pós-prandial de 20min em animais submetidos a nefrectomia bilateral por 24h;
- a nefrectomia unilateral não altera o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal de líquido em ratos acordados;
- hipervolemia e hipertensão são alterações hemodinâmicas evidentes nos animais sob nefrectomia bilateral, mas não unilateral;
- azotemia, hipercalemia e aumento na osmolaridade sanguínea são mudanças bioquímicas vistas nos animais sob nefrectomia bilateral, havendo apenas discreta variação no nível de uréia nos animais sob nefrectomia unilateral;
- a azotemia aguda induzida pela infusão de uréia e creatinina não teve efeito sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito gastrintestinal;
- a retração do volume sangüíneo induzida pela sangria altera o retarde no esvaziamento gástrico e no trânsito gastrintestinal de líquido em ratos anéfricos.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Agarwal, R.; Afzalpurkar, R.; Fordtran, J.S. (1994) Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. **Gastroenterology**107(2):548-71.
- Almeida, F.A.; Suzuki, M.; Maack T. (1986) Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. **Life Sciences**. 39:1193-99.
- Amend, W.J.C.Jr; Vincenti, F.G. (1994) Oligúria; Insuficiência Renal Aguda. In: Tanacho, E.A. & McAminch, J.W. **Urologia Geral**. Décima edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P.419-21.
- Anderson, J.V.; Christofides, N.D.; Bloom, S.R. (1986) Plasma release of atrial natriuretic peptide in response to blood volume expansion. **J. Endocr.** 109:9-13.
- Aviv, A.; Higashino, H.; Kobayahi, T. (1982) The intestinal profile of Na-K-ATPase in two rat models of acute renal failure. **J. Lab. Clin. Med.** 100(4):533-39.
- Ayus, J.C.; Humphreys, M.H. (1982) Hemodynamic and renal functional changes after acute unilateral nephrectomy in the dog: role of carotid sinus baroreceptors. **Am. J. Physiol.** 242(2):F181-F189.
- Baeyens, D.A.; Walters, J.M.; Vesely, D.L. (1988) Atrial natriuretic factor increases the magnitude of duodenal spontaneous phasic contractions. **Biochem.Biophys.Res.Comm.**155(3):1437-43.
- Belangero, V.M.S.; Collares, E.F. (1998) Gastric emptying of liquids in rats with acute renal insufficiency. **Arq. Gastroenterol.** 35(4):278-82.
- Bianchi, G.; Pagetti, D.; Ferrari, P.; Ponticelli, C.; Baer, P.G.; Romagnon, M. (1978) Increase in plasma extracellular fluid volume ratio caused by bilateral nephrectomy in patients on maintenance hemodialysis. **Nephron.** 20(2):75-82.
- Blight, A.R.; Shi, R. (1996) Compression injury of mammalian spinal cord in vitro and the dynamics of action potential conduction failure. **J. Neurophysiol.** 76(3):1572-80.

- Bohle, A.; Kressel, G.; Müller, C.A.; Müller, G.A. (1989) The pathogenesis of chronic renal failure. **Path. Res. Pract.** 185:421-40.
- Braunwald, E.; Gottlieb, M.N. (1984) Renal disorders and heart disease. In: Braunwald E. **Heart Disease – A textbook of cardiovascular medicine**. Segunda edição. Saunder, Philadelphia. P.1748-62.
- Brown-cartwright, D.; Smith, H.J.; Feldman, H. (1988) Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Gastroenterol.** 95:49-51.
- Capelo, L.R.; Cavalcante, D.M.; Leitão, I.A.; Filho, G.C.; Silva, E.A.T.da. (1983) Modifications of gastric compliance in dogs related to changes of extracellular fluid volume: a possible physiological role. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 16:73-76.
- Carlei, F.; Caruso, U.; Lezoche, E.; Ruscitto, G.; Lackie, P.; Casciani, U.; Speranza, V.; Polak, J.M. (1984) Hyperplasia of antral G cells in uraemic patients. **Digestion.** 29(1):26-30.
- Chalasan, N.; Clark, W.S.; Wilcox, C.M. (1997) Blood urea nitrogen to creatine concentration in gastrointestinal bleeding: a reappraisal. **Am. J. Gastroenterol.** 92(10):1796-99.
- Chaves, C.; Humphreys, M.H. (1988) Amplification of the natriuretic response to acute unilateral nephrectomy by volume expansion. **Mineral Electrolyte Metab.** 14:277-82,.
- Chevalier, R.L. (1983) Reduced renal mass in early postnatal development glomerular dynamics in the guinea pig. **Biol. Neonate.** 44(3):158-65.
- Corbit, J.D.; Thchapsky, S. (1968) Gross hypervolemia: stimulation of diuresis without effect upon drinking. **J. Comp. Physiol. Psychol.** 65(1):38-41.
- Cotran, R.S.; Kumar, V.; Robbins, S.L.; Schoen, F.J. (1996) In: **Patologia Estrutural e Funcional**. Quinta edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P. 953-54.
- Craig, R.M.; Murphy, P.; Gibson, T.P.; Quintanilla, A.; Chao, G.C.; Cochrane, C.; Patterson, A.; Atkinson, A.J.Jr. (1983) Kinetic analysis of D-xylose absorption in normal subjects and in patients with chronic renal failure.



**J.Lab.Clin.Med.**101(3):496-506.

Daugirdas, J.T.; Ing, T.S.; Chen, W.T.; Vestal, R.E.; Izzo, J.L.; Hano, J.E.; Norusis, M.J. (1984) Hemodynamic response to volume depletion in acutely uremic dog. **Am. J. Physiol.** 247:H229-H236.

Davidson, W.D.; Thomas, C.M.; Shippey, W.; Conovaloff, A.J. (1974) Effect of bilateral nephrectomy and bilateral ureteral ligation on serum gastrin levels in the rat. **Gastroenterology.** 66:522-25.

Dibona, D.R.; Chen, L.C.; Sharp, G.W.G. (1974) A study of intercellular spaces in the rabbit jejunum during acute volume expansion and after treatment with cholera toxin. **The journal of clinical investigation.** 53:1300-07.

Doherty, C.C.; Mcgeown, M.G. (1978) Prevention of upper gastrointestinal complications after kidney transplantation. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.** 15:361-71.

Doherty, C.C.; O'Connor, F.A.; Buchanan, K.D.; Sloan, J.M.; Douglas, J.F. McGeown, M.G. (1977) Treatment of peptic ulcer in renal failure. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.** 14:386-95.

Dumitrascu, D.L.; Barnet, J.; Kirsschner, T.; Weinbeck, M. (1975) Antral emptying of semisolid meal measured by real-time ultrasonography in chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 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. (1985) Serum gastrin in chronic renal failure: morphological and physiological correlations. **Nephron.** 39:86-94.

El Munshid, H.A.; Hakanson, R.; Liedberg, G.; Rehfeld, J.F.; Sundler, F. (1980) Importance of the kidneys for gastrin elimination and gastric function. **J. Physiol.** 299:157-71,

El Munshid, H.A.; Liedberg, G.; Rehfeld, J.F.; Sundler, F.; Larsson, L.-I; Hakanson, R. (1976) Effect of bilateral nephrectomy on serum gastrin concentration, gastric histamine content, histidine decarboxylase activity, and acid secretion in the rat. **Scand. J. Gastroenterol.** 11:87-91.

- Ernst, A.A.; Haynes, M.L.; Nick, T.G.; Weiss, S.J. (1999) Usefulness of the blood urea nitrogen/creatinine ratio in gastrointestinal bleeding. **Am. J. Emerg. Med.** 17(1):70-72.
- Etemad, B. (1998) Gastrointestinal complications of renal failure. **Gastroenterology Clinics of North America.** 27(4):875-92.
- Eto, T.; Onoyama, K.; Tanaka, K.; Omae, T.; Yamamoto, T. (1978) Early vascular changes in the intestine of bilaterally nephrectomised rats. **J. Pathol.** 124(3):141-48.
- Feest, T.G.; Round, A.; Hamad, S. (1993) Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. **British. Med. J.** 306(6876):481-83.
- Felber, S.; Rosenthal, P.; Henton, D. (1988) The BUN/creatinine ratio in localizing gastrointestinal bleeding in pediatric patients. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** 7(5):685-87.
- Fraser, C.L.; Arieff, A.I. (1988) Nervous system complications in uremia. **Annals of Internal Medicine.** 109:143-53.
- Frazin, G.; Musola, R.; Mencarelli, R. (1982) Morphological changes of the gastroduodenal mucosa in regular dialysis uraemic patients. **Histopathology.** 6(4):429-37.
- Friedman, E.A.; Laungani, G.B.; Beyer, M.M. (1975) Life prolongation in nephrectomized rats fed oxidized starch and charcoal. **Kidney Int.** 7:5377-79.
- Gabbert, H.; Wagner, R.; Hohn, P.; Kern, O.; Wanitschke, R. (1981) Does uremic enterocolitis exist? A morphological and functional investigation of rat intestine in chronic renal insufficiency. **Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.** 37(3):285-96.
- Garcia, R.; Cantin, M.; Thibault, G. (1987) Role of right and left atria in natriuresis and atrial natriuretic factor release during blood volume changes in the conscious rat. **Circulation Research.** 61:99-106.

- Gold, C.H.; Morley, J.E.; Viljoen, M.; Tim, L.O.; De Fomseca, M.; Kalk, W.J. (1980) Gastric acid secretion and serum gastrin levels in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis. **Nephron**. 25(2):92-9.
- Goldstein, H.; Murphy, D.; Sokol, A.; Rubini, M.E. (1967) Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis. **Arch. Intern. Med.** 120:645-53.
- Gondim, F.de A.A.; Oliveira, G.R.; Graça, J.R.V.; Cavalcante, D.J.M.; Souza, M.A.N.; Santos, A.A.; Rola, F.H. (1998) Variations in gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume changes in awake rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 31:967-73.
- Gondim, F. de A.A.; Oliveira, G.R.; Graça, J.R.V.; Gondim, R.B.M.; Alencar, H.M.P.; Dantas, R.P.; Santos, A.A. (1999) Neural mechanisms involved in the delay os gastric emptying of liquid elicited by acute blood volume expansion in awake rats. **Neurogastroenterol. Mot.** 11:93-99.
- 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. (1997) Gastroduodenal resistance and neural mechanisms involved in saline flow decrease elicited by acute blood volume expansion in anesthetized rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 30:1257-66.
- Gretz, N.; Meisinger, E.; Strauch, M. (1988) Limitations and problems of animal experiments in uremia. *Contr. Nephrol.* 60:252-63.
- Grossman, R.A. (1981) Oliguria and acute renal failure. *Med. Clin. N. Am.* 65(2):413-27.
- Haffner, J.; Linnestad, P.; Schumpf, E.; Hanssenle, L.E.; Flaten, O.; Oyasaeter, S. (1987) The immediate effect of human renal transplantation on basal and meal-stimuled levels of gastrointestinal hormomes. **Scand. J. Gastroenterol.** 22(1):46-46.
- Hallgren, R.; Karlsson, F.A.; Lundquist, G. (1978) Serum level of immunoreactive gastrin: influence of kidney function. **Gut.** 19(3):207-13.
- Hene, R.J.; Boer, P.; Koomans, H.A.; Dorhout Mees, E.J. (1985) Sodium potassium ATPase activity in human rectal mucosa with and without renal

insufficiency. **Am. J. Kidney Dis.** 5(3):177-81.

Hohenegger, M.; Raneburger, J.; Esposito, R.; Giordano, C. (1990) Cardiovascular system and tissue oxygen pressure (ptO<sub>2</sub>) in bilaterally nephrectomized rats. **Exp. Pathol.** 39(11):18-24.

Hunt, J.N.; Knox, M.T. (1968) Regulation of gastric emptying. In: **Handbook of Physiology: Alimentary canal.** American Physiological Society, Washington. 4:1916-33.

Kaji, D.; Thomas, K. (1987) Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump in chronic renal failure. **Am. J. Physiol.** 252:F785-F793.

Kang, J.Y.; Wee, A. (1991) Helicobacter pylori and gastric acid output in peptic ulcer disease. **Dig Dis Sci** 36:5-9

Kang, J.Y.; Wu, A.Y.; Sutherland, I.H.; Vathsala, A. (1988) Prevalence of peptic ulcer in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Dig. Dis. Sci.** 33(7):774-8.

Kang, J.Y. (1993) The gastrointestinal tract in uremia. **Digestive Diseases and Sciences.** 38(2):257-68.

Kao, C.H.; Hsu, Y.H.; Wang, S.J. (1996) Delayed gastric emptying in patients with chronic renal failure. **Nucl. Med. Commun.** 17:164-67.

Kikai, Y.; Matsuoka, K. (1990) The blood urea nitrogen/creatinine ratio in localizing the bleeding site in pediatric patients with gastrointestinal hemorrhage. **Nippon Ika Daigaku Zasshi.** 57(4):297-307.

Ko, G.W.; Chang, C.-S.; Lien, H.-C.; Wu, M.-J.; Chen, G.-H. (1998) Gastric dysrhythmia in uremic patients on maintenance hemodialysis. **Scand. J. Gastroenterol.** 33:1047-51.

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

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

- Lin, X.; Mellow, M.H.; Southmayd, L.; Pan, J.; Chen, J.D.Z. (1997) Impaired gastric myoelectrical activity in patients with chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 42(5):898-906.
- Magnusson, M.; Magnusson, M.-E.; Denneberg, T. (1992) Impaired gut barrier in experimental chronic uremic rats. **Miner Electrolyte Metab.** 18:288-92.
- Magnusson, M.; Sjustrum, H.; Noren, O; Asp, N.G.; Eneström, S.; Denneberg, T. (1991) Small intestinal peptidases and disaccharidases in rats with acute uremia. **Nephron.** 58(4):456-60.
- Margolis, D.M.; Saylor, J.L.; Geisse, G.; De Schryverkecskemeti, K.; Harter, H.R.; Zuckerman, G.R. (1978) Gastrointestinal disease in chronic renal failure: a prospective evaluation. **Arch. Inter. Med.** 138(8):1214-17.
- Martin, R.S.; Panese, S.; Virginillo, M.; Gimenez, M.; Litardo, M.; Arrizurieta, E.; Hayslett, J.P. (1986) Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. **Am J Kidney Dis.** 8(2):105-10.
- Matsushita, K.; Nishida, Y.; (1991) Effects of atrial natriuretic peptide on water and NaCl absorption across the intestine. *Am. J. Physiol.* 200:R6-R12.
- McConnell, J.B.; Stewart, W.K.; Thjodleifsson, B.; Wormsley, K.G. (1975) Gastric function in chronic renal failure. Effects on maintenance haemodialysis. **Lancet.** 2(7945):1121-23.
- McNamee, P.T.; Moore, G.W.; McGeown, M.G.; Doherty, C.C. (1985) Gastric emptying in chronic renal failure. **British Medical Journal.** 291:311-12.
- Megens, A.A.; Canters, L.L.; Awouters, F.H.; Niemegeers, C.J. (1990) Normalization of small intestinal propulsion with loperamide-like antidiarrheals in rats. **Eur. J. Pharmacol.** 178(3):357-64.
- Miao, H.; Han, K.; Gu, F. (1999) Stereologic estimates of glomerular volume in unilaterally nephrectomized rats. **Anal Quant. Cytol. Histol.** 21(1):89-92.

- Musola, R; Franzin, G; Mora, R; Manfrini, C. (1984) Prevalence of gastroduodenal lesions in uremic patients undergoing dialysis and after renal transplantation. **Gastrointest.Endosc.**30(6):343-46.
- Muto, S.; Murayama, N.; Asano, Y.; Hosoda, S.; Miyata, M. (1985) Hypergastrinemia and achlorhydria in chronic renal failure. **Nephron.**40(2):143-8.
- Om, P.; Hohenegger, M. (1980) Energy metabolism in acute uremic rats. **Nephron.** 25:249-53.
- Owyang, C.; Miller, L.J.; Dimagno, E.P.; Brennan, L.A.Jr; Gov, L. (1979) Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency. **Mayo Clin. Proc.** 54(12):769-73.
- Paimela, H.; Harkunen, M.; Karonen, S.L.; Tallgren, L.G.; Ahogen, J. (1985) The effect of renal transplantation on gastric acid secretion and on the serum levels of gastrin and group I pepsinogens. **Am. Clin. Res.** 17(3):105-09.
- Peters, G. (1963) Compensatory adaptation o renal functions in the unanesthetized rat. **Am. J. Physiol.** 205(5):1042-48.
- Pettersson, A.; Hedner, J.; Ricksten, S.E.; Towle, A.C.; Hedner, T. (1986) Acute volume expansion as a physiological stimulus for the release of atrial natriuretic peptides in the rat. **Life Sciences.** 38:1127-33.
- Posner, G.L.; Fink, S.M.; Huded, F.V.; Dunn, I.; Calderone, P.G.; Joglekar, S.S. (1983) Endoscopic findings in chronic hemodialysis patients with upper gastrointestinal bleeding. **Am. J. Gastroenterol.** 78(11):720-21.
- Prieto Bozano, G.; Escribano Burgos, C.; Ortega Paez, E.; Carrasco Gandia, S.; Lama More, R.; Polano Allue, I. (1990) Value of tje BUN/creatinine ratio in localizing digestive system hemorrhage in children. **Na. Esp. Pediatr.** 32(3):222-24.

- Quintero, E.; Kaunitz, J.; Nishizaki, Y.; Giorgio, R.; Sternini, C.; Guth, P.H. (1992) Uremia increases gastric mucosal permeability and acid back-diffusion injury in the rat. **Gastroenterology**. 103:1762-68.
- Raneburger, J.; Vermes, M.; Eiselsberg, P.; Hohenegger, M. (1989) Reduced metabolic rate in acute rats: interrelations between bilateral nephrectomy and anesthesia. **Nephron**. 51:569-70.
- Raybould, H.E.; Plourde, V.; Zittel, T.; Bover, J.; Quintero, E. (1994) Gastric emptying of solids but not liquids is decreased in rats with chronic renal failure. **Dig. Dis. Sci.** 39(11):2301-05.
- Recordati, G.; Zorzoli, F.; Zanchetti, A. (2000) Effects of a reversible 'nephrectomy' on renal sympathetic activity and blood pressure in the rat evidence for an acute angiotensin-mediated hypertension. **J. Hypertens.** 18(9):1277-87.
- Reynell, P.C.; Spray, G.H. (1978) The simultaneous measurement of absorption and transit in the gastrointestinal tract of the rat. **J. Physiol.** 15:361-71.
- Ribstein, J.; Humphreys, M.H. (1984) Renal nerves and cation excretion after acute reduction in functioning renal mass in the rat. **Am. J. Physiol.** 246:F260-65.
- Richards, R.J.; Donica, M.B.; Grayer, D. (1990) Can the blood urea nitrogen/creatinine ratio distinguish upper from lower gastrointestinal bleeding? **J. Clin. Gastroenterol.** 12(5):500-04.
- Richet, G.; Hornyk, A. (1969) 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**. 6:365-78.
- Ricktsen, S.E.; Yao, T.; Lsung, B.; Thorén, P. (1980) Distensibility of left atrium in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Acta Physiol. Scand.** 110:413-18.
- 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. (1989) Effects of acute volumic changes on jejunal compliance in dogs. **Braz. J. Med. Res.** 22(4):523-31.

- Sandle, G.I.; Gaiger, E.; Tapster, S.; Goodship, T.H. (1986) Enhanced rectal potassium secretion in chronic renal insufficiency: evidence for large intestinal potassium adaptation in man. **Clin. Sci.** 71(4):393-401.
- Santos, A.A.; Xavier-Neto, J.; Pereira, J.M.; Gondim, F. de A.A.; Santiago Junior, A.T.; Capelo, L.R.; Rola, F.H. (1988) Acute changes in extracellular fluid volume modify the antroduodenal flow of saline in dogs: a possible physiological role. **Braz. J. Med. Biol. Res.** 21(5):1083-87.
- Santos, A.A.; Xavier-Neto, J.; Santiago Junior, A.T.; Souza, M.A.; Martins, A.S.; Alzamora, F. (1991) Acute volumetric changes modify the gastrointestinal resistance to the flow of saline in anaesthetized dogs. **Acta Physiol. Scand.** 143(3):1261-69.
- Santos, O.F.P.; Boim, M.A.; Schor, N. (1996) Insuficiência Renal Aguda. In: Riella M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. Terceira edição. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P. 246-52.
- Scarpignato, C.; Capovilla, T.; Bertacini, G. (1980) Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat. **Arch. Int. Pharmacodyn.** 246:286-93.
- Soffer, E.E.; Geva, B.; Helma, C.; Avni, Y.; Bar-Meir, S. (1987) Gastric emptying in chronic renal failure patients on hemodialysis. **J. Clin. Gastroenterol.** 9(6):651-53.
- Sterner, G.; Asp, N.G.; Dahlqvist, A.; Denneberg, T.; Lindberg, T. (1980) Small intestinal dipeptidases and disaccharidases in experimental uremia in rats. **Nephron.** 26(3):149-52.
- Summers, R.W.; Thomas, T.H.; Osborne, J.W. (1970) Effects of drugs, ileal obstruction, and irradiation on rat gastrointestinal propulsion. **Gastroenterol.** 59(5):731-39
- Tegner, R.; Brismar, T. (1984) Experimental uremic neuropathy. Part 1. Decreased nerve conduction velocity in rats. **J. Neurol. Sci.** 65(1):29-36.



- Triebling, A.T.; Korsten, M.A.; Dlugosz, J.W.; Paronetto, F.; Lieber, C.S. (1991) Severity of *Helicobacter* – induced gastric injury correlates with gastric juice ammonia. **Dig Dis Sci.** 36:1089-1096.
- Urashima, M.; Toyoda, S.; Nakano, T.; Matsuda, S.; Kobayashi, N.; Kitajima, H.; Tokushige, A.; Horita, H.; Akatsuka, J.; Maekawa, K. (1992) BUN/Cr ratio as an index of gastrointestinal bleeding mass in children. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** 15(1):89-92.
- Walsh, J. (1992) Core blood analytes – alterations by diseases In: **Interpretation of diagnostic tests – A synopsis of laboratory medicine.** Quinta edição. Little Brown, New York. P.42-43.
- Waynforth, H.B.; Flecknell, P.A. (1992) Nephrectomy. In: **Experimental and surgical technique in the rat.** Segunda edição. Academic Press, London. P.274.
- Wee, A.; Kang, J.Y.; Ho, M.S.; Choong, H.L.; Wu, A.Y.T.; Sutherland, I.H. (1990) Gastroduodenal mucosa in uraemia: endoscopic and histological correlation and the prevalence of *Helicobacter* – like organisms. **Gut.** 31:1093-96
- Wesdorp, R.I.; Falcao, H.A.; Banks, P.B.; Martino, J.; Fischer, J.E. (1981) Gastrin and gastric acid secretion in renal failure. **Am. J. Surg.** 141(3):334-38.
- Williams, L.C.; Turney, J.H.; Bewick, M.; RC.J.; Snowden, S.A.; Weston, M.; Parsons, V. (1980) Risks and benefits of bilateral nephrectomy: na analysis of 134 cases. **Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.** 17:507-11.
- Wright, R.A.; Clemente, R.; Wathen, R. (1984) Gastric emptying in chronic renal failure receiving hemodialysis. **Arch. Intern. Med.** 144(3):495-96. of potassium absorption and secretion by the human intestine. **Gastroenterology.** 107(2):548-71.

**PROTOCOLO 1****ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 6h APÓS A CIRURGIA**

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	41,2	34,0	19,8	5,0
R2	42,9	32,9	15,3	8,9
R3	39,3	46,0	14,7	0,0
R4	28,1	71,9	0,0	0,0
R5	40,2	38,4	21,4	0,0
R6	28,8	36,5	35,3	0,0
R7	27,9	72,1	0,0	0,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	33,2	51,2	15,6	0,0
R2	48,1	30,7	21,2	0,0
R3	45,8	33,7	15,8	4,6
R4	35,2	43,2	21,5	0,0
R5	37,1	34,2	28,7	0,0
R6	55,5	44,5	0,0	0,0
R7	34,3	40,0	25,6	0,0
R8	38,8	61,2	0,0	0,0
R9	56,6	43,4	0,0	0,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 12h APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	25,2	57,3	13,9	3,5
R2	36,6	49,5	10,3	4,2
R3	32,1	44,4	23,5	0,0
R4	22,4	62,6	14,9	0,0
R5	27,9	54,7	17,4	0,0
R6	28,3	53,6	18,0	0,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	66,4	24,9	8,7	0,0
R2	70,8	22,6	6,7	0,0
R3	62,8	30,2	6,2	0,7
R4	64,6	26,0	8,0	1,4
R5	70,7	23,7	5,6	0,0
R6	57,5	29,8	9,4	3,1
R7	61,2	18,1	11,8	0,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h (PÓS-PRANDIAL 10min) APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	61,9	18,0	20,1	0,0
R2	75,7	24,3	0,0	0,0
R3	81,5	9,9	8,6	0,0
R4	41,4	37,8	20,8	0,0
R5	54,7	9,8	36,2	0,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	62,3	37,7	0,0	0,0
R2	82,2	17,8	0,0	0,0
R3	47,0	31,2	13,9	7,9
R4	40,4	40,0	13,1	6,5
R5	52,7	25,2	22,1	0,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h (PÓS-PRANDIAL 20min) APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	31,2	35,5	31,2	2,1
R2	26,7	59,4	13,9	0,0
R3	30,9	44,1	24,1	0,0
R4	33,7	23,0	40,1	3,4
R5	37,1	21,2	41,7	0,0
R6	41,7	20,7	37,6	0,0
R7	29,6	35,8	34,5	0,0
R8	31,0	44,1	24,9	0,0
R9	34,4	16,7	32,4	16,5
R10	34,5	47,7	12,8	5,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	71,5	27,6	0,9	0,0
R2	61,5	25,3	4,8	8,2
R3	59,1	34,0	4,2	2,6
R4	71,0	25,6	3,4	0,0
R5	68,2	29,7	2,1	0,0
R6	58,9	28,1	7,9	5,1
R7	70,2	17,5	14,2	0,0
R8	67,5	23,2	8,3	0,0
R9	62,3	20,1	16,6	0,9
R10	68,5	25,1	6,3	0,0
R11	66,2	19,8	9,7	4,7

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h (PÓS-PRANDIAL 30min) APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	25,4	47,1	27,5	0,0
R2	46,6	53,4	0,0	0,0
R3	24,8	26,9	48,3	0,0
R4	28,8	15,0	56,1	0,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	84,0	15,9	0,0	0,0
R2	51,9	48,1	0,0	0,0
R3	43,6	8,2	27,1	21,0
R4	44,2	27,5	28,2	0,0
R5	53,6	17,9	28,5	0,0
R6	49,6	18,4	31,9	0,0
R7	50,2	19,1	30,7	0,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h (PÓS-PRANDIAL 45min) APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	9,6	0,0	90,4	0,0
R2	18,5	0,0	81,5	0,0
R3	29,4	16,9	53,7	0,0
R4	16,8	0,0	83,2	0,0
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	42,4	43,3	14,3	0,0
R2	39,7	35,7	11,9	12,6
R3	33,9	33,5	23,4	9,1
R4	45,4	17,5	9,7	27,4

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 6h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	43	0,8	147	4,0	292	7,2	100	3,3
R2	52	0,6	149	4,3	302	8,9	100	0,2
R3	38	0,5	143	4,2	294	6,7	110	1,6
R4	41	0,8	143	3,7	295	7,2	100	3,3
R5	54	0,7	142	3,8	298	8,0	102	1,6
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	146	1,7	145	6,0	328	10,6	110	2,8
R2	139	2,2	140	5,1	326	12,7	120	2,0
R3	156	1,9	142	4,8	334	12,6	140	0,6
R4	160	1,8	148	4,6	312	11,4	130	2,7
R5	135	1,7	143	5,0	314	12,6	120	3,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 12h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	39	0,8	134	3,7	289	7,6	100	1,2
R2	43	0,6	139	3,9	295	8,6	110	3,4
R3	34	0,5	136	5,4	298	7,9	115	3,8
R4	47	0,8	144	4,2	308	8,3	100	2,6
R5	45	0,7	145	4,3	297	7,3	102	0,8
<b>NEFRECTOMIA BILATERAL</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	198	3,2	144	6,3	341	15,7	140	5,8
R2	288	2,8	150	5,3	384	15,8	150	6,5
R3	300	3,0	132	6,7	326	14,4	150	5,6
R4	240	3,5	127	6,6	330	14,3	120	5,3
R5	282	2,9	140	5,0	326	14,9	130	4,9



ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA BILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h (PÓS-PRANDIAL 20min) APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>SHAM</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	46	0,5	139	3,7	303	7,4	102	3,7
R2	54	0,7	137	4,3	295	6,7	100	2,7
R3	37	0,6	139	4,2	301	7,4	110	3,3
R4	41	0,8	143	3,5	299	8,8	90	1,8
R5	51	0,6	132	3,6	300	7,7	105	0,9
<b>NEFRE</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	396	3,3	132	7,7	324	15,4	120	4,5
R2	240	3,8	129	7,4	343	15,7	130	7,3
R3	288	3,6	133	6,4	297	16,8	150	6,9
R4	296	4,0	128	5,3	358	15,2	150	8,6
R5	402	3,4	133	7,3	348	16,1	140	6,0

**PROTOCOLO 2****ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 6h APÓS A CIRURGIA**

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	15,6	54,5	26,0	3,9
R2	11,1	38,4	41,0	9,5
R3	22,6	42,0	25,4	10,0
R4	21,5	51,3	18,0	9,2
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	29,0	62,6	7,2	1,3
R2	10,8	43,6	43,2	2,3
R3	19,4	50,1	19,8	10,3
R4	22,0	45,9	23,4	8,6
R5	16,4	26,6	44,7	12,3

**ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 12h APÓS A CIRURGIA**

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	41,6	21,4	26,5	10,5
R2	28,0	28,2	26,4	17,4
R3	19,5	24,0	54,2	2,2
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	27,5	23,2	40,4	8,8
R2	40,8	30,0	14,7	14,5
R3	33,9	23,1	15,2	27,8

R4	18,5	43,8	31,7	5,9
R5	19,6	18,8	16,6	45,0

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h APÓS A CIRURGIA

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	38,6	51,0	1,7	8,7
R2	48,8	32,1	16,5	2,5
R3	45,9	34,0	9,4	10,6
R4	28,4	26,9	18,2	26,4
R5	31,4	35,1	24,0	10,5
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	16,2	20,3	61,5	2,0
R2	30,8	38,5	25,5	5,2
R3	37,9	44,7	13,7	3,7
R4	46,1	33,8	9,4	10,6
R5	39,1	32,7	15,2	12,9

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 6h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	58	0,7	133	3,6	275,2	7,9	104,8	1,2
R2	40	0,6	146	3,5	311,3	6,2	113,0	0,3
R3	47	0,7	139	4,0	297,7	6,4	109,0	1,2
R4	39	0,4	142	3,2	300,8	9,2	123,0	3,3
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	61	0,7	143	3,4	307,5	6,3	111,4	0,6
R2	60	0,5	147	3,1	311,8	12,6	118,2	3,6
R3	76	0,8	146	2,9	313,1	8,9	121,0	2,0
R4	71	0,7	142	3,5	311,1	10,0	117,6	1,3

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 12h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	54	0,7	157	3,4	338,2	9,1	118,2	2,7
R2	35	0,4	149	2,8	312,3	6,8	110,0	0,9
R3	25	0,4	144	3,2	302,7	7,1	114,2	1,2
R4	39	0,5	150	3,1	318,0	7,7	114,7	1,4
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	70	0,9	170	3,5	361,7	9,6	118,2	3,6
R2	52	0,7	157	3,6	337,0	6,3	100,4	0,7
R3	58	1,0	163	3,0	348,9	5,0	102,0	0,6
R4	58	0,6	140	3,3	299,6	8,9	109,1	1,8

ANIMAIS SOB NEFRECTOMIA UNILATERAL OU FALSO-OPERADOS ESTUDADOS 24h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>FALSO-OPERADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>

R1	50	0,5	135	3,5	285,6	8,7	84	2,7
R2	66	0,9	140	5,4	302,1	5,0	108	1,0
R3	28	0,6	140	1,9	288,5	7,0	100	1,8
R4	39	0,6	140	3,6	295,2	9,0	106	0,8
<b>NEFRECTOMIA UNILATERAL</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	66	0,8	139	3,1	294,3	8,8	116,0	2,1
R2	47	0,8	136	3,5	288,7	8,0	103,8	1,3
R3	56	0,9	140	3,5	297,3	9,5	131,1	6,7
R4	59	1,0	143	3,6	311,2	8,0	127,4	5,7
R5	46	0,8	147	3,4	311,3	7,5	116,4	1,9

### **PROTOCOLO 3**

**ANIMAIS INTACTOS SUBMETIDOS A INFUSÃO DE URÉIA E CREATININA OU SALINA**

<b>RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL</b>				
<b>INFUSÃO SALINA</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	29,2	15,9	40,3	14,6
R2	45,3	15,6	19,1	19,9
R3	42,3	26,1	25,5	6,2
R4	55,8	32,3	11,9	0,0
R5	26,8	24,9	25,9	22,4
<b>INFUSÃO URÉIA E CREATININA</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	25,8	53,7	19,8	1,3
R2	33,4	18,6	35,9	12,1
R3	65,2	15,8	17,3	1,6
R4	45,2	31,1	17,9	5,8
R5	25,4	36,3	29,9	8,4

ANIMAIS INTACTOS SUBMETIDOS A INFUSÃO DE URÉIA E CREATININA OU SALINA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>INFUSÃO SALINA</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	38	0,6	145	4,1	307,1	8,8	114,8	1,4
R2	42	0,5	145	3,8	302,4	8,8	116,3	0,7
R3	60	0,5	135	3,1	288,7	7,5	108,7	2,4
R4	67	0,4	136	4,0	291,9	8,1	101,4	1,7
R5	50	0,5	140	4,5	297,4	7,9	98,1	0,6
<b>INFUSÃO URÉIA E CREATININA</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	174	1,6	134	4,0	305,7	8,7	109,6	2,2
R2	206	1,7	139	3,5	321,4	10,1	126,4	3,4
R3	223	2,5	147	4,1	343,0	9,5	122,4	2,7
R4	204	2,2	142	3,1	327,7	8,9	116,3	0,6
R5	218	2,1	136	4,0	317,0	9,3	123,5	2,2

PROTOCOLO 4

ANIMAIS ANÉFRICOS SUBMETIDOS A SANGRIA OU NÃO 12h APÓS A CIRURGIA

**RETENÇÃO GÁSTRICA E INTESTINAL**

<b>ANÉFRICO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	66,4	24,9	8,7	0,0
R2	70,8	22,6	6,7	0,0
R3	62,8	30,2	6,2	0,7
R4	64,6	26,0	8,0	1,4
R5	70,7	23,7	5,6	0,0
<b>ANÉFRICO/ SANGRADO</b>	<b>RG</b>	<b>RP</b>	<b>RM</b>	<b>RD</b>
R1	54,9	23,5	21,6	0,0
R2	32,2	47,0	14,1	6,7
R3	39,9	42,4	7,2	10,5
R4	50,6	29,9	6,7	12,8
R5	25,1	46,7	13,0	15,1

### ANIMAIS ANÉFRICOS SUBMETIDOS A SANGRIA OU NÃO 12h APÓS A CIRURGIA

<b>PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMODINÂMICOS</b>								
<b>ANÉFRICO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	198	3,2	144	6,3	341	15,7	120	5,3
R2	288	2,8	150	5,3	384	14,3	140	5,2
R3	300	3,0	132	6,7	326	15,8	130	4,9
R4	240	1,5	127	6,6	330	14,9	150	6,5
R5	282	3,5	140	5,0	326	14,4	150	5,6
<b>ANÉFRICO/ SANGRADO</b>	<b>URÉIA</b>	<b>CRE</b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>OSM</b>	<b>VS</b>	<b>PA</b>	<b>PVC</b>
R1	198	2,5	166	4,6	334,7	9,9	112,9	3,0
R2	183	2,5	137	4,0	314,8	10,3	118,0	4,3
R3	171	2,4	144	4,8	324,8	9,7	108,6	2,3
R4	182	2,6	146	4,6	329,7	10,7	99,6	0,0