

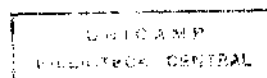
SUMARA ZUANAZI PINTO RIGATTO

**ESTUDO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA MODERADA EM RATOS.**

**Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para
obtenção do Título de Doutor em
Medicina, na área de Pediatria.**

Orientador: Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

CAMPINAS, 1996



BC
T/UNICAMP
R 448e
28083
667/96
24/10/96
24/10/96
24/10/96

CM-00090481-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DE FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

R448e Rigatto, Sumara Zuanazi Pinto
Estudo do esvaziamento gástrico na insuficiência renal crônica
moderada em ratos / Sumara Zuanazi Pinto Rigatto. Campinas, SP :
[s.n.], 1996.

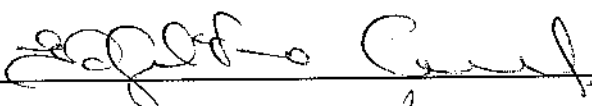
Orientador : Edgard Ferro Collares
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

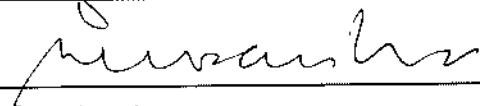
I. Esvaziamento gástrico. 2. Insuficiência renal crônica. I.
Edgard Ferro Collares. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

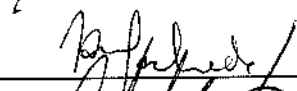
Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Edgard Ferro Collares

Membros:

1. 

2. 

3. 

4. 

5. 

Curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 28/06/96

A meus pais,

a Celso e

a nossos filhos, bem-amados,

Giuliana e Victor, sempre

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares pela dedicação efetiva em todas as fases deste trabalho, pela orientação clara e pela compreensão e estímulo nos momentos difíceis.

Aos colegas docentes da Enfermaria de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, pela cooperação, incentivo e confiança durante todos estes anos de convívio.

À Prof. Dra. Vera Maria Santoro Belangero, por todo o auxílio profissional e, essencialmente, pelo exemplo humano de sensibilidade e generosidade.

Ao Prof. Dr. Gentil Alves Filho, responsável pelo meu caminhar em uremia experimental, pela amizade, incentivo e apoio contínuos.

À Maria Cristina Alvim Fernandes e à Adriana Mendes Vinagre, pela colaboração na execução dos experimentos e pela boa vontade e disponibilidade para o trabalho.

À Prof. Dra. Eliana de Melo Barison pelo apoio constante e precioso na elaboração informatizada deste trabalho.

Ao Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, pela realização das dosagens laboratoriais.

Ao Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, pela confecção das lâminas.

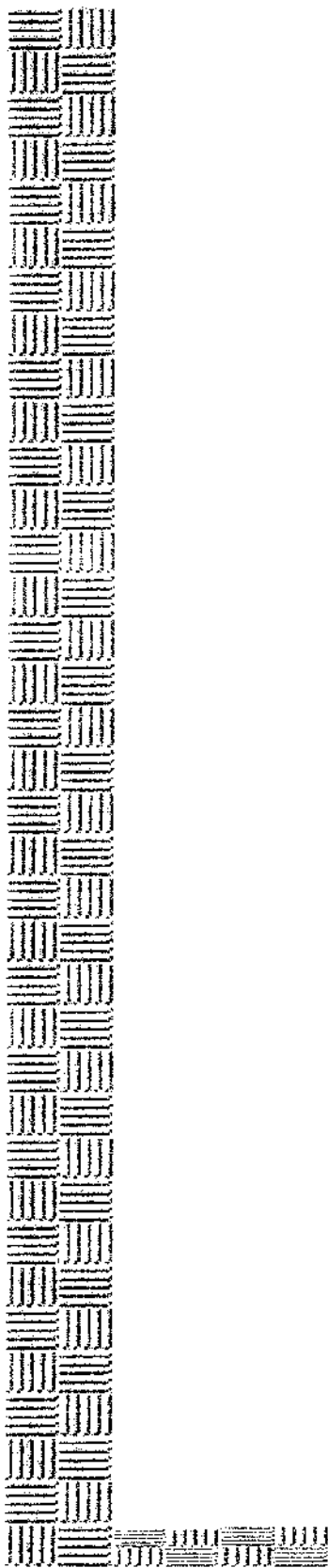
Ao Prof. Dr. Athanase Billis, pela disponibilidade para a avaliação histológica.

Ao Centro de Engenharia Biomédica - UNICAMP, pela confecção do “manguito” para medida de pressão e do sistema de aquecimento para ratos.

À Seção de Apoio Didático da FCM/ UNICAMP.

Às Profas. Rachel Maria Dias e Maria Marta R. Collares, pela revisão do texto.

A todos que tornaram este trabalho possível e não foram citados nominalmente.



Índice

RESUMO	x
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	8
Material	9
1 - Animais	9
2 - Delineamento do estudo	9
3 -Refeições de prova.....	11
4 - Lipopolissacarídeo bacteriano	12
5 - Equipamentos para medida da Pressão Arterial Média	12
6 - Gaiolas Metabólicas	12
7 - Equipamento para pesagem dos animais	12
8 - Sonda para tubagem orogástrica	13
9 - Equipamento para secagem da ração	13
10 - Equipamento para pesagem da ração, residuo gástrico sólido e rins	13
Métodos	14
1 - Tratamento cirúrgico	14
1.1 - Preparo do animal	14
1.2 - Procedimento cirúrgico	14
1.3 - Após a cirurgia	15
2 - Avaliação ponderal	15
3 - Pressão Arterial Média.....	16
4 - Estudo do clearance de creatinina	16
5 - Técnica de estudo do esvaziamento gástrico de refeições líquidas.....	17
6 - Técnica de esvaziamento gástrico de sólido	19
7 - Avaliação do efeito do LPS no esvaziamento gástrico de refeição líquida	21
8 - Estudo Histológico Renal.....	21
9 - Métodos das dosagens laboratoriais	22
10 - Análise estatística.....	22
RESULTADOS.....	24
Resultados Gerais.....	25
I - Sobrevida	25
II - Evolução do Peso Corporal.....	25
Resultados das diferentes etapas	27
A - ETAPA I : Estudo dos parâmetros utilizados para a definição do modelo de Insuficiência Renal	27
A.1 - Pressão Arterial Média (P.A.M.)	27
A.2 - Avaliação Morfológica dos Rins.....	28
A.2.1 - Peso	28
A.2.2 - Avaliação Histológica.....	29
A.3 - Avaliação da Função Renal	29
A.3.1 - Uréia.....	29
A.3.2 - Creatinina.....	30

A.3.3 - Clearance de Creatinina.....	31
A.4 - Hemoglobina.....	32
A.5 - Micro-Hematócrito	33
A.6 - Estudo Gasométrico.....	34
A.6.3 - Bicarbonato.....	36
A.6.4 - Excesso de Base.....	37
B - ETAPA II - Estudo do esvaziamento gástrico de refeições líquidas.....	38
B.1 - Refeição de prova: Solução Salina 0,9%.....	38
B.2 - Refeição de prova: Solução de Glicose 10%.....	39
B.3 - Refeição de prova: Solução de Bicarbonato de Sódio 0,25M.....	40
C - ETAPA III - Estudo do esvaziamento gástrico da refeição sólida.....	41
C.1 - Quantidade de ração ingerida.....	41
C.2 - Retenção Gástrica	43
D - ETAPA IV - Estudo do efeito da endotoxina (LPS) da <u>E.coli</u> sobre o esvaziamento gástrico da solução salina.....	44
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES	59
SUMMARY.....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
APÊNDICE	73

Índice de Figuras

Figura 1: Delineamento do estudo. C - controle; S - simulado; N - nefrectomizado; EG - esvaziamento gástrico.....	11
Figura 2: Desenvolvimento cronológico do estudo. NX - nefrectomia; PAM - pressão arterial média.....	23
Figura 3: Sobrevida acumulada dos animais dos subgrupos controle (em vermelho), simulado (em verde) e nefrectomizado (em azul) durante o período de seguimento.....	25
Figura 4: Evolução das medianas do peso corporal, expresso em gramas, dos subgrupos controle (em vermelho), simulado (em verde) e nefrectomizado (em azul) observados durante o período de seguimento. Os asteriscos indicam diferenças estatisticamente significantes: * NxS e NxN; * SxN.	26
Figura 5: Representação, em "box-plot", da pressão arterial média (PAM), em mmHg, obtidas para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p<0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.....	27
Figura 6: Representação, em "box-plot", do peso do rim direito dos animais controles (C) e simulados (S) e do peso do rim direito remanescente dos animais nefrectomizados (N), em gramas, obtidos 2 semanas após a nefrectomia 5/6. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. A diferença estatística assinalada ($p<0,01$) refere-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.....	28
Figura 7: Representação, em "box-plot", do peso do rim direito/100g de peso corporal, obtido para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), 2 semanas após a nefrectomia 5/6. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p<0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.	29
Figura 8: Representação, em "box-plot", dos valores de uréia plasmática, em mg/dl, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p<0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.....	30
Figura 9: Representação, em "box-plot", da creatinina plasmática, em mg/dl, obtidas para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p<0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.....	31

- Figura 10: Representação, em "box-plot", do clearance de creatinina, expresso em $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ peso corporal, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas. 32
- Figura 11: Representação, em "box-plot", dos valores de hemoglobina, em g/dl , para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas. 33
- Figura 12: Representação, em "box-plot", dos valores de micro-hematócrito, em %, para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas. 34
- Figura 13: Representação, em "box-plot", dos valores de pH obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados. 35
- Figura 14: Representação, em "box-plot", dos valores de pCO_2 , em mmHg , obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados. 36
- Figura 15: Representação, em "box-plot", dos valores de bicarbonato, em mmol/l , obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e após jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados. 37
- Figura 16: Representação, em "box-plot", dos valores de excesso de base, em mmol/l , obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados. 38

- Figura 17: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da solução salina, em %, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), 10 minutos após administração orogástrica. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas. 39
- Figura 18: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica, em %, da solução de glicose a 10% obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) após 20 minutos da administração orogástrica. As barras mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 40
- Figura 19: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da solução de bicarbonato de sódio 0,25M, em %, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) após 10 minutos da infusão orogástrica. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 41
- Figura 20: Representação, em "box-plot", da quantidade total de ração ingerida, em gramas, pelos animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 42
- Figura 21: Representação, em "box-plot", da quantidade de ração ingerida por 100g de peso corporal pelos animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 42
- Figura 22: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da refeição sólida, em %, observados 2 horas após ingestão, nos animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$ 43
- Figura 23: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica, em %, 10 minutos após administração orogástrica de salina como refeição de prova, obtidos para os subgrupos simulado-veículo (SV), simulado-LPS (SL), nefrectomizado-veículo (NV) e nefrectomizado-LPS (NL). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas. 45

Índice de Tabelas

Tabela I: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º e 16º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), na Etapa I.	74
Tabela II: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição salina na Etapa II.	75
Tabela III: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de glicose a 10% na Etapa II.	76
Tabela IV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de bicarbonato 0,25M na Etapa II.	77
Tabela V: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de sólidos na Etapa III.	78
Tabela VI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos simulado-veículo (SV), simulado-LPS (SL), nefrectomizado-veículo (NV) e nefrectomizado-LPS (NL) submetidos ao estudo do efeito do LPS sobre o esvaziamento gástrico da refeição de salina na Etapa IV.	79
Tabela VII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos pesos (g) dos rins direito (Rim D) e esquerdo (Rim E) e dos rins remanescentes (Rimrem) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.	80
Tabela VIII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da Pressão Arterial Média (mmHg) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) nas 4 Etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.	81

Tabela IX: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da Uréia plasmática (mg/dl) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) nas 4 Etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.	82
Tabela X: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da Creatinina plasmática (mg/dl) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) nas 4 Etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.	83
Tabela XI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Creatinina Urinária (mg/dl), Volume Urinário (ml/2horas) e Clearance de Creatinina ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso corporal) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N).	84
Tabela XII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da Hemoglobina (g/dl) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.	85
Tabela XIII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões do micro-hematócrito (%), em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) em 3 etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.	86
Tabela XIV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos parâmetros pH, pCO_2 (mmHg), bicarbonato (mmol/l) e excesso de base (mmol/l) obtidos antes do jejum alimentar em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.	87
Tabela XV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média dos parâmetros pH, pCO_2 , (mmHg), bicarbonato (mmol/l) e excesso de base (mmol/l) obtidos no jejum alimentar em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.	88
Tabela XVI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Retenção Gástrica (%) de 10 minutos da refeição de prova salina em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.	89
Tabela XVII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Retenção Gástrica (%) de 20 minutos da refeição de prova glicose 10% em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.	90

Tabela XVIII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Retenção Gástrica (%) de 10 minutos da refeição de prova bicarbonato de sódio 0,25M em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.	91
Tabela XIX: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da quantidade total de ração ingerida (g) observada em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa III.....	92
Tabela XX: Valores individuais, medianas médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Retenção Gástrica (%) de 2 horas da refeição de prova sólida em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa III.....	93
Tabela XXI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Retenção Gástrica (%) de 10 minutos da refeição de prova salina em animais da Etapa IV. S = simulado, N = nefrectomizado 5/6, V = animal que recebeu veículo intravenoso no volume de 1ml/kg e L = animal que recebeu LPS 25 µg/kg de peso por via intravenosa.....	94



Resumo

O esvaziamento gástrico de refeições líquidas e sólida em ratos com insuficiência renal moderada por ablação renal 5/6 foi avaliado em 228 espécimes Wistar machos, pesando entre 165 e 244 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas. Os animais controles (C), com cirurgia simulada (S) e nefrectomizados 5/6 (N), foram pareados por peso corporal e distribuídos da seguinte forma: Grupo I (subgrupos C, S e N) - utilizados para o estudo do modelo de insuficiência renal, em que se realizou clearance de creatinina e dosagens de uréia, hemoglobina e gasometria; Grupo II - utilizados no estudo do esvaziamento gástrico de refeições líquidas, a saber: solução salina (subgrupos C, S e N), solução glicosada 10% (subgrupos C, S e N) e solução de bicarbonato de sódio 0,25M (subgrupos C, S e N); Grupo III (subgrupos C, S e N) - utilizados para o esvaziamento gástrico da refeição sólida (ração Labina - Purina) e Grupo IV (subgrupos S e N) - utilizados para a determinação do efeito do lipopolissacarídeo bacteriano LPS (25µg/kg) de *E.coli* O55:B5 (Sigma) sobre o esvaziamento gástrico de solução salina. De acordo com os resultados do estudo do Grupo I, todos os demais estudos foram realizados duas semanas após o procedimento cirúrgico. Os animais foram pesados semanalmente e submetidos à aferição da pressão arterial média e a dosagens de uréia, creatinina e micro-hematócrito.

Os resultados demonstraram que este modelo foi adequado, obtendo-se insuficiência renal de grau moderado, conforme pôde ser verificado pela elevação significativa dos níveis de uréia plasmática e pela avaliação do clearance de creatinina. A avaliação do esvaziamento gástrico da refeição de salina mostrou valores de retenção gástrica maiores nos animais nefrectomizados, porém as diferenças foram estatisticamente significantes somente em relação aos controles e não aos simulados. Para as outras refeições líquidas (glicose e bicarbonato) não foram observadas diferenças significativas entre controles, simulados e nefrectomizados. Em relação ao esvaziamento gástrico da refeição sólida, embora os valores de retenção gástrica obtidos para os animais nefrectomizados fossem menores que aqueles dos animais simulados e controles, as diferenças não foram estatisticamente significantes entre os grupos. Na avaliação do efeito da endotoxina bacteriana, observou-se que os valores de retenção gástrica encontrados

para os animais nefrectomizados que receberam LPS foram significativamente maiores que os dos animais com cirurgia simulada que receberam a mesma toxina.

Estes resultados sugerem, com base no conhecimento atual dos mecanismos de atuação do LPS no esvaziamento gástrico, que haja uma participação do óxido nítrico no fenômeno. Tendo em conta que a endotoxemia induziu um retarde de esvaziamento gástrico significativamente maior nos animais com insuficiência renal, a presença de processo infeccioso concomitante deveria ser afastada em futuras investigações sobre o esvaziamento gástrico em uremia.



1. Introdução

A insuficiência renal crônica (I.R.C.) acomete milhares de pessoas, entre crianças e adultos. Dentre as diversas complicações enfrentadas por estes pacientes, freqüentemente se observa a desnutrição (KAPLAN & DRUMMOND, 1976; ASHWORTH, 1978) e o retardo do crescimento. As causas destes problemas são complexas e incluem hipóxia crônica, devido à anemia, infecções recorrentes, acidose metabólica crônica, osteodistrofia e anorexia (KAPLAN & DRUMMOND, 1976; RAVELLI, 1995). Sintomas como saciedade precoce, náuseas, vômitos e dor abdominal são, também, relatados (KAPLAN & DRUMMOND, 1976) e, provavelmente, impedem uma melhor aceitação alimentar pelo paciente. A razão destes sintomas permanece incerta, sendo usualmente atribuível a um esvaziamento gástrico (E.G.) retardado (GLADZIWA et al., 1991; RAVELLI et al., 1992; DUMITRASCU et al., 1995) e/ou às várias anormalidades metabólicas que poderiam induzir um efeito emético central (WRIGHT, CLEMENTE, WATHEN, 1984). De acordo com LANGHANS et al. (1989), o ritmo de E.G. é considerado o principal determinante da ingestão alimentar e uma inibição deste tem sido freqüentemente correlacionada a uma ingestão alimentar diminuída (STRICKER & VERBALIS, 1990).

O esvaziamento gástrico é influenciado por uma série de fatores, tendo sido detectadas ações de fatores mioentéricos, neurológicos e hormonais (MINAMI & MACCALLUM, 1984; MEYER, 1987).

Funcionalmente, o estômago é dividido em dois segmentos. O segmento proximal, constituído pelo fundo e parte proximal do corpo, apresenta uma atividade tônica e é responsável pelo armazenamento dos alimentos, graças aos fenômenos de relaxamento receptivo e adaptativo, mediados pelo nervo vago e por mecanorreceptores, que permitem ao estômago receber grandes quantidades de alimento, sem elevação significativa da pressão intragástrica (MINAMI & MACCALLUM, 1984; HUNT, 1985; MEYER, 1987). O segmento distal, constituído pelos dois terços restantes do corpo e pelo antro, apresenta, por sua vez, uma atividade peristáltica, realizando a propulsão, fragmentação e retropulsão do alimento, repetidas vezes, reduzindo partículas sólidas a

dimensões suficientemente pequenas para que ultrapassem o piloro (MINAMI & McCALLUM, 1984; HUNT, 1985; MEYER, 1987; READ & HOUGHTON, 1989).

O E.G. de refeições líquidas, praticamente inertes na sua ação sobre os receptores duodenais, ocorre de forma exponencial (MINAMI & McCALLUM, 1984; MEYER, 1987), sendo dependente da diferença de pressão entre o estômago e o duodeno. Como a magnitude desta diferença varia em relação direta com a pressão intragástrica, que é determinada principalmente pelo tônus do estômago proximal, tal região tem sido considerada responsável pelo E.G. de líquidos (MINAMI & McCALLUM, 1984; MEYER, 1987). Por outro lado, o esvaziamento de sólidos digeríveis ocorre de forma linear, após uma fase quiescente inicial, única para os alimentos sólidos, em que nenhum esvaziamento ocorre e, a qual, talvez, represente o tempo necessário para a fragmentação do alimento, para a alteração da viscosidade do conteúdo gástrico ou para a redistribuição do alimento, do estômago proximal para o distal (MEYER, 1987; READ & HOUGHTON, 1989; HOROWITZ et al., 1994). Partículas pequenas, menores que 1 mm de diâmetro, em geral suspensas na fase líquida da refeição, ultrapassam o piloro, enquanto que partículas maiores sofrem fragmentação e são retopelidas, graças ao mecanismo de continência dado pelo piloro (MINAMI & McCALLUM, 1984; HUNT, 1985; MEYER, 1987; READ & HOUGHTON, 1989). Assim, considera-se que o E.G. de refeições sólidas é regulado principalmente pelo estômago distal.

A chegada do alimento ao estômago determina, através da distensão do órgão, o início do processo de E.G., pela ativação de mecanorreceptores presentes na mucosa e na musculatura gástrica (MINAMI & McCALLUM, 1984; HUNT, 1985; MEYER, 1987; READ & HOUGHTON, 1989). Uma vez iniciado o processo de E.G., a atividade muscular do estômago passa a receber influências neuronais e hormonais, desencadeadas por receptores localizados no intestino delgado, sensíveis às ações de constituintes da refeição, de modo que a liberação dos alimentos pelo estômago seja realizada de forma a se adequar aos processos digestivos que ocorrem no intestino delgado (HUNT, 1985; MEYER, 1987; READ & HOUGHTON, 1989).

Desta forma, o controle do esvaziamento gástrico está relacionado com o pH, osmolaridade, volume e densidade energética da refeição (HUNT, 1985). Estudos com refeições líquidas têm demonstrado que o ritmo de E.G. obedece predominantemente a dois comandos: 1) quanto maior o volume, maior será a velocidade do E.G. ; 2) quanto maior a densidade energética do conteúdo gástrico, menor será a velocidade do E.G. (HUNT, 1985). Assim, quantidades isocalóricas de carboidratos, proteínas e gorduras esvaziam de maneira similar (HUNT, 1985). Estes nutrientes atuam estimulando receptores localizados na mucosa do intestino delgado, principalmente no duodeno, os quais respondem à pressão osmótica e aos ânions de ácidos graxos de cadeia longa (MINAMI & McCALLUM, 1984; HUNT, 1985). A natureza destes receptores não é bem conhecida, sendo a teoria mais recente a de que a dimensão do espaço intercelular entre os enterócitos atua como reguladora do E.G.. (HUNT, 1985). É proposto que o E.G. torne-se lento quando os efeitos osmóticos de produtos da digestão de carboidratos e proteínas reduzem o fluxo de água, do lúmen duodenal para dentro do espaço intercelular. As dimensões deste espaço são reduzidas e enviam sinais, via fibras aferentes vagais e/ou via hormonal, que retardam o ritmo de esvaziamento gástrico (HUNT, 1985). Para as gorduras, é sugerido que os ânions de ácidos graxos ligam-se ao cálcio, removendo-o dos sítios da junção firme, ocorrendo, então, uma conseqüente redução do espaço intercelular, o que promove, da mesma forma, o retarde do E.G. (HUNT, 1983).

Embora estes fatores relacionados à refeição sejam primariamente determinantes do ritmo de E.G., o estômago agrega uma série de estímulos complexos que podem ocorrer em diversas situações clínicas.

MINAMI & McCALLUM (1984) relataram esvaziamento gástrico acelerado em patologias como úlcera péptica duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison, insuficiência pancreática exócrina e em certa proporção de pacientes com gastroenterostomia. Por outro lado, um retarde do esvaziamento gástrico tem sido encontrado no diabetes mellitus, na esclerose sistêmica progressiva, no lúpus eritematoso sistêmico, no refluxo gastro-esofágico e numa série de outras patologias (MINAMI & McCALLUM, 1984).

Com relação às doenças renais, WRIGHT et al. (1984) estudaram o E.G. através de marcador radioativo em 20 pacientes com IRC em hemodiálise, sendo que, destes, 10 apresentavam sintomas de náuseas e vômitos. Os autores não encontraram diferenças significativas no E.G. de sólidos ou líquidos, entre os pacientes sintomáticos e os assintomáticos, e sugeriram um papel do sistema nervoso central para a gênese dos sintomas gastrintestinais. Da mesma forma, SOFFER et al. (1985) não observaram alterações no E.G. de sólidos em pacientes com I.R.C. em hemodiálise. A casuística era de 18 pacientes urêmicos, dos quais 9 relatavam sintomas gastrintestinais (náuseas e vômitos), e a refeição de prova consistiu de ovo marcado com Tc^{99} . Também, BROWN-CARTWRIGHT, SMITH, FELDMAN (1988) avaliaram o E.G. em pacientes renais crônicos em diálise peritoneal. Estes autores, utilizando marcadores radiopacos, estudaram a velocidade de E.G. de sólidos indigeríveis em pacientes com I.R.C. em diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), primeiramente com a cavidade peritoneal vazia e, depois, com 2 litros de líquido de diálise. Comparados aos controles, 5 de 10 pacientes em CAPD, com 2 litros de líquido de diálise no abdômen, apresentaram retarde de E.G.. Os mesmos pacientes, estudados com a cavidade abdominal vazia, não tiveram alterações do E.G. em relação aos controles. Os autores concluíram que a adição de 2 litros de líquido de diálise no abdômen retarda, possivelmente por mecanismo mecânico ou neurogênico, o E.G. em alguns sujeitos e postularam, ainda, que condições associadas ao aumento do líquido intra-abdominal, como em presença de ascite, podem retardar o E.G..

Por outro lado, GLADZIWA et al. (1991) estudaram a farmacodinâmica e farmacocinética de um pró-cinético (cisapride) em 22 pacientes em hemodiálise e identificaram dois grupos de pacientes com I.R.C., um com E.G. normal e outro com E.G. retardado. Demonstraram, também, que o cisapride reduziu a retenção gástrica de $77,6\% \pm 21,1\%$ para $43,7\% \pm 18,2\%$, utilizando como refeição de prova, ovo marcado com Tc^{99} .

Padrões diferentes no ritmo de E.G. na I.R.C. também foram observados por RAVELLI et al. (1992) que estudaram a função motora gástrica e esofágica em 12 crianças, de 2 a 17 anos de idade, portadoras de I.R.C., com taxa de filtração glomerular de 6 a 25 ml/min/1,73m², e recebendo tratamento médico conservador. Estes pacientes

eram anoréticos e/ou tiveram história de vômitos no período de estudo. O E.G. foi medido através de um método tomográfico e as refeições de prova utilizadas foram leite de vaca ou glicose 5%. Todos os pacientes com I.R.C., anoréticos e com vômitos, tiveram um ou mais distúrbios da motilidade gastrointestinal: em 8 de 12 crianças, observou-se refluxo gastro-esofágico; em 7 de 10 crianças, o tempo médio de E.G. (t 1/2) para glicose a 5% ou leite foi alterado, sendo que, em duas delas, estava diminuído e, nas outras cinco, prolongado; e, em 6 de 11 crianças, o controle da atividade elétrica antral foi anormal.

DUMITRASCU et al. (1993) estudaram o E.G. de uma refeição semi-liquida constituída de leite e flocos de aveia, utilizando técnica ultrassonográfica em 15 pacientes adultos (33-80 anos de idade) com I.R.C., dos quais 13 estavam em tratamento dialítico e, também, em 15 indivíduos sadios. Os autores encontraram retarde de E.G. nos pacientes urêmicos, porém não observaram correlação significativa entre este e os sintomas gastrintestinais, concluindo que na I.R.C. a gastroparesia urêmica seria apenas uma das causas possíveis de dispepsia.

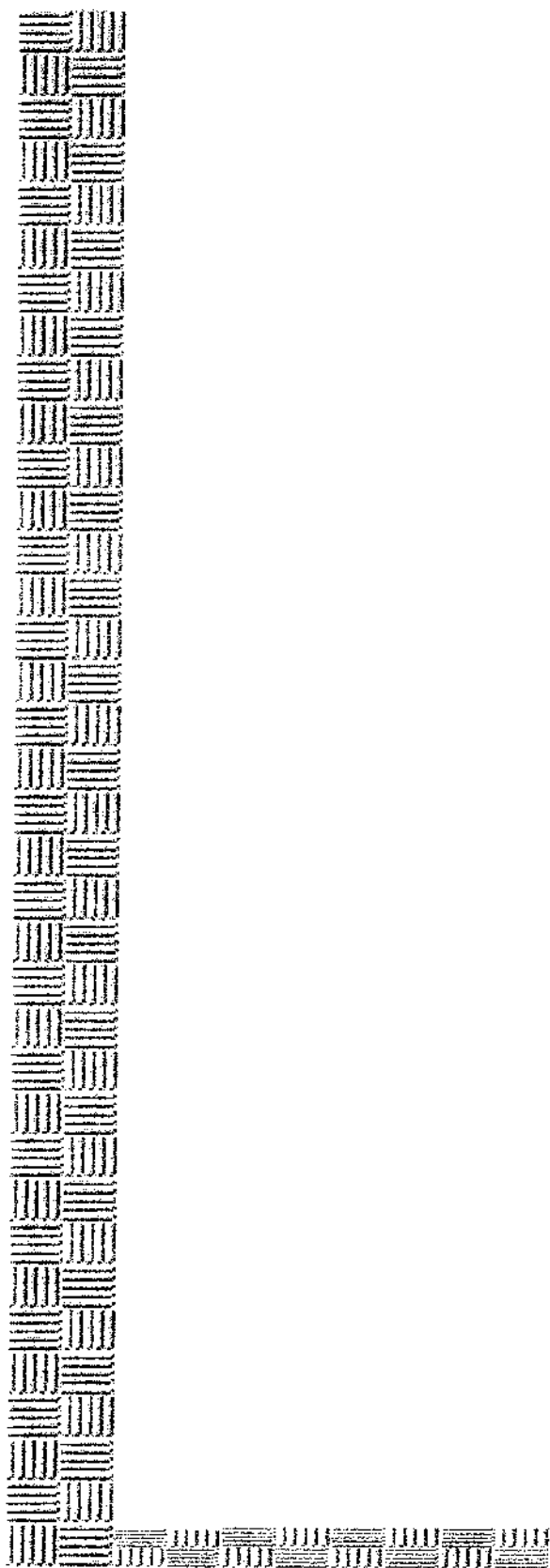
A possibilidade de haver alteração no E.G. na insuficiência renal é atraente, visto que diversos aspectos desta patologia poderiam, de alguma forma, interferir com o controle daquela função. Isto tem respaldo na observação de que é comum a presença de esofagite de refluxo, gastrite, duodenite e úlcera péptica em pacientes urêmicos (ALA-KAILA, PARONEN. & PAAKKALA, 1988; KANG, 1993; RAVELLI, 1995). A uremia altera o metabolismo dos hormônios gastrintestinais, sendo demonstradas em adultos com I.R.C. concentrações séricas anormalmente elevadas de gastrina e outros polipeptídeos (OWYANG et al., 1979; HAFFNER et al., 1987; ALA-KAILA et al., 1989). Teoricamente, a hipocalcemia, a anemia, a acidose metabólica, a neuropatia autonômica (KAPLAN & DRUMMOND, 1976; TÈGNER & BRISMAR, 1984; DUMITRASCU et al., 1995) e a própria desnutrição, freqüentemente presentes na I.R.C (KAPLAN & DRUMMOND, 1976), poderiam interferir no padrão normal de motilidade gástrica e, então, no ritmo de esvaziamento gástrico.

Quanto ao cálcio, estudos clínicos e experimentais têm-lhe imputado um papel importante como causa de retarde de E.G.(HUNT & McHUGH, 1982; MINAMI &

MAcCALLUM, 1984). Também o hormônio paratireoidiano, um potente relaxante da musculatura lisa gastrintestinal (apud GLADZIWA et al., 1991), poderia modificar a motilidade gástrica na I.R.C., visto ser freqüente o hiperparatireoidismo secundário nesta situação (KAPLAN & DRUMMOND, 1976; SHERRARD & ANDRESS, 1988). Quanto à desnutrição, FRANCO, COLLARES, TRONCON (1986) demonstraram a influência da desnutrição proteico-calórica sobre o E.G.. Estes autores estudaram, pela técnica da dupla amostragem, o E.G. de líquidos em 22 crianças com desnutrição proteico-calórica grau III, utilizando como refeição de prova a solução de glicose a 5%. As crianças kwashiorkor-marasmáticas apresentaram retardo do E.G., em relação aos controles, após 30 minutos da administração da refeição de prova, distúrbio que desapareceu após o início da recuperação nutricional.

Apesar destas considerações, os estudos sobre esvaziamento gástrico na I.R.C. são escassos e os resultados, controversos. Todos eles são estudos com número reduzido de pacientes e em situações clínicas, em geral, pouco comparáveis.

Considerando que os sintomas gastrintestinais, presentes na I.R.C., não raro limitam a recuperação nutricional e a terapêutica dos pacientes e que o conhecimento dos distúrbios da motilidade gástrica pode assumir importância prática, orientando medidas que beneficiem estes doentes, o objetivo do presente estudo foi avaliar, sob condições controladas, o esvaziamento gástrico de refeições líquidas e sólida em ratos com insuficiência renal, induzida por ablação renal 5/6.



2. Material e Métodos

Material

1 - Animais

Para o estudo foram utilizados 228 ratos Wistar, machos, SPF (specific pathogen free), com 7 a 8 semanas de idade, pesando entre 165 e 244 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Campinas. Os animais permaneceram no laboratório por, pelo menos, 4 dias antes do início do estudo, em gaiolas coletivas, adaptando-se às condições ambientais, com ciclo artificial de luz/penumbra de 12 horas, temperatura entre 22º e 28º C, recebendo ração Labina (Purina) e água *ad libitum*.

2 - Delineamento do estudo

Os animais, previamente pareados por peso corporal nos grupos controle, com cirurgia simulada e nefrectomizados 5/6, foram distribuídos em quatro grupos para o desenvolvimento das quatro etapas do estudo (Figura 1).

ETAPA I - Estudo do modelo da Insuficiência Renal:

Para a realização desta etapa do estudo foram utilizados 36 animais, distribuídos em três subgrupos, a saber: nefrectomizado (subgrupo N), cirurgia simulada (subgrupo S) e controle (subgrupo C). Cada subgrupo foi constituído de 12 animais. Nestes animais foi determinado o clearance de creatinina e as dosagens de uréia e hemoglobina, 14 dias após a realização da nefrectomia esquerda. A gasometria foi colhida no 13º dia, com o animal em dieta habitual, e no 14º dia, após 24 horas de jejum alimentar, exceto para água, mantida *ad libitum*.

ETAPA II - Estudo do Esvaziamento Gástrico de Refeições Líquidas:

Para esta etapa foram utilizados 108 animais distribuídos em três subgrupos (n=36), de acordo com a refeição de prova: refeição salina (subgrupo salina); refeição glicose a 10% (subgrupo glicose) e refeição bicarbonato de sódio 0,25M (subgrupo

bicarbonato). Cada um destes subgrupos foi dividido em outros três, de 12 animais (subgrupos N, S e C), como na etapa anterior.

ETAPA III - Esvaziamento Gástrico de Refeição Sólida:

Foram utilizados 36 animais, distribuídos em três subgrupos de 12 animais, como nas etapas anteriores (subgrupos N, S e C).

ETAPA IV - Estudo do efeito do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano sobre o esvaziamento gástrico da refeição de prova salina.

Nesta etapa foram utilizados 48 animais distribuídos em dois subgrupos: nefrectomizado 5/6 (subgrupo N) e cirurgia simulada (subgrupo S). Estes subgrupos foram divididos em dois outros: subgrupo L, que recebeu a endotoxina por via intravenosa, e o subgrupo V que recebeu, pela mesma via, o veículo utilizado para solubilização da endotoxina.

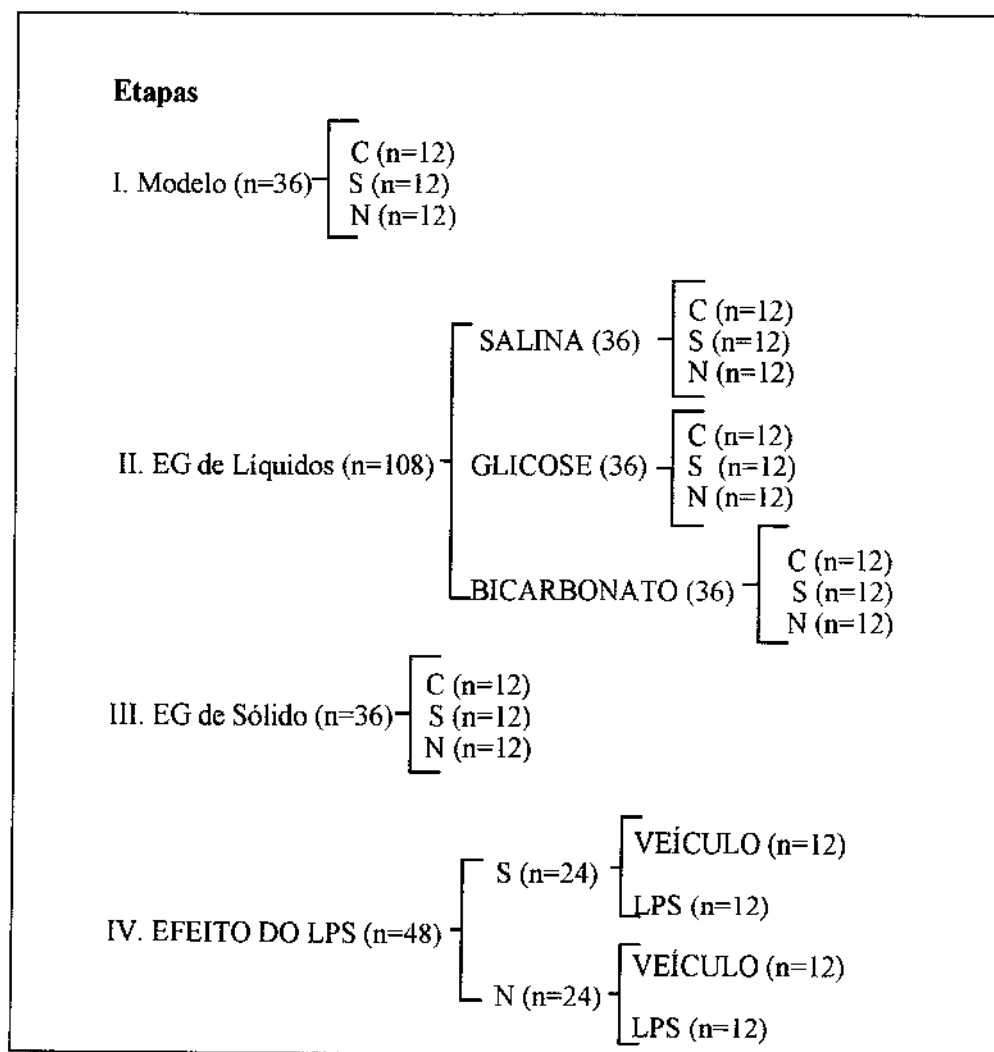


Figura 1: Delineamento do estudo. C - controle; S - simulado; N - nefrectomizado; EG - esvaziamento gástrico.

3 -Refeições de prova

- LÍQUIDAS

Foram empregadas três refeições de prova líquidas, a saber:

- Solução de Cloreto de Sódio 0,9% (p/v); pH 7,0; osmolalidade 306mOsm/kg
- Solução de Glicose 10% (p/v); pH 7,0; osmolalidade 630 mOsm/kg
- Solução de Bicarbonato de Sódio 0,25 M; pH 8,37; osmolalidade 400 mOsm/kg

- SÓLIDA

Para a refeição de prova sólida foi empregada a ração Labina (Purina), constituída, conforme informação do fabricante, de:

Proteína - 23% (mínimo)

Gordura - 2,5% (mínimo)

Carbohidrato - 54,9%

Material fibroso - 9% (máximo)

Minerais e Vitaminas 10,6%.

4 - Lipopolissacarídeo bacteriano

Foi utilizado LPS de *E.coli* 055:B5 (Sigma).

5 - Equipamentos para medida da Pressão Arterial Média

Para o aquecimento do animal, foi utilizado um sistema formado por uma caixa de madeira, dividida em dois compartimentos: um, destinado ao animal, com capacidade para alojar dois ratos e o outro, para a fonte de calor (uma lâmpada de 100 W). Este sistema de aquecimento para ratos e o manguito de pressão, adaptado à cauda do animal, foram confeccionados segundo modelo pré-existente, no Centro de Engenharia Biomédica da Universidade Estadual de Campinas.

6 - Gaiolas Metabólicas

Para determinação do clearance de creatinina, foram utilizadas gaiolas metabólicas individuais de aço inoxidável (Movart - ME, ref. 304-IM, Ribeirão Preto, SP).

7 - Equipamento para pesagem dos animais

Para a pesagem dos animais, utilizou-se uma Balança Filizola (São Paulo) com capacidade de 2000 gramas e sensibilidade de 1 grama.

8 - Sonda para tubagem orogástrica

A sonda utilizada nas provas de esvaziamento gástrico de refeições líquidas consistia em uma haste de metal provida de luz central, com uma oliva multiperfurada na extremidade distal. Esta haste foi acoplada a um cateter de polietileno de calibre nº 6, tendo o conjunto 50 cm de comprimento.

9 - Equipamento para secagem da ração

Para a secagem da ração foi utilizada a estufa retilínea Fanem Ltda (São Paulo).

10 - Equipamento para pesagem da ração, resíduo gástrico sólido e rins

Os pesos da ração, resíduo gástrico sólido e rins foram obtidos através da Balança Analítica Sauter type 414, com leitura até a quarta casa decimal.

Métodos

O desenvolvimento cronológico dos procedimentos realizados no estudo, descritos a seguir, está apresentado, em resumo, na Figura 2, colocada no final deste capítulo.

1 - Tratamento cirúrgico

1.1 - Preparo do animal

Na véspera do procedimento cirúrgico, os animais foram selecionados, pareados por peso corporal, identificados através de marcação permanente nas orelhas e colocados em gaiolas individuais, em jejum, exceto para água. Com o objetivo de minimizar a hemorragia que ocorre no procedimento cirúrgico, todos os animais receberam, 20 horas antes da nefrectomia polar, vitamina K (Kanakion - Roche) na dose de 1 mg por rato, via intramuscular. No dia seguinte, pela manhã, os animais foram submetidos à nefrectomia polar superior e inferior do rim direito e, 48 horas após, foi realizada a nefrectomia total à esquerda. Durante a realização da nefrectomia polar direita, administrou-se, a todos os animais, penicilina 120.000 U e estreptomicina 50 mg (Pentabiótico, para animais de pequeno porte - Wyeth), via intramuscular.

1.2 - Procedimento cirúrgico

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia, induzida por inalação de éter etílico. A nefrectomia polar superior e inferior direita foi realizada em decúbito lateral esquerdo, após tricotomia da região lombar e antissepsia com PVPI (Polivinilpirrolidona-Iodo a 10%). Após incisão lombar de 1,5 a 2,0 cm de extensão, em sentido transversal, logo abaixo do último arco costal, compreendendo pele, subcutâneo e parede muscular, chegou-se à loja renal. O rim, após ser exposto e descapsulado, foi amarrado nos polos superior e inferior com fio algodão 3.0, em sentido transversal, de forma a demarcar-se uma divisão do rim em três partes iguais. Em seguida, realizou-se a retirada dos pólos superior e inferior no local demarcado, sendo a hemostasia feita através de cauterização com bisturi elétrico, de forma a permanecer, no final, 1/3 do rim direito, que era reposicionado na loja renal. A seguir, foi feita infusão intra-peritonal de solução

salina 0,9 g/dl, na quantidade de 1% do peso corporal, com o objetivo de repor a perda sanguínea. A parede foi fechada em dois planos, sendo o plano muscular suturado com fio absorvível 4.0 e a pele e subcutâneo, com fio de algodão 4.0, por pontos separados.

Para a nefrectomia esquerda, a exposição renal foi realizada da mesma forma. O rim esquerdo foi retirado, após ser exposto, descapsulado e ter o hilo renal amarrado com fio algodão 3.0 em dois pontos. O fechamento da parede foi realizado como já descrito anteriormente.

Para o grupo cirurgia simulada procedeu-se da mesma forma, desde a abertura da região lombar até a exposição, mas sem manipulação renal. Inicialmente, o procedimento foi realizado à direita, quando o animal recebeu, também, a infusão intra-peritoneal de solução salina 0,9 g/dl, de maneira idêntica ao grupo nefrectomizado. Estes animais foram submetidos, ainda, a uma perda sanguínea similar, estimada em 1,0 ml, através de ordenha da cauda, após secção transversa na extremidade distal. Após 48 horas, realizou-se a exposição renal à esquerda. O fechamento da parede foi realizado como já descrito.

1.3 - Após a cirurgia

Todos os animais (nefrectomizados 5/6, com cirurgia simulada e controles) , no pós-operatório, permaneceram em jejum, exceto para água, acrescida de sacarose 10%, *ad libitum*, por aproximadamente 24 horas, quando voltavam a receber ração e água *ad libitum*. No sexto dia pós-operatório, os animais retornaram às gaiolas coletivas e aí permaneceram até as vésperas dos procedimentos, que foram realizados, em cada etapa, duas semanas após a nefrectomia 5/6.

2 - Avaliação ponderal

O peso corporal foi registrado no início do estudo (dia zero), no 1º, 3º, 10º e 16º dias de seguimento, nas quatro Etapas do estudo. No 17º dia, a pesagem foi realizada após o período de jejum, estabelecido nos experimentos das Etapas II, III e IV.

3 - Pressão Arterial Média

Após aquecimento do animal, por 5 minutos, para promover a dilatação dos vasos da cauda, realizou-se a aferição da pressão arterial média, segundo técnica descrita por ZATS (1990). Utilizou-se manômetro de coluna de mercúrio (mod.203-K.Takaoka), com manguito de pressão adaptado para a cauda do animal. As pulsações arteriais foram identificadas através de um microfone e os sinais, visualizados através do osciloscópio Heath Built mod EUW-25. Este parâmetro foi avaliado em todos os animais no 16º dia do seguimento.

4 - Estudo do clearance de creatinina

Idêntico número de animais nefrectomizados, simulados e controles da etapa I (n=36) foram submetidos, no tempo pré-determinado (duas semanas após a nefrectomia esquerda), ao estudo funcional renal, através da realização do clearance de creatinina, seguindo metodologia descrita por GARCIA, GONTIJO, FIGUEIREDO (1991). Na véspera do experimento, os animais foram pesados e submetidos à medida da pressão arterial. Em seguida, foram colocados em gaiolas metabólicas individuais, em jejum alimentar de 20 horas, exceto para água, ingerida *ad libitum*.

Ao início do experimento, retirou-se a água e administrou-se, por gavagem, uma sobrecarga hídrica de 10 ml/100g de peso corporal, que foi realizada em duas etapas, com um intervalo de 1 hora entre elas. Após um período de equilíbrio de 20 minutos, depois da segunda sobrecarga hídrica, iniciou-se a coleta de urina por um período de 120 minutos.

Ao final do experimento, os animais, em vigília, foram submetidos à coleta de sangue, obtido por ordenha, após secção transversa na extremidade distal da cauda, em tubo capilar heparinizado, destinado ao estudo gasométrico. Em seguida, foram anestesiados com éter etílico inalatório e, aberto o abdômen, nova amostra de sangue foi colhida por punção da aorta abdominal: 1 ml foi colocado em tubo plástico com 40 ul de EDTA, para a dosagem de hemoglobina, e o restante, colocado em tubo de ensaio com 20 ul de heparina, foi destinado às dosagens de uréia e creatinina. O tecido renal

remanescente dos animais nefrectomizados 5/6 e os dois rins dos simulados ou controles foram retirados e, após serem descapsulados ou terem o material fibroso extrínseco retirado, foram pesados em Balança Analítica Sauter type 414, com leitura até a quarta casa decimal.

5 - Técnica de estudo do esvaziamento gástrico de refeições líquidas

5.1 - Preparo do animal:

Todos os experimentos foram realizados no período entre as 13:00 e 17:00 horas do dia. Na véspera das provas de E.G., os animais foram pesados e, a seguir, submetidos à medida da pressão arterial média, após o que foram colocados em gaiolas individuais, em jejum alimentar de 20 horas, exceto para água, que era mantida *ad libitum* até imediatamente antes do início do experimento. Todos os experimentos foram realizados de forma pareada.

5.2 - Prova do esvaziamento gástrico:

As refeições líquidas foram administradas à temperatura ambiente, no volume de 2 ml para cada 100 g de peso corporal, acrescentando-se, como marcador, a fenolsulfonftaleína (PSP), na concentração de 6 mg/dl da solução. Para a infusão da refeição de prova e a recuperação do resíduo gástrico, foi utilizada a técnica descrita por BELANGERO & COLLARES (1991), realizada da seguinte forma: após imobilização do animal por um auxiliar, através da fixação da região interauricular, das patas traseiras e da cauda, mantendo cabeça e corpo alinhados em posição ventral, a sonda foi introduzida até o estômago, posição sugerida devido à rápida queda de resistência à passagem da cárdia. O volume da refeição foi infundido por gravidade, em aproximadamente 10 segundos, com o animal em posição vertical. Após a infusão da solução, a sonda foi retirada e o animal retornou à gaiola, na qual permaneceu até 90 segundos antes de se completar o tempo total para avaliação da retenção gástrica (R.G.), quando foi colocado em campânula com éter etílico, por aproximadamente 50 segundos. Após este período, a sonda orogástrica foi recolocada e o animal mantido anestesiado com inalação de éter através de um funil. O abdômen foi aberto no sentido longitudinal e o píloro clampeado no tempo estabelecido para determinação da R.G. Todas as etapas foram cronometradas. O

resíduo gástrico foi aspirado e, em seguida, fizeram-se quatro lavagens, com 2,0 ml de água destilada por vez, tomando-se o cuidado de realizar a aspiração sempre com a mesma seringa. Por visualização direta da víscera, confirmou-se seu total esvaziamento. A sonda foi, então, retirada sob pressão negativa e o animal sacrificado. O volume de resíduo e lavagens foi transferido para proveta graduada de 25 ml, os instrumentos de aspiração (sonda e seringa) foram lavados três vezes, com 1 ml de água por vez, e este volume foi, também, acrescentado à proveta. O volume total obtido foi anotado.

5.3 - Determinação da retenção gástrica:

Para a determinação da retenção gástrica, foi utilizada a técnica descrita por GUPTA & BRANS (1978). Foram tomados, do volume total recuperado (volume B), 2,0 ml e transferidos, em duplicata, para balões volumétricos de 10 ml, aos quais foram acrescentados 5,0 ml de solução de fosfato trissódico, na concentração de 27,5 g/l. O mesmo procedimento foi feito com 1,0 ml da refeição de prova (volume A). O volume final de 10 ml foi completado com água destilada. As leituras foram feitas em fotocolorímetro de Klett, com filtro verde. Para o cálculo da retenção gástrica utilizou-se a seguinte fórmula:

$$R.G. = \frac{B \times b \times 100}{A \times a \times 2}$$

onde A = Volume da refeição de prova

B = Volume total recuperado

a = Leitura da refeição de prova

b = Leitura do resíduo gástrico

5.4 - Tempo de estudo do E.G.:

Os valores de retenção gástrica determinados foram obtidos 10 minutos após a infusão das refeições de salina e de bicarbonato e 20 minutos após a infusão da refeição de glicose.

5.5 - Coleta de sangue:

Antes da recuperação do resíduo gástrico e após abertura do abdômen, foram coletadas, de todos os animais, amostras de sangue da veia cava abdominal, em seringa de plástico heparinizada, para determinação do micro-hematócrito e dos níveis plasmáticos de uréia e creatinina.

6 - Técnica de esvaziamento gástrico de sólido

Para esta Etapa adaptou-se a técnica descrita por LANGHANS et al. (1990).

6.1 - Preparo da ração:

A refeição de prova foi a ração Labina (Purina), previamente submetida a secagem, obedecendo os seguintes passos: quatro dias antes do experimento, a ração foi pesada (peso úmido), individualizada em béquer, este com peso conhecido e rotulado com o número do animal, e colocada em estufa a 60° C, onde permaneceu até 10 minutos antes do início da prova. Neste período de quatro dias, a ração foi pesada em, pelo menos, quatro ocasiões, até a obtenção de três medidas estáveis de peso. A média destas 3 pesagens foi considerada como sendo o peso seco.

6.2 - Preparo do animal:

Como nas demais provas, os animais, na véspera do experimento, foram pesados e, a seguir, submetidos à aferição da pressão arterial média. Em seguida, foram colocados em gaiolas metálicas individuais, previamente limpas, em jejum alimentar de 24 horas, exceto para água, mantida *ad libitum*.

6.3 - Período de adaptação e ingestão da ração:

Ao iniciar a prova, os animais foram transferidos para gaiolas plásticas individuais, marca Beiramar, ref. GC111 Polipropileno, nas dimensões 30 cm de comprimento x 20 cm

de largura x 13 cm de altura, cuidadosamente lavadas e secas. Após um período de 30 minutos para adaptação nesta gaiola, em jejum, inclusive para água, ofereceu-se, ao animal, a ração por um outro período de 30 minutos. Ao término deste tempo, o animal retornou à gaiola metálica individual, na qual permaneceu em jejum, exceto para água, até 90 segundos antes do tempo pré-estabelecido para se determinar a retenção gástrica da refeição sólida ingerida.

Toda a ração não consumida, restante na gaiola plástica, foi cuidadosamente transferida, com a utilização de um pincel, para o béquer no qual permanecera anteriormente e, novamente, colocada em estufa até a obtenção do peso seco. Quando se encontrava dificuldade na remoção do resíduo alimentar, em virtude da umidade presente na gaiola (devido à urina ou saliva), o animal era excluído do estudo.

6.4 - Recuperação do Resíduo Gástrico:

O tempo estabelecido para se determinar a retenção gástrica foi de 2 horas a contar do início da oferta do alimento. Nos 90 segundos anteriores ao término deste tempo, o animal foi transferido para uma campânula de vidro saturada de éter etílico, na qual permaneceu por 50 segundos. A seguir, o animal foi fixado a uma superfície plana e, sob anestesia por inalação com éter etílico, realizou-se a abertura do abdômen, em sentido longitudinal. O estômago foi visualizado e no tempo exato em que se completaram as 2 horas preconizadas para o estudo, o piloro e o cárdia foram clampeados e, em seguida, amarrados com fio de algodão 4-0. Prosseguiu-se a retirada do estômago, que foi imerso em água destilada, por alguns segundos, para a remoção de resíduos externos, enxugado cuidadosamente com papel absorvente e, em seguida, aberto no sentido do fundo para a grande curvatura. O resíduo gástrico foi transferido, através de lavagem do interior do estômago com água destilada, para um béquer, previamente pesado e rotulado com o número do animal. Certificou-se da retirada total do resíduo gástrico através de visualização direta. O béquer com o resíduo gástrico foi colocado em estufa para obtenção do peso seco.

6.5 - Determinação da Retenção Gástrica de Sólido:

A quantidade de ração ingerida pelo animal foi obtida subtraindo-se, do peso seco da ração oferecida, o peso seco da ração não consumida. Desta forma, sabendo-se a quantidade de ração ingerida e a quantidade de resíduo gástrico, determinou-se a Retenção Gástrica (em porcentagem), aplicando-se uma regra de três.

7 - Avaliação do efeito do LPS no esvaziamento gástrico de refeição líquida

Como descrito anteriormente, os animais, na véspera da prova, foram pesados, submetidos à aferição da pressão arterial média e colocados em gaiolas individuais, em jejum alimentar de 20 horas, exceto para água, que era mantida *ad libitum*.

A diluição do LPS, em solução salina estéril, livre de pirogênio, na concentração de 25 µg/ml, era realizada no laboratório, alguns minutos antes de sua administração.

Ao início do experimento, administrou-se LPS (25 µg/kg, ou seja, 1 ml/kg de peso corporal) aos animais do subgrupo L ou o veículo (NaCl 0,9 g/dl, 1 ml/kg de peso corporal) aos do subgrupo V, por punção de uma das veias da cauda. Para esta, o animal, em vigília, foi imobilizado num contentor plástico e, após a administração, retornou à gaiola individual, na qual permaneceu em jejum, exceto para água, por um período de 2 horas. No final deste tempo, procedeu-se à avaliação do esvaziamento gástrico da refeição de prova salina. Todos os procedimentos foram realizados de forma pareada, sendo, nesta etapa, realizados em quadras: nefrectomizado-veículo (NV); simulado-veículo (SV); nefrectomizado-LPS (NL) e simulado-LPS (SL).

8 - Estudo Histológico Renal

Os rins e o resíduo renal dos animais submetidos à nefrectomia 5/6, após serem deles retirados, foram seccionados ao meio no sentido longitudinal e imersos em líquido de Boin por aproximadamente 18 horas. Após este período, foram lavados em água corrente e, então, imersos em álcool 70% até o processamento das lâminas.

Os fragmentos foram incluídos em parafina e cortados numa espessura de 4 micrômetros, sendo a coloração feita por hematoxilina-eosina (HE) e ácido periódico de

Shiff (PAS). As avaliações histológicas foram determinadas através do exame das lâminas ao microscópio óptico (Carl Zeiss).

9 - Métodos das dosagens laboratoriais

Uréia (mg/dl) - realizada através do método da urease, com leitura em aparelho de automação Cobas Mira (Roche) (HENRY, 1979).

Creatinina (mg/dl) - realizada através do método de Jaffè, com leitura em aparelho de automação Cobas Mira (Roche) (HENRY, 1979).

Hemoglobina- realizada através de leitura por espectrofotometria em aparelho de automação Cobas Argos (Roche) (HENRY, 1979).

Micro-hematócrito- realizada através de leitura em tubo capilar, após centrifugação por 5 minutos em microcentrifuga Janetzi TH1 (HENRY, 1979).

Gasometria- realizada em aparelho de automação Stat Profile 5 (Nova Biomedical), sendo dosados o pH, pO₂ e pCO₂ e calculados o bicarbonato, TCO₂ e saturação (HENRY, 1979).

10 - Análise estatística

Para a análise estatística dos pares de dados ($k = 2$), foi empregada a prova U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975) e, para a comparação dos diferentes grupos experimentais ($k \geq 3$), empregou-se o teste de Kruskal-Wallis (SIEGEL, 1975), sendo o valor de alfa, para uma prova bicaudal, fixado em 0,05. Constatada diferença significativa no teste de Kruskal-Wallis, aplicou-se o teste de comparações múltiplas na diferenciação entre os pares, considerando-se o valor de 0,01 para alfa (LEACH, 1979).

Para a apresentação da distribuição dos resultados obtidos no estudo foram utilizados os gráficos “box-plot”, empregando-se o programa SPSS for Windows. A linha horizontal dentro da caixa corresponde à mediana. A altura da caixa representa a variação interquartil, isto é, a diferença entre os percentis 25 e 75. O box-plot inclui duas categorias de casos com valores extremos: o círculo indica valores que se distanciam dos limites da

caixa entre 1,5 e 3 vezes a altura da mesma; e o asterisco os valores que se distanciam mais de 3 vezes daqueles limites. O maior e o menor valores observados, que não são pontos extremos, são mostrados pelos limites das linhas verticais.

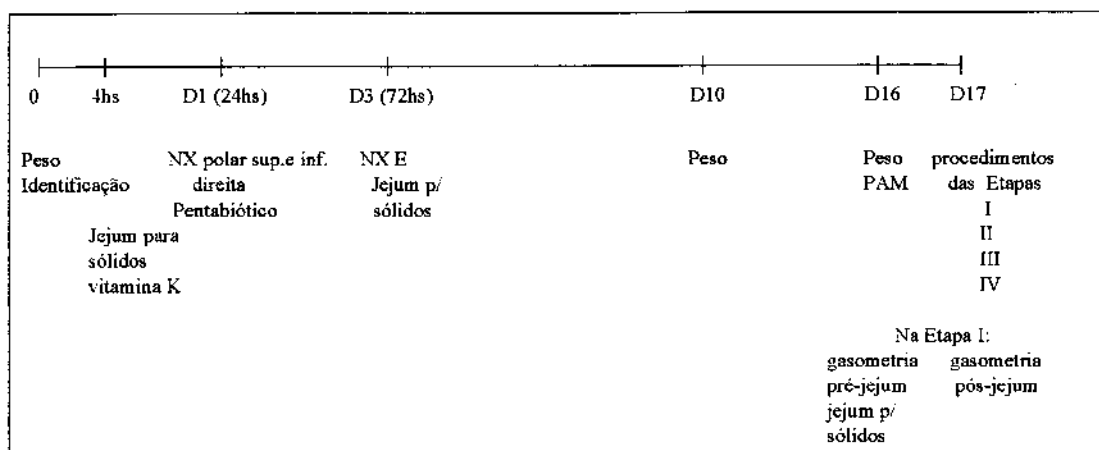


Figura 2: Desenvolvimento cronológico do estudo. NX - nefrectomia; PAM - pressão arterial média.



3.Resultados

Resultados Gerais

I - Sobrevida

De 350 animais empregados no estudo, 196 foram nefrectomizados, destes, 94 (48,4%) morreram entre o 2º e 14º dia pós-operatório (mediana = 5,5 dias) e 18 foram excluídos: 2 por apresentarem hemorragia gástrica e 16 em decorrência de questões técnicas (dificuldade de sondagem, ausência de diurese no experimento de determinação do clearance de creatinina ou problemas na determinação da avaliação gasométrica). Houve morte de outros 4 animais: 1 no subgrupo controle e 3 no simulado. Dos nefrectomizados que morreram, a maioria apresentou perda de peso, hipoatividade e tremor generalizado. Em 6 deles foi realizada necrópsia, na qual se verificou ascite volumosa e cardiomegalia. Na Figura 3, está representada a sobrevida acumulada, observada para os três subgrupos, durante o período de seguimento.

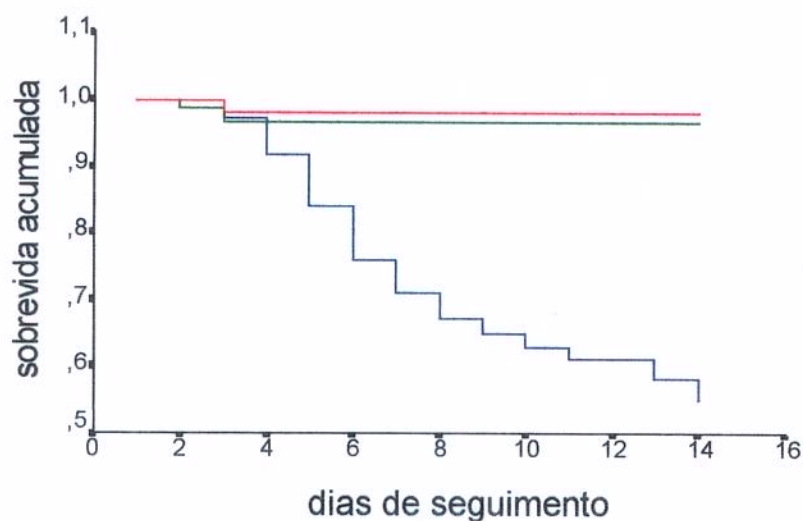


Figura 3: Sobrevida acumulada dos animais dos subgrupos controle (em vermelho), simulado (em verde) e nefrectomizado (em azul) durante o período de seguimento.

II - Evolução do Peso Corporal

Na Figura 4 está representada, em medianas, a evolução do peso corporal, expresso em gramas e obtido, durante o seguimento, para todos os animais

nefrectomizados, simulados e controles incluídos no estudo. Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média (e.p.m.) do peso corporal dos animais encontram-se nas Tabelas I a VI, colocadas em apêndice.

Ao início do estudo (dia zero) não houve diferenças estatisticamente significantes nos valores do peso entre os três subgrupos estudados (N, S, C). Nos dias 1 e 3, correspondentes à realização da nefrectomia polar direita e nefrectomia esquerda, respectivamente, os animais dos três subgrupos perderam peso, provavelmente em decorrência do jejum alimentar. No 3º dia, entretanto, os nefrectomizados já apresentaram pesos significativamente menores que os controles e simulados. A partir deste momento, até o final do estudo, os animais dos subgrupos simulado e nefrectomizado evoluíram com menor ganho ponderal, quando comparados aos controles, sendo as diferenças estatisticamente significantes. O comprometimento no ganho de peso, entretanto, foi mais acentuado nos nefrectomizados, que apresentaram pesos significativamente menores que os simulados em todos os momentos da observação.

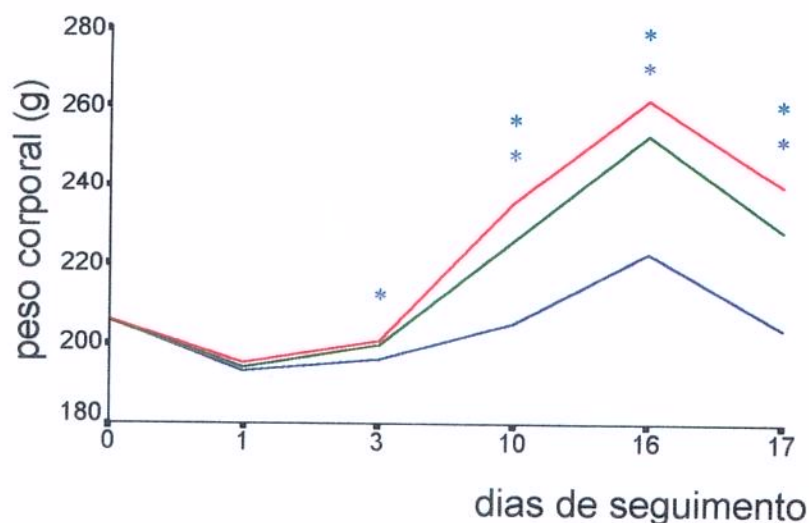


Figura 4: Evolução das medianas do peso corporal, expresso em gramas, dos subgrupos controle (em vermelho), simulado (em verde) e nefrectomizado (em azul) observados durante o período de seguimento. Os asteriscos indicam diferenças estatisticamente significantes: * NxC e NxS; * SxC.

Resultados das diferentes etapas

A - ETAPA I : Estudo dos parâmetros utilizados para a definição do modelo de Insuficiência Renal

A.1 - Pressão Arterial Média (P.A.M.)

Os valores absolutos, medianas, médias, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em mmHg, obtidos para a pressão arterial média estão representados na Tabela VIII, em apêndice. Na Figura 5, os valores são apresentados em "box plot".

Verificou-se que os valores da PAM dos animais nefrectomizados, observados no 16º dia de seguimento, foram mais elevados, quando comparados com os controles e com os simulados, e estas diferenças foram estatisticamente significantes. Entre os simulados e controles, a análise estatística não revelou diferença significativa.

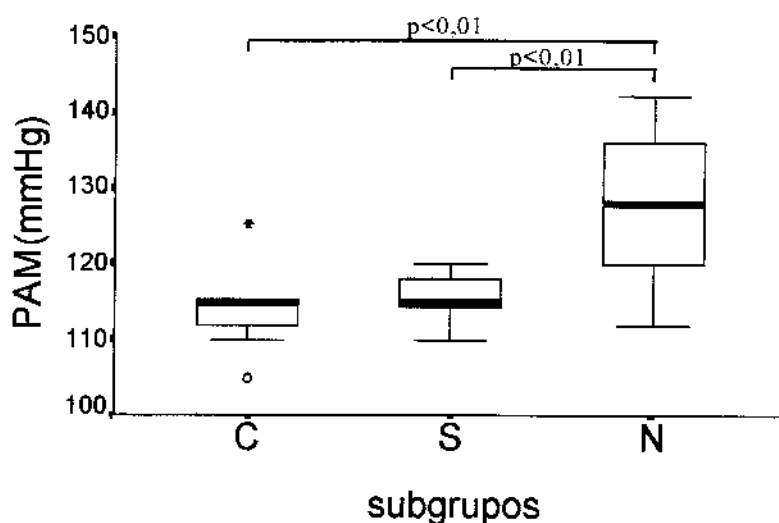


Figura 5: Representação, em "box-plot", da pressão arterial média (PAM), em mmHg, obtidas para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

A.2 - Avaliação Morfológica dos Rins

A.2.1 - Peso

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média de peso renal, expressos em gramas, obtidos para os animais dos subgrupos nefrectomizado (n=12), simulado (n=12) e controle (n=12) são encontrados na Tabela VII (Apêndice).

Analisando-se, na Figura 6, os pesos do rim direito dos animais controles e simulados e os pesos do rim direito remanescente dos animais nefrectomizados, verificou-se que estes foram significativamente maiores, quando comparados com os dos simulados. Ao serem comparados os três subgrupos, quanto ao peso do rim direito corrigido pelo peso corporal, representado, em "box-plot", na Figura 7, o crescimento da massa renal remanescente ficou mais evidente. Observou-se que os animais nefrectomizados apresentaram pesos renais maiores que os dos controles e simulados, sendo as diferenças estatisticamente significantes. Entre os controles e simulados não houve diferença na avaliação estatística.

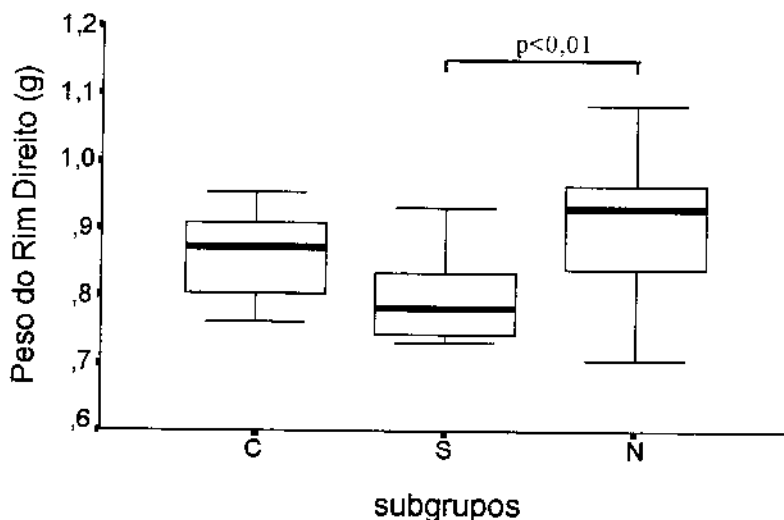


Figura 6: Representação, em "box-plot", do peso do rim direito dos animais controles (C) e simulados (S) e do peso do rim direito remanescente dos animais nefrectomizados (N), em gramas, obtidos 2 semanas após a nefrectomia 5/6. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. A diferença estatística assinalada ($p < 0,01$) refere-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

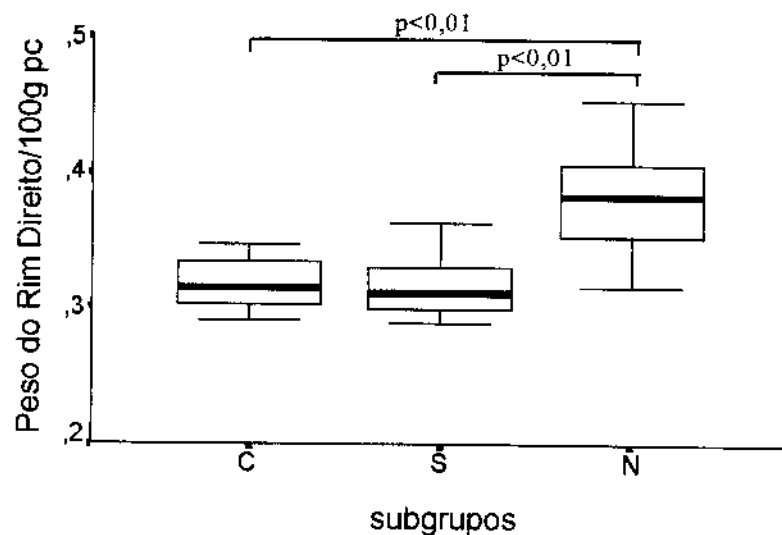


Figura 7: Representação, em "box-plot", do peso do rim direito/100g de peso corporal, obtido para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), 2 semanas após a nefrectomia 5/6. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

A.2.2 - Avaliação Histológica

A avaliação histológica não revelou alterações nos subgrupos de animais simulados ou controles. Nos nefrectomizados, observou-se reação granulomatosa tipo “corpo estranho” nos bordos renais que foram eletrocauterizados, além de fibrose e alguns túbulos regenerativos margeando estas áreas. A arquitetura do parênquima foi preservada, não sendo detectadas alterações, à microscopia óptica, nos glomérulos ou vasos, em relação aos dos controles e simulados.

A.3 - Avaliação da Função Renal

A.3.1 - Uréia

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em mg/dl, encontrados para a uréia plasmática nos animais nefrectomizados, simulados e controles são apresentados na Tabela IX e representados, em “box plot”, na Figura 8.

A análise estatística revelou elevações significativas entre os animais nefrectomizados e controles e, também, entre nefrectomizados e simulados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os simulados e controles.

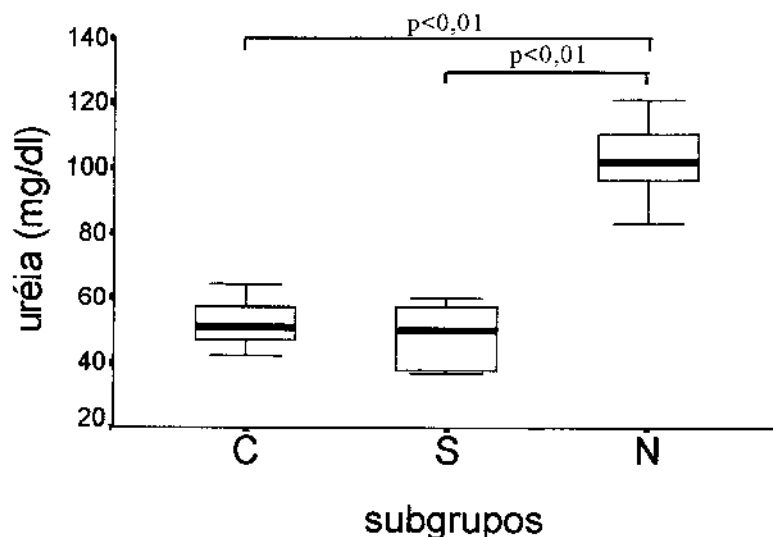


Figura 8: Representação, em "box-plot", dos valores de uréia plasmática, em mg/dl, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

A.3.2 - Creatinina

Os valores absolutos, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em mg/dl, obtidos para a creatinina plasmática nos animais nefrectomizados, simulados e controles são encontrados na Tabela X (Apêndice) e na Figura 9, em "box plot".

Verificou-se que, nos nefrectomizados, esses valores foram mais elevados, quando comparados com os animais simulados ou controles e estas diferenças foram estatisticamente significantes. Entre os simulados e controles, a análise estatística não revelou diferença significativa.

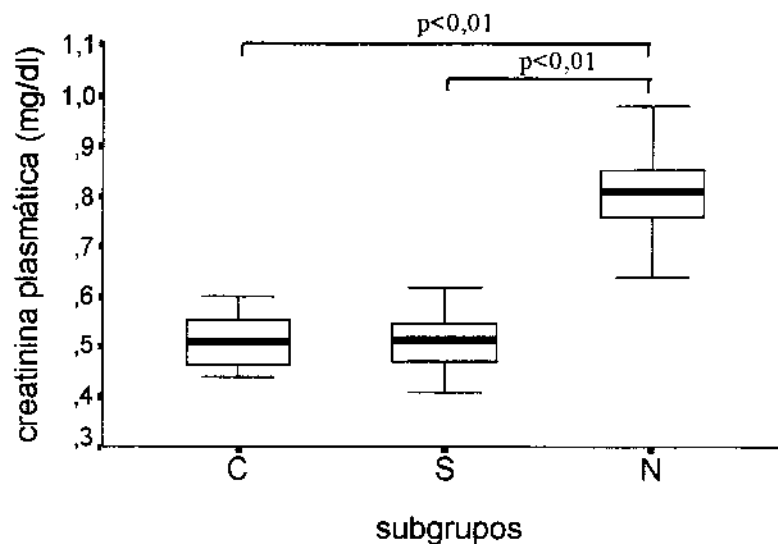


Figura 9: Representação, em "box-plot", da creatinina plasmática, em mg/dl, obtidas para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

A.3.3 - Clearance de Creatinina

Os valores absolutos, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média obtidos para a creatinina urinária, volume urinário e clearance de creatinina são encontrados na Tabela XI (Apêndice).

Os valores referentes ao clearance de creatinina, expressos em $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso corporal, obtidos para os animais nefrectomizados, simulados e controles estão graficamente representados, em "box plot", na Figura 10.

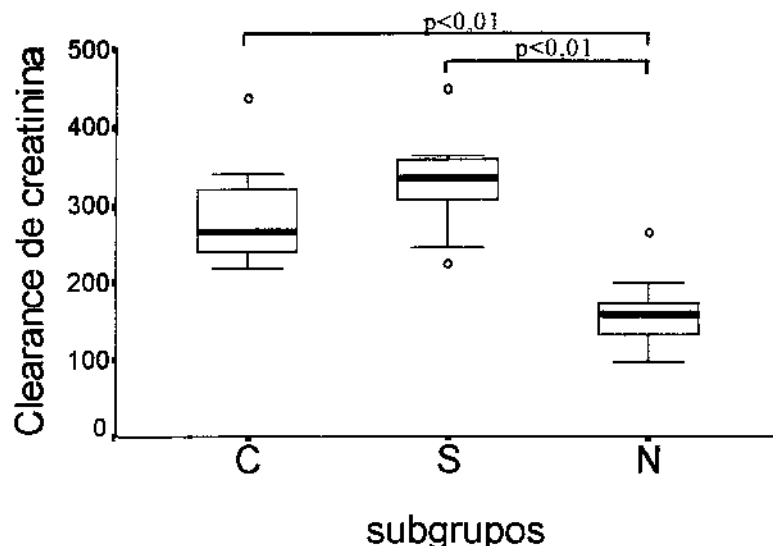


Figura 10: Representação, em "box-plot", do clearance de creatinina, expressso em $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ peso corporal, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

Verificou-se que os valores de clearance de creatinina nos animais nefrectomizados foram inferiores aos dos simulados ou controles e estas diferenças foram estatisticamente significantes. Entre os simulados e controles, a análise estatística não revelou diferenças.

A.4 - Hemoglobina

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em g/dl, dos resultados referentes à hemoglobina encontrados nos animais nefrectomizados, simulados e controles, avaliados na Etapa I, estão representados na Tabela XII (Apêndice) e na Figura 11, em "box plot".

Os valores obtidos para a hemoglobina, no grupo de animais nefrectomizados, foram menores que nos simulados ou controles, sendo estas diferenças estatisticamente significantes. Os resultados encontrados nos simulados apresentaram uma maior dispersão e os valores foram mais baixos em relação aos controles, sendo as diferenças estatisticamente significantes.

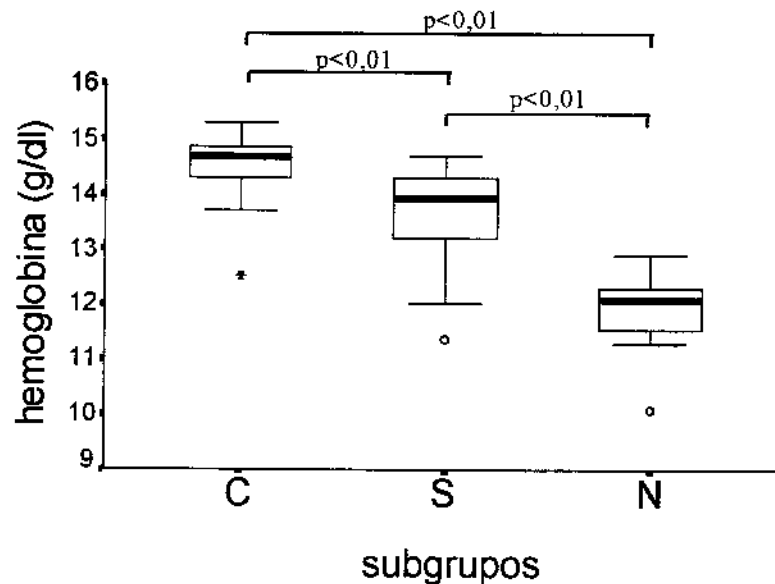


Figura 11: Representação, em "box-plot", dos valores de hemoglobina, em g/dl, para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

A.5 - Micro-Hematócrito

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em %, de micro-hematócrito encontrados nos animais nefrectomizados, simulados e controles, das Etapas II, III e IV estão na Tabela XIII (Apêndice) e na Figura 12, em "box plot".

Observou-se que os valores de micro-hematócrito foram menores nos animais nefrectomizados que nos simulados ou controles e estas diferenças revelaram-se estatisticamente significantes. Entre os animais controles e simulados não se observou diferença na análise estatística.

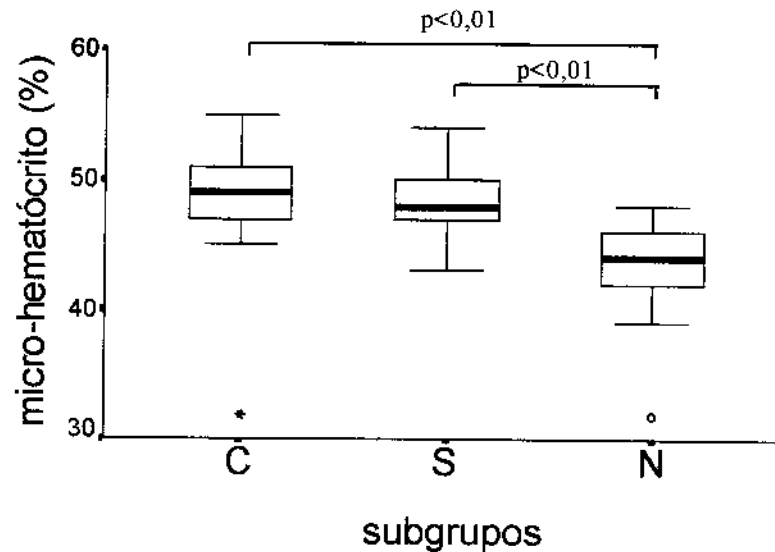


Figura 12: Representação, em "box-plot", dos valores de micro-hematócrito, em %, para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

Embora os grupos de animais para as avaliações de hemoglobina e micro-hematócrito não fossem os mesmos, notou-se que a queda dos valores de hemoglobina e hematócrito, nos animais nefrectomizados, foi paralela entre si.

A.6 - Estudo Gasométrico

Os valores absolutos, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos parâmetros pH, $p\text{CO}_2$, bicarbonato e excesso de base, obtidos durante o pré-jejum e o jejum em animais nefrectomizados, simulados e controles, são encontrados nas Tabelas XIV e XV (Apêndice). Nas Figura 13, Figura 14, Figura 15 e Figura 16 estão representados, em "box plot", os resultados referentes, respectivamente, ao pH, $p\text{CO}_2$, bicarbonato e excesso de base, no período de pré e de jejum.

A.6.1 - pH

Observou-se que os valores encontrados para o pH durante o pré-jejum não diferiram de forma estatisticamente significativa ao comparar-se os subgrupos de animais nefrectomizados e simulados, ou nefrectomizados e controles. Porém, verificou-se que os

valores de pH obtidos para os animais controles em pré-jejum foram mais elevados, quando comparados com aqueles dos simulados, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Já os valores de pH, no período de jejum, para os três subgrupos experimentais não diferiram na análise estatística.

Analisando-se as diferenças nos valores de pH, durante o pré e o jejum, para cada um dos subgrupos, verificou-se que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os animais controles, nem entre os simulados; porém, entre os animais nefrectomizados, os valores de pH foram menores no período de jejum em relação ao de pré-jejum, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

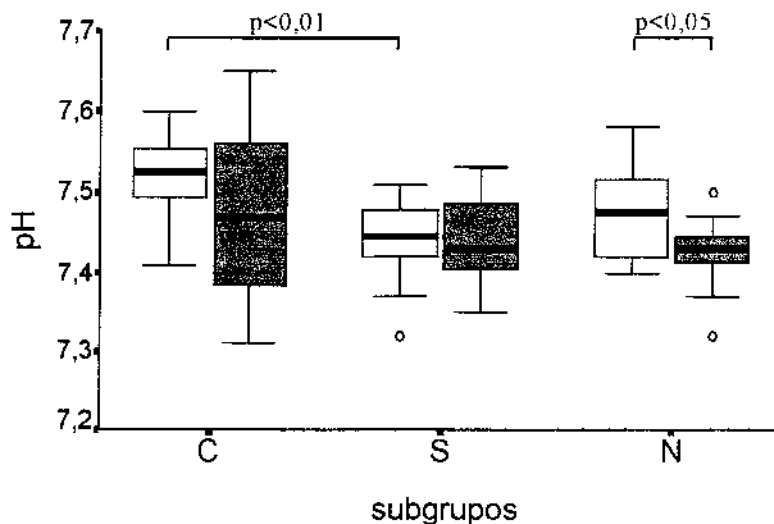


Figura 13: Representação, em "box-plot", dos valores de pH obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados.

A.6.2 - $p\text{CO}_2$

Verificou-se que os resultados encontrados para a $p\text{CO}_2$, nos animais controles, foram mais baixos, quando comparados com os dos simulados ou nefrectomizados, sendo estas diferenças estatisticamente significantes. Entre os animais simulados e nefrectomizados não foram encontradas diferenças na análise estatística. Os valores da

pCO₂, durante o jejum, não diferiram entre os três subgrupos estudados na avaliação estatística.

Analisando-se a variação nos valores da pCO₂, nos períodos de pré e de jejum, para cada um dos subgrupos, observou-se queda na pCO₂, no jejum, nos animais simulados e nefrectomizados, sendo as diferenças estatisticamente significantes. Entre os controles não foram detectadas diferenças na análise estatística.

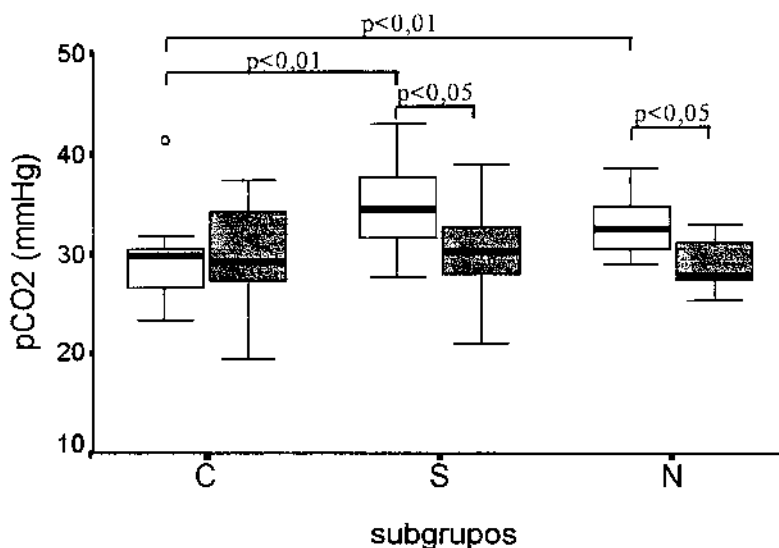


Figura 14: Representação, em "box-plot", dos valores de pCO₂, em mmHg, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados.

A.6.3 - Bicarbonato

A análise dos resultados demonstrou que os valores obtidos para o bicarbonato, durante o pré-jejum, não diferiram de forma estatisticamente significativa entre os três subgrupos estudados; o mesmo foi observado nos valores encontrados para o bicarbonato no período de jejum.

Quanto à variação do bicarbonato, durante o pré e o jejum, para cada subgrupo, verificou-se que houve uma queda nos valores de bicarbonato no período de jejum, tanto no subgrupo de animais simulados, quanto no dos nefrectomizados, porém mais acentuada

neste último, sendo as diferenças estatisticamente significantes. Entre os animais controles não houve diferenças significativas.

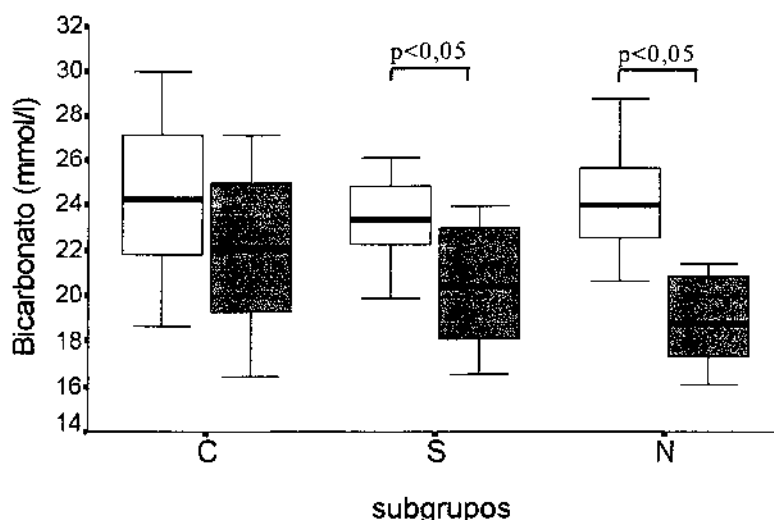


Figura 15: Representação, em "box-plot", dos valores de bicarbonato, em mmol/l, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e após jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados.

A.6.4 - Excesso de Base

Os valores de excesso de base não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os três subgrupos estudados, durante o pré-jejum e o jejum.

Comparando-se a variação destes valores, nos períodos de pré e de jejum, para cada subgrupo, encontrou-se queda estatisticamente significativa para os animais simulados e para os nefrectomizados, à semelhança dos resultados obtidos nas avaliações de pCO_2 e de bicarbonato. A diferença entre as medianas foi maior nos animais nefrectomizados, quando comparada aos simulados. Entre os animais controles não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas.

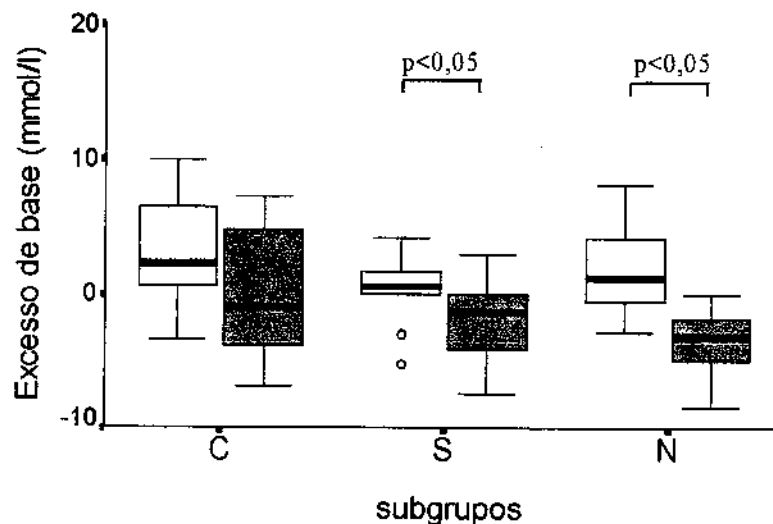


Figura 16: Representação, em "box-plot", dos valores de excesso de base, em mmol/l, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), antes e no jejum alimentar. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas ($p < 0,01$) para $k > 3$ e prova U de Mann-Whitney ($p < 0,05$) para os pares de dados.

Tomadas como um todo, as alterações gasométricas sugeriram que: a) no grupo controle, na avaliação do período de pré-jejum, houve alcalose respiratória transitória e b) houve, durante o jejum, uma tendência à acidemia, mais acentuada nos animais nefrectomizados.

B - ETAPA II - Estudo do esvaziamento gástrico de refeições líquidas

B.1 - Refeição de prova: Solução Salina 0,9%

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos resultados referentes à pressão arterial média, uréia, creatinina e micro-hematócrito estão expressos nas Tabelas VIII, IX, X e XIII (Apêndice) e a comparação estatística entre os subgrupos desta refeição de prova não diferiu daquela observada na Etapa I.

Na Tabela XVI, em apêndice, são apresentados os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em porcentagem, obtidos para a retenção gástrica (RG) de solução salina nos animais nefrectomizados, simulados e controles. Na Figura 17, os resultados estão representados em "box plot":

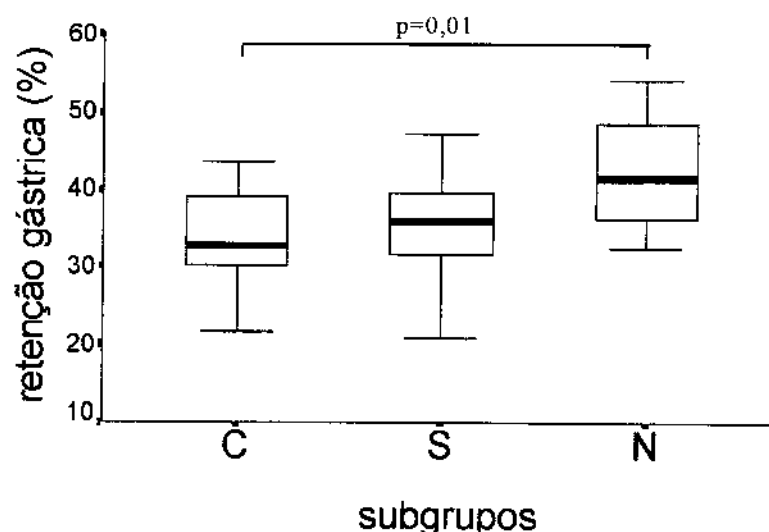


Figura 17: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da solução salina, em %, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), 10 minutos após administração orogástrica. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.

Verificou-se que, embora a mediana dos valores das RG dos animais nefrectomizados fosse maior que a dos simulados e a dos controles, as diferenças foram estatisticamente significantes somente entre os nefrectomizados e controles.

B.2 - Refeição de prova: Solução de Glicose 10%

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos resultados referentes à pressão arterial média, uréia, creatinina e micro-hematócrito estão expressos nas Tabelas VIII, IX, X e XIII (Apêndice) e a comparação estatística entre os subgrupos desta refeição de prova não diferiu daquela observada na Etapa I.

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em porcentagem, referentes à RG de solução de glicose obtidos nos animais nefrectomizados, simulados e controles são encontrados na Tabela XVII (Apêndice). Na Figura 18, os resultados são apresentados em "box plot".

A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre os valores das retenções gástricas nos três subgrupos ($p > 0,05$).

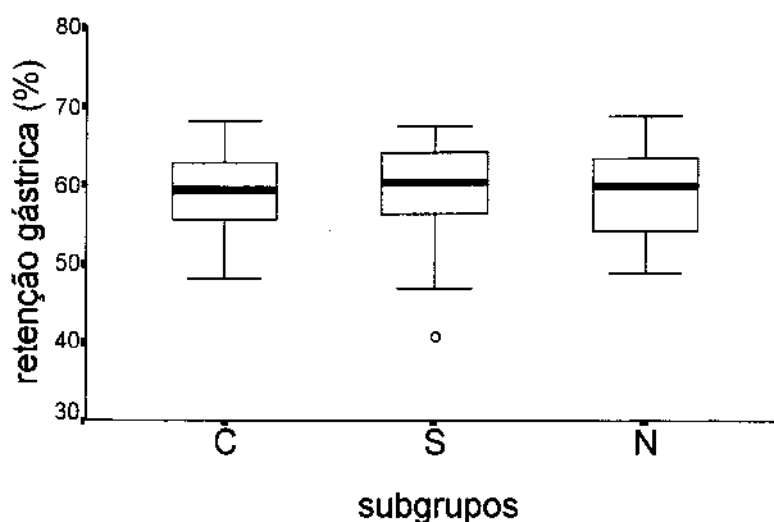


Figura 18: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica, em %, da solução de glicose a 10% obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) após 20 minutos da administração orogástrica. As barras mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$.

B.3 - Refeição de prova: Solução de Bicarbonato de Sódio 0,25M

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos resultados referentes à pressão arterial média, uréia, creatinina e micro-hematócrito estão expressos nas Tabelas VIII, IX, X e XIII (Apêndice) e a comparação estatística entre os subgrupos desta refeição de prova não diferiu daquela observada na Etapa I.

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em porcentagem, obtidos para a RG de solução de

bicarbonato nos animais nefrectomizados, simulados e controles são encontrados na Tabela XVIII. e estão representados, em "box plot," na Figura 19.

Observou-se que não houve diferenças estatisticamente significantes nas retenções gástricas entre os três subgrupos; entretanto, notou-se uma grande dispersão de valores no subgrupo nefrectomizado.

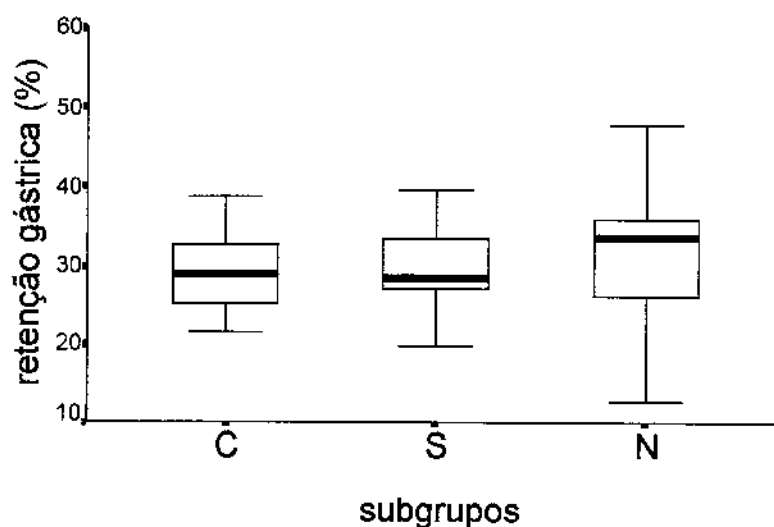


Figura 19: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da solução de bicarbonato de sódio 0,25M, em %, obtidos para os subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) após 10 minutos da infusão orogástrica. As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$.

C - ETAPA III - Estudo do esvaziamento gástrico da refeição sólida

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos resultados referentes à pressão arterial média, uréia, creatinina e micro-hematócrito estão expressos nas Tabelas VIII, IX, X e XIII (Apêndice) e a comparação estatística entre os subgrupos desta refeição de prova não diferiu daquela observada na Etapa I.

C.1 - Quantidade de ração ingerida

Na Tabela XIX, estão colocados os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em gramas, referentes às quantidades de ração ingerida pelos animais nefrectomizados, simulados e controles.

Analisando-se, na Figura 20, a quantidade total de ração ingerida, verificou-se que os animais nefrectomizados ingeriram menor quantidade, quando comparados com os controles e simulados, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes.

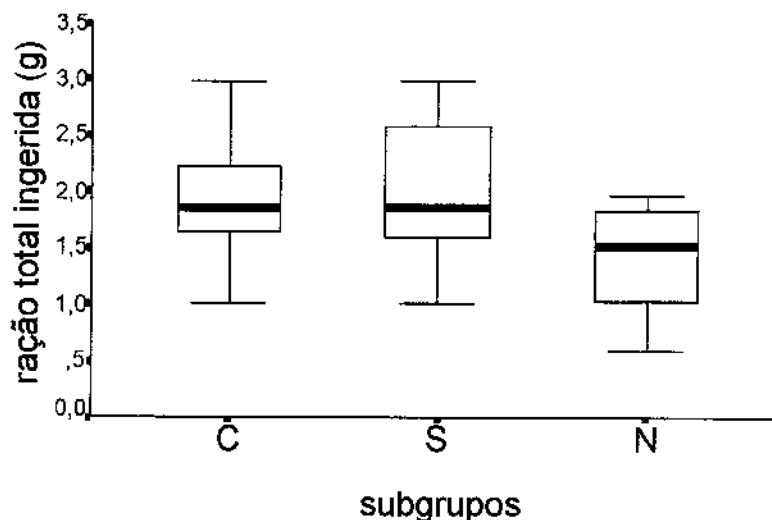


Figura 20: Representação, em "box-plot", da quantidade total de ração ingerida, em gramas, pelos animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$.

A quantidade de ração ingerida, em relação ao peso corporal do animal, representada, em "box plot", na Figura 21, também não diferiu entre os três subgrupos na avaliação estatística.

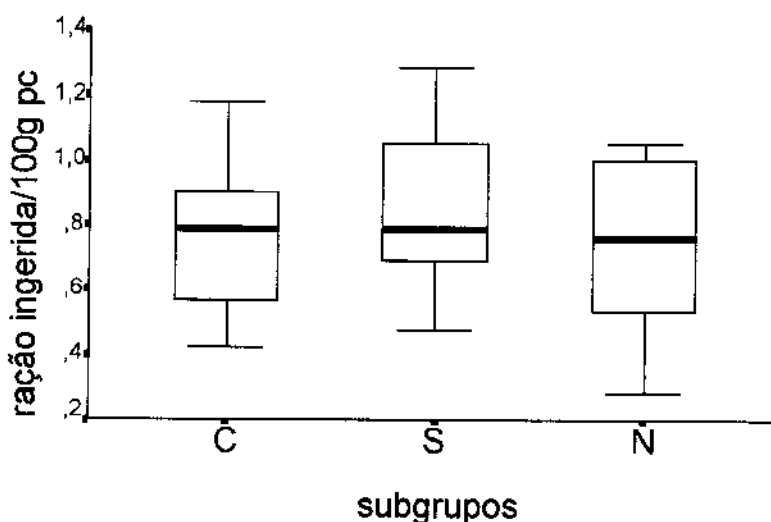


Figura 21: Representação, em "box-plot", da quantidade de ração ingerida por 100g de peso corporal pelos animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N). As barras mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$.

C.2 - Retenção Gástrica

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média, expressos em porcentagem, referentes à RG da refeição sólida nos animais nefrectomizados, simulados e controles estão representados na Tabela XX (Apêndice) e na Figura 22, em "box plot".

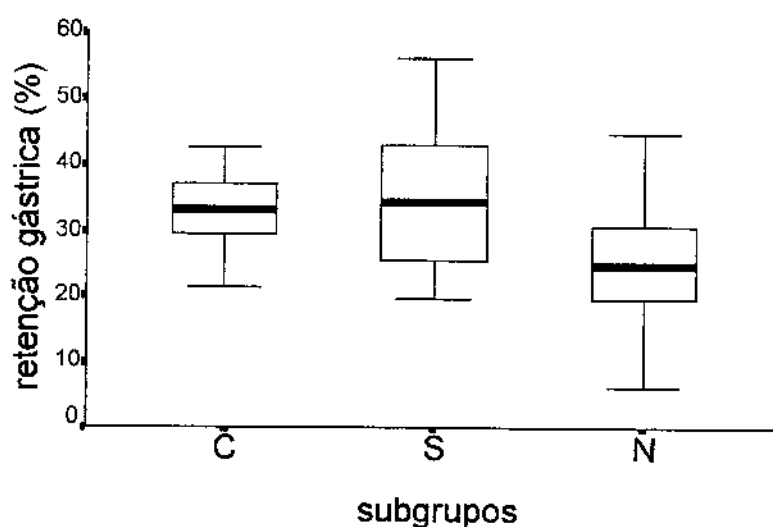


Figura 22: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica da refeição sólida, em %, observados 2 horas após ingestão, nos animais dos subgrupos controle (C), simulado(S) e nefrectomizado (N). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. Teste de Kruskal-Wallis: $p > 0,05$.

Verificou-se que os valores encontrados para a RG nos animais nefrectomizados foram menores, quando comparados com os dos simulados e dos controles; porém, estas diferenças não foram significantes. Entre os simulados e controles não houve diferença significativa.

D - ETAPA IV - Estudo do efeito da endotoxina (LPS) da E.coli sobre o esvaziamento gástrico da solução salina

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos resultados referentes à pressão arterial média, uréia, creatinina e micro-hematócrito estão expressos nas Tabelas VIII, IX, X e XIII (Apêndice) e a comparação estatística entre os subgrupos desta Etapa não diferiu daquela observada na Etapa I.

Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média obtidos para a RG de solução salina, neste experimento, são apresentados na Tabela XXI e na Figura 23, em “box plot”.

Como pôde ser observado, os valores de retenção gástrica nos animais simulados que receberam LPS foram maiores, quando comparados com os que receberam veículo, sendo estas diferenças estatisticamente significantes. Da mesma forma, os animais nefrectomizados que receberam LPS tiveram valores de retenção gástrica maiores que aqueles que receberam veículo, sendo as diferenças estatisticamente significantes. Entre os nefrectomizados e simulados que receberam veículo, não foram encontradas diferenças na avaliação estatística, porém os valores de retenção gástrica obtidos nos nefrectomizados que receberam LPS foram significativamente maiores, quando comparados com os simulados que receberam a mesma endotoxina.

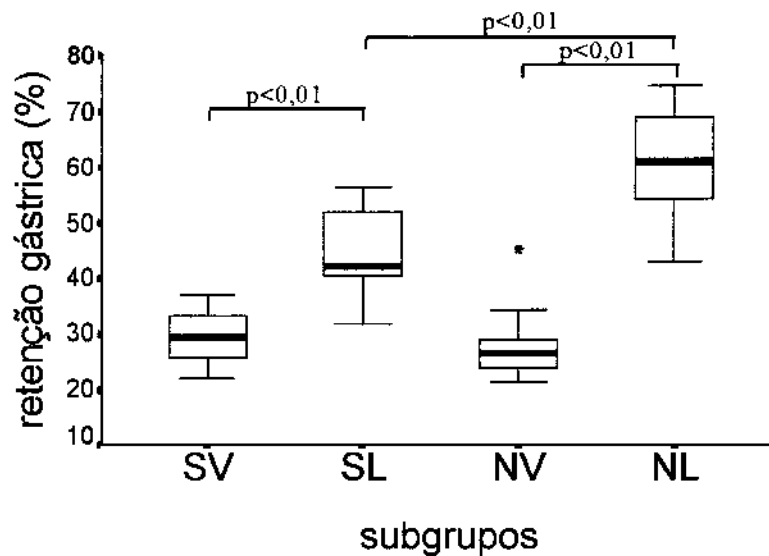


Figura 23: Representação, em "box-plot", dos valores de retenção gástrica, em %, 10 minutos após administração orogástrica de salina como refeição de prova, obtidos para os subgrupos simulado-veículo (SV), simulado-LPS (SL), nefrectomizado-veículo (NV) e nefrectomizado-LPS (NL). As barras horizontais mais densas, dividindo os retângulos, correspondem às medianas. As diferenças estatísticas assinaladas ($p < 0,01$) referem-se à aplicação do teste de comparações múltiplas.



4. Discussão

A classificação da insuficiência renal, quanto à gravidade, é controversa na literatura. Dentre outros autores, KOPPLE (1988) e PAPADOPOLOU (1990) definem quatro níveis de insuficiência renal: estágio inicial ou leve, quando o clearance de creatinina está entre 50% e 80% do normal; moderada, quando entre 25% e 50%; grave, quando menor que 25% e terminal, quando menor que 5%. Em estudos experimentais, ORMROD & MILLER (1980) estudaram o modelo de ablação renal e definiram três graus de uremia estável, de acordo com os valores encontrados para a uréia sérica, a saber: uremia leve (uréia entre 40 e 80 mg/dl); uremia moderada (uréia entre 100 e 200mg/dl) e uremia grave (uréia > 200 mg/dl). Considerando os resultados com ⁵¹Cr EDTA, o grau de uremia moderada correspondeu, no estudo destes autores, a clearance de 24% do normal. IZUMI et al. (1986), em modelo de ablação renal semelhante, relataram, decorridas 7 semanas do procedimento cirúrgico, clearance de creatinina endógena em torno de 50% do controle. Da mesma forma, EL NAHAS et al. (1991) relataram clearance de creatinina em torno de 300 µl/min/100g de peso corporal, nos animais íntegros, e em torno de 150 µl/min/100g de peso corporal, aproximadamente 14 semanas após a nefrectomia 5/6.

Assim, levando-se em consideração estes dados e o conjunto de valores encontrados no presente estudo para a uréia, para a creatinina e para o clearance de creatinina, o modelo utilizado poderia ser classificado como sendo o de insuficiência renal de grau moderado.

Este grau de insuficiência renal justifica a evolução dos animais nefrectomizados com menor ganho ponderal, com hipertensão arterial, anemia e tendência à acidose metabólica, mais evidente quando na vigência do jejum. Estes animais apresentaram crescimento significativo da massa renal residual, sem lesões histológicas significativas do tecido renal remanescente até o período de seguimento (duas semanas pós-nefrectomia 5/6). Estes resultados estão de acordo com os relatados na literatura (KAUFMAN, SIEGEL, HAYSLETT, 1975; HAYSLETT, 1979; ORMROD & MILLER, 1980).

Na primeira semana de seguimento, os animais nefrectomizados apresentaram elevado índice de mortalidade, com maior incidência no 5º dia pós-operatório. Embora a

maioria dos trabalhos que utilizam este modelo não façam referência à mortalidade encontrada, no presente estudo esta mostrou-se elevada, se comparada aos dados de modelos semelhantes, relatados por RIGATTO & ALVES FILHO (1992), que obtiveram uma taxa de mortalidade precoce (até duas semanas pós-nefrectomia) de 18%, e por ORMROD & MILLER (1980), que relataram uma taxa de sobrevida, em 8 semanas, de 75 a 80%. Embora não possamos assegurar a causa desta elevada taxa de mortalidade, ela pode refletir, além da agressividade do procedimento cirúrgico, a presença de uremia grave, pois a maioria dos animais que morreram, demonstraram perda de peso, hipoatividade, tremor generalizado e, à necrópsia, observou-se ascite volumosa e cardiomegalia, sinais sugestivos de hipervolemia, a qual sabidamente pode ocorrer na insuficiência renal (KIM & SWARTZ,1988). Problemas de ordem técnica durante a eletrocoagulação, imponderáveis, poderiam, também, ser aventados como fatores agravantes para o elevado índice de mortalidade.

Embora existam vários métodos alternativos utilizados para a indução de insuficiência renal, há grande dificuldade em se obter métodos que reproduzam a insuficiência renal crônica. O modelo de nefrectomia total bilateral, freqüentemente utilizado, em que os animais sobrevivem menos que 72 horas e o modelo no qual é realizado a ligadura de ureter, provêem estudos limitados à insuficiência renal aguda. De acordo com ORMROD & MILLER (1980), insuficiência renal crônica pode ser induzida por agentes químicos nefrotóxicos, porém os efeitos destes agentes em outros órgãos sistêmicos pode ser de difícil monitorização e, para a maioria dos experimentos biológicos, são geralmente insatisfatórios. A ligadura seletiva das artérias renais é amplamente utilizada, apresenta reprodutibilidade e taxa de sobrevida aceitáveis, porém é um procedimento no qual a microcirurgia pode demandar um longo tempo, quando animais pequenos são utilizados (ORMROD & MILLER, 1980). O método utilizado no presente estudo permitiu a indução de insuficiência renal por tempo prolongado, e esta poderia ser considerada crônica, visto que, apesar dos mecanismos adaptativos histológicos e funcionais, que ocorrem neste modelo, a redução do ritmo de filtração glomerular tende a ser irreversível, havendo evolução para esclerose glomerular global (SHIMAMURA &

MORRISON, 1975; KAUFMAN et al., 1975; BOUDET et al., 1978; HAYSLETT, 1979; ORMROD & MILLER, 1980; WALDHERR & GRETZ, 1988).

Quanto ao efeito da nefrectomia subtotal na evolução ponderal, foi notado comprometimento significativo do ganho de peso nos animais nefrectomizados e, também, nos simulados, contudo nestes, de menor intensidade. O déficit ponderal encontrado nos nefrectomizados foi compatível com o grau de insuficiência renal observado neste estudo. No entanto, vale ressaltar que, embora as diferenças nas evoluções ponderais tenham sido significantes, as diferenças das medianas dos pesos, no 16^o dia de seguimento, entre nefrectomizados e controles, não excederam a 16% e, entre controles e simulados, não excederam a 5%. Enquanto que a redução do ganho de peso nos animais nefrectomizados tem sido relatada (HAYSLETT, 1969; BUERKERT et al., 1979; IZUMI et al., 1986), nos animais com cirurgia simulada este fato não era esperado, sugerindo que o procedimento não é tão irrelevante e deve ter colaborado para algumas diferenças observadas nestes animais, em relação aos controles. Enfim, a evolução ponderal dos animais sugere que, neste estudo, a desnutrição ocorreu de forma pouco intensa.

Estudos relatam hipertensão arterial sistêmica neste modelo e, dentre eles, HEIFETS et al. (1987) demonstraram em ratos, três semanas após a realização da nefrectomia subtotal, níveis de pressão arterial sistólica em torno de 149 a 197 mmHg, estando os animais em vigília. Da mesma forma, IZUMI et al. (1986) obtiveram hipertensão arterial nos animais nefrectomizados 5/6 (pressão arterial sistólica em torno de 145 mmHg), quando comparada aos valores obtidos para os animais com cirurgia simulada (média de 120 mmHg). A pressão arterial foi medida pelo método de pletismografia de cauda e, nos nefrectomizados, manteve-se elevada desde a primeira semana após a cirurgia até o final do seguimento (7 semanas). Os dados encontrados no presente estudo, mediana de 128 mmHg nos animais nefrectomizados e 115 mmHg nos controles e simulados, confirmam a presença de hipertensão arterial neste modelo. Os níveis pressóricos mais elevados observados nos estudos daqueles autores devem ser atribuídos, primeiramente, às diferenças nos métodos empregados, visto que, HEIFETS et al. (1987) e IZUMI et al. (1986) utilizaram o método da pletismografia de cauda, apresentando valores de pressão arterial sistólica, enquanto que, no presente estudo, o

método utilizado permitiu a obtenção da pressão arterial média (ZATS, 1991). Em segundo lugar, a maior gravidade da hipertensão arterial observada no estudo de HEIFETS et al. (1987) poderia ser atribuída à maior extensão da ablação renal (nephrectomia 1 3/4) e, no estudo de IZUMI et al. (1986), à elevada concentração de cloreto de sódio na ração experimental.

No presente estudo foi observada, também, anemia nos animais simulados e nefrectomizados, sendo, nestes últimos, mais acentuada. Resultados semelhantes foram relatados por ORMROD & MILLER (1980) que encontraram uma redução de 80% no número de eritrócitos dos animais com cirurgia simulada, em relação aos animais controles, e redução de 70 e 60% nos animais com uremia moderada e severa, respectivamente. A anemia observada nos animais simulados, provavelmente, representa a perda sanguínea secundária ao procedimento. Embora os grupos de animais utilizados, neste estudo, para as avaliações de hemoglobina e micro-hematócrito não sejam os mesmos, a queda proporcional dos valores destas avaliações nos animais nefrectomizados não sugere que alterações volêmicas sejam as responsáveis pela anemia observada. A redução da produção de eritropoetina e/ou as perdas sanguíneas gastrintestinais, freqüentemente observadas em uremia desta intensidade (SCÄRER & MÜLLER-WIEFEL, 1987), poderiam justificar estes resultados.

O estudo gasométrico, realizado no 13º dia após a nefrectomia e sem jejum prévio, revelou a presença de alcalose respiratória compensada nos animais controles. Provavelmente este achado seja atribuído ao desenvolvimento de taquipnéia, consequência do estresse desencadeado pelo procedimento de contensão e coleta de sangue em animais que não haviam sido submetidos anteriormente a qualquer procedimento mais agressivo. Esta hipótese é reforçada pelo fato de ter sido um fenômeno transitório, pois não foi novamente observado na avaliação gasométrica realizada no dia seguinte, após 24 horas de jejum alimentar, e, também, por não ter sido observado nos animais simulados e nefrectomizados, já submetidos a procedimentos agressivos.

Acidemia não foi observada na avaliação feita no período precedente ao jejum, nos três subgrupos. Entretanto, após 24 horas de jejum alimentar, observou-se, nos animais

simulados e nefrectomizados, uma queda na concentração de bicarbonato e no excesso de base, refletindo uma tendência à acidose metabólica. Esta foi compensada por via respiratória, de forma que os valores de pH mantiveram-se dentro dos limites observados nos controles. Estas alterações metabólicas podem ser interpretadas como secundárias ao jejum prolongado, no qual já está bem demonstrado que, para se manter a glicemia, desencadeiam-se vias metabólicas alternativas, que levam à produção de ácidos fixos (OWEN et al., 1983).

Na insuficiência renal, alterações no pH, bicarbonato sérico e pCO_2 são geralmente observadas, mesmo sem outros fatores agravantes, quando o ritmo de filtração glomerular cai abaixo de 50% do normal (FINE et al., 1988). Isto foi concordante com os resultados encontrados no presente trabalho, visto que não se observaram, durante o pré-jejum, alterações daqueles parâmetros. Entretanto, em situações em que há catabolismo, como, por exemplo, em processos infecciosos ou no jejum prolongado, o equilíbrio ácido-base poderia ser rompido e intensificar a tendência à acidose metabólica (KAPLAN & DRUMMOND, 1976). O objetivo da avaliação gasométrica, neste trabalho, foi verificar esta possibilidade, ou seja, a presença deste fenômeno, prévio ou desencadeado pelo jejum, nos animais nefrectomizados e, desta forma, dispor de um dado que poderia ser relevante na interpretação dos resultados de esvaziamento gástrico, visto que acidose metabólica pode ser um fator capaz de alterar o ritmo de esvaziamento gástrico (BELANGERO & COLLARES, 1991).

Quanto aos resultados dos estudos de esvaziamento gástrico, observou-se retarde no esvaziamento da solução salina nos animais nefrectomizados, embora a análise estatística tenha se revelado significativa somente quando comparada ao grupo controle. BELANGERO & COLLARES (1993), em estudo do esvaziamento gástrico na insuficiência renal aguda, induzida por nefrectomia bilateral, em ratos, obtiveram retarde no E.G. daquela refeição de prova, quando avaliada aos 10 minutos, inclusive em relação aos simulados. Provavelmente, o grau de insuficiência renal mais grave obtido no referido trabalho, no qual os valores de creatinina sérica nos animais nefrectomizados eram em torno de 9,0 mg/dl, justifica os resultados diferenciados em relação ao grupo simulado. Ainda no estudo destes autores, a mesma avaliação, realizada após 30 minutos da infusão

orogástrica da refeição de prova salina, não revelou diferenças significativas entre os grupos nefrectomizados e simulados. RAYBOULD et al. (1994), em modelo de insuficiência renal crônica em ratos, semelhante ao do presente estudo, não encontraram diferenças significativas no esvaziamento gástrico de uma solução de metilcelulose nos animais urêmicos. Teoricamente, esta solução assemelha-se à salina, por ter atividade mínima nos receptores do intestino delgado. As diferenças deste último estudo, em relação aos nossos resultados e aos de BELANGERO & COLLARES (1993), devem ser imputados ao momento da avaliação, que foi realizada após 20 minutos da infusão orogástrica da refeição de prova, quando os determinantes envolvidos na fase inicial do processo de esvaziamento gástrico poderiam já não estarem atuantes.

Considerando que os fatores envolvidos no esvaziamento gástrico da solução salina estão relacionados, principalmente, ao tônus da musculatura gástrica (HUNT, 1985), um distúrbio da fibra muscular ou de suas conexões eferentes, na insuficiência renal, deve ser levado em conta, embora não deva representar um fenômeno tão intenso, já que é mensurável apenas na fase inicial do processo de E.G..

Com base em estudos que demonstram um papel predominante do fundo gástrico sobre o esvaziamento de líquidos (MINAMI & MACCALLUM, 1984; MEYER, 1987), os resultados observados neste trabalho, em relação à solução de salina, sugerem que, na insuficiência renal crônica, ocorre uma modificação no tônus muscular gástrico, provavelmente no fundo gástrico. Os dados da avaliação da motilidade gástrica relatados por RAYBOULD et al. (1994), através de medida da pressão intraluminal no estômago proximal, em que se observou, nos animais nefrectomizados, contrações fásicas irregulares, de amplitude variável, sobreposta a um nível de pressão intraluminal inferior à observada nos animais com cirurgia simulada, apoiam esta idéia. A etiologia destes distúrbios musculares somente pode ser feita em bases teóricas, podendo-se levar em consideração o papel do óxido nítrico. Estudos recentes sugerem ser o óxido nítrico um neurotransmissor ou um modulador não adrenérgico não colinérgico, que atua sobre a musculatura lisa do trato gastrintestinal (STARK & SZURSZEWSKI, 1992; MONCADA & HIGGS, 1993), sendo liberado de tal forma que pode regular o tônus no estômago proximal (BOECKXSTAENS et al., 1991). A presença de hiperemia gástrica na

insuficiência renal (KANG, 1993) e a demonstração de aumento de fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, em uremia, dependente da síntese de óxido nítrico (QUINTERO et al., 1992), podem servir de argumento para a participação deste mediador no fenômeno.

Por outro lado, a hipertensão arterial, observada nos animais nefrectomizados neste estudo, poderia, em termos especulativos, exercer um papel modificador no fluxo sanguíneo gástrico e, de alguma forma, interferir no ritmo de E.G.. Outras alterações locais na parede do estômago, como a presença de fibrose ou amilóide, descritas na insuficiência renal crônica de longa evolução (OGAWA et al., 1987; DUMITRASCU et al., 1995), também não podem ser completamente excluídas como fatores determinantes deste fenômeno, embora com menor possibilidade, devido ao tempo de evolução da insuficiência renal neste estudo. Fenômenos inespecíficos presentes na uremia, como demora na condução nervosa (TEGNÉR & BRISMAR, 1984) ou desequilíbrio nos níveis dos hormônios com atuação no trato gastrointestinal (OWYANG et al., 1979), são outras possibilidades a serem aventadas.

Na avaliação do esvaziamento gástrico da refeição de glicose, entretanto, os animais nefrectomizados apresentaram resultados equivalentes aos simulados e controles. Esta observação permitiu-nos concluir que, a este grau de insuficiência renal crônica, induzida por nefrectomia 5/6, durante duas semanas de observação, possíveis distúrbios no ritmo de esvaziamento gástrico, dependentes dos mecanismos reguladores desencadeados nos receptores duodenais pela solução glicosada, não estiveram presentes. Dentre os poucos estudos relatados sobre o esvaziamento gástrico na uremia, RAVELLI et al. (1992), utilizando refeições de glicose 5% e leite, identificaram retarde de esvaziamento em cinco crianças urêmicas e esvaziamento acelerado em outras duas. O ritmo de esvaziamento destas refeições deve envolver os mesmos mecanismos reguladores nos receptores duodenais, e as diferenças em relação aos resultados do presente estudo, talvez, se devam ao grau de insuficiência renal, que foi mais grave nas crianças, ou a interferências técnicas, pois, no estudo destes autores, o volume da refeição de prova não foi uniforme, em razão de má aceitação ou em decorrência de vômitos. Por outro lado, BELANGERO & COLLARES (1993) observaram, em ratos com insuficiência renal aguda, retarde de esvaziamento da solução de glicose 5%. As diferenças, em relação aos

resultados do presente estudo, provavelmente estejam relacionadas com a concentração mais baixa da solução de glicose, com o grau de uremia, ou por tratar-se de uremia aguda, na qual mecanismos adaptativos, que poderiam desenvolver-se mais tardiamente, não estariam atuando.

Em relação ao esvaziamento da solução de bicarbonato, da mesma forma que para a de glicose, não se observaram diferenças significativas entre os animais nefrectomizados e controles ou simulados. BELANGER & COLLARES (1992), num estudo em ratos, demonstraram que o esvaziamento gástrico desta solução alcalinizante é mais rápido nos animais com acidose metabólica. A explicação para este fenômeno, naquele estudo, foi que, provavelmente, o aumento na secreção de ácido clorídrico, nos animais acidóticos, facilitaria o esvaziamento da solução. No presente trabalho, a avaliação gasométrica não demonstrou acidose metabólica relevante nos animais nefrectomizados e, assim, não se poderia esperar que houvesse diferenças no E.G. da solução de bicarbonato nos três subgrupos. Por outro lado, embora não tenham sido constatadas diferenças entre eles, notou-se uma grande dispersão de valores de retenção gástrica desta solução nos animais urêmicos, que poderia expressar diferentes graus de secreção ácida gástrica, situação freqüentemente relatada em estudos clínicos de uremia aguda e crônica (ALA-KAILA, 1987a, 1987b, 1989; KANG, 1993).

Na avaliação do esvaziamento gástrico da refeição sólida constatou-se, no presente estudo, uma tendência ao esvaziamento mais rápido nos animais com insuficiência renal. Para a interpretação destes resultados, poderia ser aventada a hipótese de que a quantidade de refeição ingerida pelos animais nefrectomizados fosse menor. No entanto, na avaliação da ingesta pelo peso corporal do animal, esta idéia não foi confirmada. Assim, tendo em mente a idéia de que o tamanho dos órgãos deve manter proporcionalidade constante em relação à superfície corporal, como já tem sido bem demonstrado em relação ao rim (WESSON, 1989), e considerando os resultados obtidos no E.G. da refeição sólida, poderia ser sugerido que os animais nefrectomizados apresentaram uma tendência a esvaziamento gástrico mais rápido.

Esvaziamento gástrico acelerado tem sido descrito em poucas situações. Em cães submetidos à vagotomia gástrica proximal, GLEYSTEN & KALBFLEISCH (1981) demonstraram esvaziamento gástrico inicial rápido de uma solução hipertônica (dextrose 10%), fato atribuído à acomodação prejudicada do estômago denervado. Na hipertensão portal, REILLY et al. (1990) relataram, em ratos, esvaziamento acelerado de líquidos e sólidos, que seria devido à diminuição da complacência da parede gástrica secundária ao edema local.

Estudos sobre o esvaziamento gástrico de refeições sólidas na uremia têm sido realizados em seres humanos, porém os resultados mostram-se contraditórios. A comparação entre eles é prejudicada em decorrência das diferentes apresentações de casuística, como idade dos pacientes, tempo de evolução da insuficiência renal, tipo de tratamento (hemodiálise, diálise peritonial ou tratamento conservador), métodos de avaliação do E.G. (marcadores radiopacos, cintilografia, ultrassonografia e outros) e diferenças nas refeições de prova empregadas para o estudo.

WRIGHT et al. (1984) e SOFFER et al. (1985) relataram esvaziamento gástrico de refeição sólida não diferente dos controles em pacientes urêmicos em hemodiálise. DUMITRASCU et al. (1993), por outro lado, estudando 15 pacientes urêmicos (13 em tratamento dialítico), através de ultrassonografia, encontraram esvaziamento gástrico significativamente mais lento de uma refeição composta de leite com flocos de aveia. Outros estudos têm identificado grupos de pacientes com padrões diferentes: GLADZIWA et al. (1991), utilizando como refeição de prova ovo marcado com Tc, relataram, em pacientes em hemodiálise, esvaziamento gástrico normal ou retardado; DUMITRASCU et al. (1995) identificaram, em 15 pacientes urêmicos, através da mesma metodologia citada anteriormente (ultrassonografia e refeição de prova composta de leite com flocos de aveia), diferenças no ritmo de esvaziamento antral. O retarde foi observado somente nos pacientes com neuropatia autonômica mista (simpático e parassimpático), enquanto que os pacientes sem neuropatia apresentaram esvaziamento acelerado e aqueles com neuropatia exclusivamente parassimpática tiveram esvaziamento gástrico normal em relação aos controles. Estes autores discutem que, provavelmente, os pacientes com insuficiência renal teriam, inicialmente, esvaziamento gástrico acelerado e, com o advento

da neuropatia autonômica, gradualmente passariam por uma fase de esvaziamento gástrico “normal”, culminando, com a progressão da doença, numa gastroparesia urêmica. Estes autores sugerem que o esvaziamento gástrico acelerado inicial poderia ser decorrente de uma diminuição da complacência da parede gástrica.

Outra possibilidade, que deve ser lembrada na presença de esvaziamento gástrico acelerado, está relacionada à motilina. Níveis séricos elevados de motilina têm sido encontrados na insuficiência renal (SHIMA et al., 1979; 1980). Embora o papel fisiológico e fisiopatológico da motilina sobre o trato gastrointestinal seja pouco conhecido, sua ação predominante é a de acelerar o ritmo de esvaziamento gástrico no período interdigestivo, através da estimulação da fase III do complexo motor migratório interdigestivo (MEYER, 1987).

Por outro lado, RAYBOULD et al. (1994), em estudo semelhante em ratos com insuficiência renal crônica, encontraram retarde de esvaziamento gástrico de refeição sólida nos animais urêmicos em relação aos simulados. Os estudos, no entanto, são pouco comparáveis quanto ao grau de uremia, tempo de oferta da ração e momento de avaliação do esvaziamento gástrico.

Assim, os resultados observados, com relação ao E.G. de refeição sólida, que demonstraram uma tendência a esvaziamento mais rápido nos animais nefrectomizados, poderiam ser imputados, em termos especulativos, à complacência gástrica diminuída ou à atuação predominante da motilina.

Na avaliação do efeito do LPS sobre o esvaziamento gástrico da solução salina, os resultados confirmaram os dados da literatura quanto ao retarde de esvaziamento gástrico proporcionado pela endotoxina (LANGHANS et al., 1990; COLLARES, 1993; 1995a, 1995b, 1996). Entretanto, enquanto que os resultados de retenção gástrica para os animais controles e nefrectomizados que receberam veículo foram similares, houve um retarde significativo no esvaziamento gástrico nos animais nefrectomizados que receberam LPS, em relação aos simulados que receberam a mesma toxina. Este fenômeno sugere que os animais com insuficiência renal são mais sensíveis à endotoxina. Na literatura, não há estudos semelhantes quanto ao efeito do LPS na uremia; entretanto, há descrição de maior

morbidade e mortalidade por infecções (KAPLAN & DRUMMOND, 1976; HAAG-WEBER & HÖRL, 1993), o que pode estar associado à presença da endotoxina.

Infecção natural, ou por lipopolissacáride de origem bacteriana, administrado por via parenteral, pode resultar em várias manifestações clínicas no homem e em animais, como choque, febre e anorexia (ZWEIFACH & JANOFF, 1965; LANGHANS et al., 1990). No trato gastrointestinal, endotoxinas bacterianas podem induzir diarreia e lesões graves na mucosa intestinal, provavelmente decorrentes de injúria na microvasculatura (MATHAN et al., 1988). Inibição do E.G. de líquidos e sólidos, induzida pelo LPS, foi relatada em ratos (LANGHANS et al., 1990; COLLARES, 1993; 1995a, 1995b, 1996), porém, os mecanismos envolvidos neste retarde não foram, ainda, completamente compreendidos (LANGHANS et al, 1990; ROBERT et al, 1991). Embora a liberação de prostaglandinas tenha sido implicada na anorexia observada com o LPS (LANGHANS et al., 1990), este mecanismo parece não estar envolvido no retarde de E.G., visto que a indometacina, um inibidor da síntese de prostaglandinas, não aboliu este efeito sobre o E.G. (LANGHANS et al., 1990).

Estudos realizados por COLLARES (1995a,1995b), com refeição salina, demonstraram, de maneira indireta, que o óxido nítrico pode ter um papel neste fenômeno. Contudo, RAYBOUD et al. (1994), em estudo do esvaziamento gástrico de sólidos, em modelo de I.R.C. semelhante ao do presente trabalho, demonstraram que o retarde do esvaziamento gástrico não foi dependente da síntese de óxido nítrico, pois o fenômeno não foi abolido com a utilização do inibidor específico desta síntese, N^w-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). Estes dados, no entanto, não são contra-argumentos ao papel do óxido nítrico, pois poderia haver diferenças entre o efeito deste sobre o antro (segmento considerado importante para o esvaziamento de sólidos) e o fundo (local mais especificamente ligado ao E.G. de líquidos) gástricos. Como, no presente estudo, o retarde de esvaziamento gástrico observado nos animais nefrectomizados, que receberam a endotoxina, foi avaliado com uma refeição de prova líquida (solução salina), o papel do óxido nítrico não pode ser afastado.

Tendo em conta o efeito da endotoxina sobre o esvaziamento gástrico na insuficiência renal, os resultados apresentados nos trabalhos sobre o esvaziamento gástrico em pacientes urêmicos podem estar comprometidos, já que não são feitas referências sobre o estado clínico dos pacientes, ou seja, se estão em vigência ou não de processo infeccioso. Desta forma, cuidadosa avaliação deste parâmetro deveria ser realizada nas futuras investigações sobre o esvaziamento gástrico em uremia. Finalmente, os resultados do presente estudo podem colaborar para a compreensão dos mecanismos envolvidos na piora significativa da ingestão alimentar de pacientes urêmicos, em vigência de processo infeccioso, e deveriam ser considerados no momento da utilização da via oral para administração medicamentosa ou alimentar.



5. Conclusões

O estudo do esvaziamento gástrico em animais com insuficiência renal moderada, por ablação de 5/6 da massa de tecido renal, durante um período de observação de duas semanas, permitiu concluir que:

1 - Os valores de retenção gástrica da refeição salina foram maiores nos animais com insuficiência renal, porém, foram estatisticamente significantes somente em relação aos animais controles e não aos com cirurgia simulada.

2 - O esvaziamento gástrico das refeições de glicose 10% e de bicarbonato 0,25M, nos animais com insuficiência renal, não diferiu dos controles e simulados.

3 - Os valores de retenção gástrica de sólidos, nos animais com insuficiência renal, não diferiram estatisticamente dos observados nos simulados e controles.

4 - Nos animais simulados e nefrectomizados, a endotoxina bacteriana induziu a um retarde de esvaziamento gástrico da refeição salina, em relação aos seus respectivos controles.

5 - A endotoxina bacteriana induziu a um retarde no esvaziamento gástrico da refeição salina, significativamente maior nos animais com insuficiência renal do que nos simulados.



6. Summary

Gastric emptying of liquid and solid meals in rats with moderate renal insufficiency due to 5/6 renal ablation was evaluated in 228 male Wistar rats, weight ranging from 165 to 244 g, provided by the Animal House Services of State University of Campinas. Animals were matched by body weight and divided into control (C), with simulated surgery (S) and nephrectomized 5/6 (N). They were classified as follows: Group I - for the study of renal insufficiency model, in which creatinine clearance, gasometry and dosage of urea and hemoglobin were carried out; Group II - for the study of gastric emptying of the following liquid meals: saline solution, 10% glucose solution and 0,25M bicarbonate sodium solution; Group III - for the gastric emptying of solid meals (ration Labina - Purina) and Group IV - to find out the effect of bacterial lipopolysaccharide LPS (25ug/kg) of *E. coli* 055:B5 (Sigma) on the gastric emptying of saline solution. According to the results of group I, all studies were performed two weeks following surgical procedure. Animals were weekly weighed and submitted to dosage of urea, creatinine and micro-hematocrit and their medium blood pressure were checked.

Results show that the model was suitable and led to a moderate renal insufficiency, as we can see by the significant elevation of plasmatic urea levels and by the evaluation of creatinine clearance. The evaluation of gastric emptying of saline meal showed higher values of gastric retention in nephrectomized animals; however, the differences were statistically significant only regarding control animals. Concerning the other liquid meals, there was no significant difference between control, simulated and nephrectomized animals. As for the gastric emptying of solid meals, although the values of gastric retention in nephrectomized animals were lower than those in simulated and control animals, differences were not statistically significant among the groups. When evaluating the effect of bacterial endotoxin, the values of gastric retention showed to be significantly higher in nephrectomized animals receiving LPS than in the animals with simulated surgery receiving the same toxin.

Based in the current knowledge on the mechanisms of LPS action on gastric emptying, these results suggest that nitric oxide takes part in the phenomenon. Considering that endotoxemia induced a significantly higher delay of gastric emptying in

animals with renal insufficiency, the diagnosis of a concomitant infectious process should be carefully excluded in the forthcoming investigations on gastric emptying in uremia.



7. Referências bibliográficas

- Ala-Kaila, K.; Pasternack, A.; Kataja, M.; Keyriläinen, O. & Sipponen, P. - Sensitivity of gastric acid secretion in patients with chronic renal failure. *Scand. J. Gastroenterol.*, 22: 1123-1129, 1987a.
- Ala-Kaila, K. - Gastric secretion kinetics in chronic renal failure. *Scand. J. Gastroenterol.*, 22: 1185-1192, 1987b.
- Ala-Kaila, K.; Paronen, I. & Paakkala, T. - Increased incidence of duodenitis in chronic renal failure. *Annals of Clinical Research*, 20: 154-157, 1988.
- Ala-Kaila, K.; Kekki, M.; Paronen, I. & Paakkala, T. - Serum gastrin in chronic renal failure: its relation to acid secretion, G-cell density, and upper gastrointestinal findings. *Scand. J. Gastroenterol.*, 24: 939-948, 1989.
- Ashworth, A. - Energy balance and growth: experience in treating children with malnutrition. *Kidney Intern.* 14: 301-305, 1978.
- Belangero, V.M.S. & Collares, E.F. - Esvaziamento gástrico e acidose metabólica I. Estudo de um modelo experimental em ratos, empregando uma solução de cloreto de amônio por via orogástrica. *Arq. Gastroenterol., São Paulo*, 28 (4): 145-150, 1991.
- Belangero, V.M.S. & Collares, E.F. - Esvaziamento gástrico e acidose metabólica II. Estudo, num modelo experimental em ratos, da retenção gástrica de uma solução de bicarbonato de sódio. *Arq. Gastroenterol*, São Paulo, 29 (1): 23-27, 1992.
- Belangero, V.M.S. & Collares, E.F. - Esvaziamento gástrico de refeições líquidas em ratos com insuficiência renal aguda. *Anais da VII Jornada Brasileira de Nefrologia Pediátrica*, Fortaleza, CE, 1: 88, 1993.
- Boeckxstaens, G. E.; Pelckmans, P. A.; Borges, J. J.; Bult, H.; De Mann, J. G.; Oosterbosch, L.; Herman, A.G. & Van Maercke, Y. M. - Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves in the rat gastric fundus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 256: 441-447, 1991.

- Boudet, J.; Man, N.K.; Pils, P.; Sausse, A. & Funck-Brentano, J.-L. - Experimental chronic renal failure in the rat by electrocoagulation of the renal cortex. *Kidney Intern.*, 14: 82-86, 1978.
- Brown-Cartwright, D.; Smith, H.J. & Feldman, M. - Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterology*, 95 (1): 49-51, 1988.
- Buerkert, J.; Martin, K.; Prasad, J.; Chambless, S. & Klahr, S. - Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. *Am. J. Physiol.*, 236 (5): F454-F464, 1979.
- Collares, E.F. - Efeito do lipopolissacarídeo da *E.coli* sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos. Estudo comparativo da administração pelas vias: subcutânea, intraperitonal e intravenosa. *Resumos da VIII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, Caxambú, M.G., 1: 163, 1993.
- Collares, E.F. - Efeito do lipopolissacarídeo de *E.Coli* sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos. Bloqueio, pelo azul de metileno, do retarde induzido precocemente pela endotoxina. *Resumos da IX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, Serra Negra, S.P., 1: 225, 1995a.
- Collares, E.F. - Efeito do lipopolissacarídeo de *E.coli* sobre o esvaziamento gástrico de líquidos em ratos. Ação da dexametasona sobre o efeito precoce e tardio de retarde do esvaziamento induzido pela endotoxina. *Resumos da IX Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental*, Serra Negra, S.P., 1: 225, 1995b.
- Collares, E.F. - Effect of bacterial lipopolysaccharide on gastric emptying of liquids in rats. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 1996 (no prelo).
- Dumitrascu, D.L.; Barnet, J.; Kirschner, T.; Vollert, C.; Bittinger, M. & Wienbeck, M. - Delayed gastric emptying in non-diabetic chronic renal failure (CRF): evidence of 'uremic gastroparesis'. *Gastroenterology*, 104 (4) part 2: A500, 1993.

- Dumitrascu, D.L.; Barnet, J.; Kirschner, T. & Wienbeck, M. - Antral emptying of semisolid meal measured by real-time ultrasonography in chronic renal failure. *Digestive Dis. and Sciences*, 40 (3): 636-644, 1995.
- El Nahas, A.M.; Basset, A.H.; Cope, G.H. & Le Carpentier, J. - Role of growth hormone in the development of experimental renal scarring. *Kidney Intern.*, 40: 29-34, 1991.
- Fine, L.G.; Nord, E.P.; Danovitch, G.M.; Kurtz, I. & Bacallao, R. - Pathophysiology and nephron adaptation in chronic renal failure. *In: Diseases of the kidney*. 4a ed.. Boston, USA, Little, Brown and Company, 1988. p.2985-3018.
- Franco, V.H.M.; Collares, E.F. & Troncon, L.E.A. - Gastric emptying in children. IV. Studies on kwashiorkor and on marasmic kwashiorkor. *Arq. Gastroenterol. São Paulo*, 23 (1): 42-46, 1986.
- Garcia, W.E.; Gontijo, J.A.R. & Figueiredo, J.F. - Clearance de lítio como método de avaliação do manuseio tubular de sódio em ratos acordados, estudados em gaiolas metabólicas. *J. Bras. Nefrol.*, 13 (3): 89-94, 1991.
- Gladziwa, U.; Bares, R. ; Klotz, U.; Dakshinamurty, K.V.; Ittel, T.H.; Seiler, K.-U. & Sieberth, H.-G. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisapride in patients undergoing hemodialysis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 50: 673-681, 1991.
- Gleysteen, J.J. & Kalbfleisch, J.H. - Progression of changes in gastric emptying of hypertonic liquids after proximal gastric vagotomy. *Digestive Dis. and Sciences*, 26 (2): 119-123, 1981.
- Gupta, M. & Brans, Y. W. - Gastric retention in neonates. *Pediatrics* 62:26-29, 1978.
- Haag-Weber, M. & Hörl, W.H. - Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron*, 63: 125-131, 1993.
- Haffner, J.; Linnestad, P.; Schrumpf, E.; Hanssen, L.E.; Flaten, O. & Oyaseter, S. - The immediate effect of human renal transplantation on basal and meal- stimulated levels of gastrointestinal hormones. *Scand. J. Gastroenterol.*, 22: 42-46, 1987.

- Hayslett, J.P. - Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiological Reviews*, 59 (1):137-164, 1979.
- Heifets, M.; Morrissey, J.J.; Purkerson, M.L.; Morrison, A.R. & Klahr, S. - Effect of dietary on renal function in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Intern.*, 32: 335-341, 1987.
- Henry, J.B. - *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 16a ed., Philadelphia, W.D. Saunders Company, 1979.
- Horowitz, M.; Dent, J.; Fraser, R.; Sun, W. & Hebbard, G. - Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Digestive Diseases and Sciences*, 39 (12): 7S-13S, 1994.
- Hunt, J.N. & McHugh, P.R. - Does calcium mediate the slowing of gastric emptying in primates? *Am. J. Physiology*, 243: G200-G203, 1982.
- Hunt, J.N. - Does calcium mediate slowing of gastric emptying by fat in humans? *Am. J. Physiology*, 244: G89-G94, 1983.
- Hunt, J.N. - Regulation of gastric emptying by neurohumoral factors and by gastric and duodenal receptors. In: Dubois, A. & Castell, D.O.(Eds.) - *Esophageal and Gastric Emptying*., C.R.C. Press Inc., Boca Raton, Florida, 1985, p. 65-71.
- Izumi, Y.; Weiner, T.W.; Franco-Saenz, R. & Mulrow, P.J. - Effects of dietary acid on blood pressure and renal function in subtotally nephrectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biology and Medicine*, 183: 193-198, 1986.
- Kang, J.Y. - The gastrointestinal tract in uremia. *Digestive Dis. and Sciences*, 38 (2): 257-268, 1993.
- Kaplan, B. S. & Drummond, K. N. - Chronic renal failure. In: *Pediatric Nephrology*. Baltimore, U.S.A., The Williams & Wilkins Company, 1976, p. 388-401.
- Kaufman, J.M.; Siegel, N.J. & Hayslett, J.P. - Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation. *Circulation Research*, 36: 286-293, 1975.

- Kim, K.E. & Swartz, C. - Cardiovascular complications of end-stage renal disease. *In: Diseases of the Kidney*. 4^a ed. Boston, U.S.A., Little, Brown and Company, 1988, p. 3035- 3062.
- Kopple, J.D. - Dietary considerations in patients with advanced chronic renal failure, acute renal failure and transplantation. *In: Diseases of the Kidney*. 4^a ed. Boston, U.S.A., Little, Brown and Company, p. 3035- 3062, 1988.
- Langhans, W.; Harlacher, R. Balkowski, G. & Scharrer, E. - Comparison of the effects pf bacterial lipopolysaccharide and muramyl dipeptide on food intake. *Physiology & Behavior*, 47: 805-813, 1990.
- Leach, C. - Tests for several independent samples - categorical explanatory variable. *In: Introduction to statistics. A non-parametric approach for the social sciences*. New York, U.S.A., John Wiley & Sons, 1979, p. 148-166.
- Mathan, V.I.; Penny, G.R.; Mathan, M.M. & Rowley, D. - Bacterial lipopolysaccharide-induced intestinal microvascular lesions leading to acute diarrhea. *J. Clin. Invest.*, 82: 1714-1721, 1988.
- Meyer, J. H. - Motility of the stomach and gastroduodenal junction. *In: Johnson, L.R. (Ed.). Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2a ed. New York, Raven Press, 1987, p. 613-629.
- Minami,H. & McCallum,R.W. - The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology*, 86: 1592-1610, 1984.
- Moncada,S. & Higgs,A. - The L-arginine - nitric oxide pathway. *The New England J. Medicine*, 30: 2002-2012, 1993.
- Ogawa, H.; Saito, A.; Hirabayashi, N. & Hara, K. - Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 28 (4): 199-204, 1987.
- Ormrod, D. & Miller, T. - Experimental uremia. *Nephron*, 26: 249-254, 1980.

- Owen, O.E.; Caprio, S.; Reichard Jr, G.A.; Mozzoli, M.A.; Boden, G. & Owen, R.S. - Ketosis of starvation: a revisit and new perspectives. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 12 (2): 359-379, 1983.
- Owyang, C.; Miller, L.; Dmagno, E.P.; Brennan, L.A.Jr. & Go, V.L.W. - Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency. *Mayo Clin. Proc.*, 54: 769-773, 1979.
- Paimela, H. - Persistence of gastric hypoacidity in uraemic patients after renal trasplantation. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20: 873-876, 1985.
- Papadopoulou, Z.L. - Chronic renal failure. *In: Renal Disease in children*. New York, USA, Springer-Verlag, 1990, p283-303.
- Quintero, E.; Kaunitz, J.; Nishizaki, Y. De Giorgio, R.; Sternini, C. & Guth, P.H. - Uremia increases gastric mucosal permeability and acid back-diffusion injury in the rat. *Gastroenterology*, 103: 1762-1768, 1992.
- Ravelli, A.M.; Ledermann, S.E.; Bisset, W.M.; Trompeter, R.S.; Barrat, T.M. & Milla, P.J. - Foregut motor function in chronic renal failure. *Arch. Dis. Child*, 67:1343-1347, 1992a.
- Ravelli, A.M. - Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*, 9 (6): 756-762, 1995.
- Ravelli, A.M.; Ledermann, S.E.; Trompeter, R.S.; Bisset, W.M. & Milla, P.J. - Mechanisms of anorexia and vomiting in children with chronic renal failure (CRF). *Gut*, 33: W70, 1992b.
- Raybould, H.E.; Plourde, V.; Zittel, T.; Bover, J. & Quintero, E. - Gastric emptying of solids but not liquids is decreased in rats with chronic renal failure. *Digestive Dis. and Sciences*, 39 (11): 2301-2305, 1994.
- Read, N.W. & Houghton, L.A. - Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 18 (2): 359-373, 1989.

- Reilly, J.A.; Forst, C.F.; Quigley, E.M.M. & Rikkers, L.F. - Gastric emptying of liquids and solids in the portal hypertensive rat. *Digestive Dis. and Sciences*, 35 (6): 781-786, 1990.
- Rigatto, S.Z.P. & Alves Filho, G. - Efeito da composição lipídica da dieta sobre a função renal em ratos submetidos a nefrectomia 5/6. Campinas, S.P., 1992. Tese (Mestrado) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- Robert, A.; Olafsson, A.S.; Lancaster, C. & Zhang, W-r - Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE₂ synthesis by the stomach, and retards gastric emptying. *Life Sciences*, 48 (2): 123-134, 1991.
- Schärer, K. & Müller-Wiefel, D. - Hematological complications. Complications of renal failure. *In: Pediatric Nephrology*. 2^a ed.. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, p.880-887.
- Sherrard, D.J. & Andress, D.L. - Renal osteodystrophy of chronic renal failure. *In: Diseases of the Kidney*. 4^a ed. Boston, Little, Brown and Company, 1988, p. 3035-3062.
- Siegel, S. - O caso de duas amostras independentes. O caso de K amostras independentes. *In Estatística não-paramétrica*. São Paulo, McGraw-Hill, 1975, p. 106-116 e 209-219.
- Shima, K.; Tanaka, A.; Sawazaki, N.; Hamabe, J.; Tanaka, R.; Kumahara, Y. & Yanaihara, N.. - Hypermotilinemia in chronic renal failure. *Horm. Metab. Res.*, 11: 320-321, 1979.
- Shima, K.; Shin, S.; Tanaka, A.; Hashimura, E.; Nishino, T.; Imagawa, K.; Kumahara, Y. & Yanaihara, N. - Heterogeneity of plasma motilin in patients with chronic renal failure. *Horm. Metab. Res.*, 12: 328-331, 1980.
- Shimamura, T. & Morrison, A.B. - A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am. J. Pathol.*, 79: 95-106, 1975.
- Soffer, E.E.; Geva, B.; Avni, Y. & Bar-meir, S. - Gastric emptying in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Gastroenterology*, 88 (5) part 2: 1592, 1985.

- Stark, M.E. & Szurszewski, J.H. - Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology*, 103: 1928-1949, 1992.
- Stricker, E.M. & Verbalis, J.G. - Control of appetite and satiety: insights from biologic and behavioral studies. *Nutrition Reviews*, 48 (2):49-56, 1990.
- Tegnér, R. & Brismar, T. - Experimental uremic neuropathy Part I. Decreased nerve conduction velocity in rats. *J. of Neurological Sciences*, 65: 29-30, 1984.
- Zats, R. - A low cost tail cuff method for the estimation pf mean arterial pressure in conscious rats. *Lab. Anim. Sci.*, 40 (2): 198-201, 1990.
- Zweifach, B.W.;& Janoff, A. - Endotoxemia bacterial. *Annual Review of Medicine*, 16: 201- 220, 1965.
- Waldherr, R. & Gretz, N. - Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomy. *Contr. Nephrol.*, 60: 64-72, 1988.
- Wesson, L.G. - Compensatory growth and other growth responses of the kidney. *Nephron*, 51:149-184, 1989.
- Wright, R.A.; Clemente, R. & Wathen, R. - Gastric emptying in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Arch. Intern. Med.*, 144:495-496, 1984.



8. Apêndice

Tabela I: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do **Peso** dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1^o, 3^o, 10^o e 16^o dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), na Etapa I.

rato n°	peso inicial			peso 1 ^o dia			peso 3 ^o dia			peso 10 ^o dia			peso 16 ^o dia		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	207	212	212	191	199	195	203	200	195	230	228	212	263	253	237
2	219	201	210	200	185	190	221	187	183	250	227	206	267	252	224
3	209	216	218	191	200	200	210	201	200	246	231	214	272	250	231
4	215	205	208	196	192	194	222	199	194	275	230	208	311	238	238
5	217	228	229	197	207	207	220	215	205	263	254	220	288	278	251
6	195	212	209	173	200	200	198	207	200	228	239	223	256	262	240
7	205	212	209	187	196	193	178	200	199	235	223	211	265	246	235
8	216	205	219	198	189	204	220	199	207	262	228	233	294	256	266
9	228	186	219	207	169	201	232	180	213	271	210	233	305	242	265
10	180	203	216	163	189	195	182	199	207	226	230	214	247	272	240
11	181	190	193	173	166	174	188	175	178	222	211	201	244	238	233
12	202	187	200	184	165	181	198	174	186	238	221	217	258	258	244
Md	208.0	205.0	211.0	191.0	190.5	195.0	206.5	199.0	199.5	242.0	228.0	214.0	266.0	252.5	239.0
x	206.1	204.7	211.8	188.3	188.0	194.5	206.0	194.6	197.2	245.5	227.6	216.0	272.5	253.7	242.0
DP	14.78	12.52	9.44	12.99	14.25	9.41	17.54	12.81	10.58	18.50	11.68	9.91	22.08	12.52	12.84
EPM	4.26	3.61	2.72	3.75	4.11	2.71	5.06	3.69	3.05	5.34	3.37	2.86	6.37	3.61	3.70

Tabela II: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do **Peso dos ratos (g)** ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição salina na Etapa II.

rato nº	peso inicial			peso 1º dia			peso 3º dia			peso 10º dia			peso 16º dia			peso 17º dia		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	200	197	200	185	175	186	197	185	197	235	206	187	265	246	213	237	213	189
2	212	197	198	200	180	181	185	186	188	249	205	172	297	242	213	258	217	192
3	207	222	210	197	205	198	200	224	204	239	243	206	290	279	248	252	249	220
4	200	200	200	188	184	187	201	195	199	235	217	203	252	265	249	229	235	219
5	175	204	201	161	191	184	179	193	201	198	217	210	206	243	230	197	220	208
6	191	177	180	177	162	165	197	170	175	216	179	184	246	200	185	224	184	170
7	194	202	200	172	170	186	186	174	195	220	204	200	241	230	218	214	207	200
8	204	208	208	193	195	195	200	200	200	241	236	206	258	257	223	239	234	200
9	206	200	208	194	185	198	185	196	200	234	200	212	253	215	212	236	200	200
10	226	215	225	200	200	200	206	199	202	232	228	219	261	260	238	242	237	216
11	214	226	200	197	203	184	204	200	186	239	230	185	264	254	206	241	233	196
12	221	221	206	200	200	189	210	206	195	237	239	205	262	260	219	242	239	204
Mid	205.0	203.0	200.5	193.5	188.0	186.5	198.5	195.5	198.0	235.0	217.0	201.5	259.5	250.0	218.5	238.0	228.5	200.0
x	204.1	205.7	203.0	188.6	187.5	187.7	195.8	194.0	195.1	231.2	217.0	198.0	257.9	245.9	221.1	234.2	222.3	201.1
DP	13.78	13.68	10.38	12.66	13.86	9.59	9.76	14.35	8.34	13.69	19.01	13.33	23.0	22.1	18.1	16.53	18.92	14.08
EPM	3.98	3.95	2.99	3.65	4.00	2.76	2.81	4.14	2.40	3.95	5.48	3.85	6.65	6.38	5.24	4.77	5.46	4.06

Tabela III: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do **Peso dos ratos (g)** ao início do estudo (dia zero) e no 1^o, 3^o, 10^o, 16^o e 17^o dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de glicose a 10% na Etapa II.

rato nº	peso inicial			peso 1 ^o dia			peso 3 ^o dia			peso 10 ^o dia			peso 16 ^o dia			peso 17 ^o dia		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	198	222	205	176	201	190	184	213	196	210	220	200	237	2460	215,0	221,0	229,0	200,0
2	206	207	205	194	196	193	200	200	188	226	236	206	244	259	222,0	224,0	234,0	205,0
3	229	204	224	205	198	205	221	202	213	250	236	214	278	259	230,0	256,0	239,0	214,0
4	207	221	210	199	202	200	205	214	186	239	245	200	266	281	219,0	248,0	236,0	200,0
5	204	207	206	194	194	195	200	204	196	235	223	206	262	252	227,0	240,0	238,0	206,0
6	225	196	202	203	181	191	225	192	193	249	202	211	273	217	229,0	242,0	201,0	209,0
7	205	178	203	199	165	192	204	178	192	223	196	201	243	206	219,0	221,0	193,0	201,0
8	200	221	200	191	201	185	201	209	189	225	239	202	249	257	213,0	231,0	235,0	200,0
9	179	237	215	164	214	200	182	226	200	201	248	201	215	262	215,0	200,0	241,0	200,0
10	244	240	192	220	215	173	231	235	187	255	255	179	274	273	200,0	255,0	232,0	179,0
11	227	216	224	206	200	203	223	212	216	241	224	219	262	243	245,0	246,0	228,0	225,0
12	232	212	233	212	198	209	225	206	212	241	232	238	257	252	245,0	237,0	237,0	223,0
Md	206,5	214,0	205,5	199,0	199,0	194,0	204,5	207,5	194,5	237,0	234,0	204,0	259,5	254,5	220,5	238,5	234,5	203,0
x	213,0	213,4	209,9	196,9	197,0	194,6	208,4	207,5	197,3	232,9	229,6	206,4	255,0	250,5	223,2	235,0	231,0	205,1
DP	18,33	17,02	11,86	15,15	13,38	9,75	16,38	14,78	10,69	16,41	17,72	13,97	18,24	21,18	12,99	16,41	18,23	12,11
EPM	5,29	4,91	3,42	4,37	3,86	2,81	4,72	4,26	3,08	4,73	5,11	4,03	5,26	6,11	3,75	4,73	5,26	3,49

Tabela IV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do Peso dos ratos (g) ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de bicarbonato 0,25M na Etapa II.

rato nº	peso inicial			peso 1º dia			peso 3º dia			peso 10º dia			peso 16º dia			peso 17º dia		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	218	218	219	204	203	198	220	215	206	257	224	212	271	243	221	256	227	209
2	221	221	213	202	202	200	219	213	213	257	235	208	274	259	215	260	240	206
3	215	165	218	199	161	201	213	181	213	250	212	208	263	243	204	244	223	198
4	165	212	165	160	200	162	185	215	180	208	257	200	238	284	230	217	261	209
5	209	203	218	200	194	204	208	206	209	246	248	203	270	282	241	250	257	212
6	213	224	215	200	206	200	212	219	200	240	255	166	256	278	204	245	266	200
7	225	220	229	205	204	211	213	221	213	245	243	210	266	266	222	251	253	213
8	227	193	200	211	181	183	224	194	198	223	207	212	257	249	241	239	226	217
9	220	200	208	201	186	198	192	200	199	241	221	196	270	254	214	249	236	197
10	202	205	216	192	193	200	200	206	210	236	240	212	264	275	242	245	251	214
11	203	216	212	192	201	199	200	216	200	236	246	202	270	294	222	244	265	207
12	199	178	216	186	162	200	200	178	211	236	208	217	258	233	241	240	210	222
Md	214.0	208.5	215.5	200.0	197.0	200.0	210.0	209.5	207.5	240.5	237.5	208.0	265.0	262.5	222.0	245.0	245.5	209.0
x	209.7	204.5	210.7	196.0	191.0	196.3	207.1	205.3	204.3	239.5	233.0	203.8	263.0	263.3	224.7	245.0	242.9	208.6
DP	16.76	18.29	15.96	13.14	15.72	12.49	11.89	14.42	9.65	13.81	18.02	13.34	9.89	19.38	14.20	10.74	18.55	7.63
EPM	4.84	5.28	4.60	3.79	4.53	3.60	3.43	4.16	2.78	3.98	5.20	3.85	2.85	5.59	4.09	3.10	5.35	2.20

Tabela V: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do **Peso dos ratos (g)** ao início do estudo (dia zero) e no 1^o, 3^o, 10^o, 16^o e 17^o dias de seguimento em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N), submetidos ao estudo do esvaziamento gástrico da refeição de sólidos na Etapa III.

rato n ^o	peso inicial			peso 1 ^o dia			peso 3 ^o dia			peso 10 ^o dia			peso 16 ^o dia			peso 17 ^o dia		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	196	198	200	178	182	187	185	192	197	226	206	209	260	230	248	236	210	226
2	206	199	205	196	185	194	211	199	184	257	220	210	282	244	234	255	221	214
3	198	210	214	180	195	200	199	200	196	232	220	205	256	244	232	235	219	206
4	202	213	215	189	198	200	199	200	200	233	213	203	258	245	220	236	216	202
5	205	200	204	196	184	188	207	193	190	240	216	191	262	237	198	236	214	179
6	210	212	212	195	195	200	203	206	195	232	232	207	247	263	232	224	238	206
7	211	213	214	215	223	226	214	209	212	244	234	215	263	254	235	235	232	208
8	200	200	191	200	203	197	198	197	187	216	215	182	240	250	200	215	218	181
9	187	195	210	190	200	198	192	194	199	210	215	200	231	248	234	206	217	207
10	208	208	196	195	196	179	201	200	178	245	236	195	280	263	219	252	232	199
11	206	207	200	193	195	185	205	194	186	251	238	188	270	256	212	241	230	195
12	203	200	204	191	181	192	200	183	196	215	225	244	268	240	227	245	213	204
Md	204,0	203,5	205,0	194,0	195,0	197,0	200,5	198,0	195,0	232,5	220,0	203,0	261,0	246,5	227,0	236,0	218,5	204,0
x	202,6	204,5	205,9	193,1	194,7	196,2	201,1	197,2	193,0	233,4	222,5	203,6	259,7	247,8	222,0	234,6	221,6	200,0
DP	6,73	6,55	7,94	9,44	11,55	12,02	7,86	6,81	9,31	14,78	10,36	16,65	15,04	10,01	13,61	14,10	9,01	11,08
EPM	1,94	1,89	2,39	2,72	3,33	3,62	2,26	1,96	2,80	4,26	2,99	5,02	4,34	2,89	4,10	4,07	2,60	3,34

Tabela VI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média do **Peso dos ratos (g)** ao início do estudo (dia zero) e no 1º, 3º, 10º, 16º e 17º dias de seguimento em animais dos subgrupos simulado-veículo (SV), simulado-LPS (SL), nefrectomizado-veículo (NV) e nefrectomizado-LPS (NL) submetidos ao estudo do efeito do LPS sobre o esvaziamento gástrico da refeição de salina na Etapa IV.

rato no	peso inicial				peso 1º dia				peso 3º dia				peso 10º dia				peso 16º dia				peso 17º dia			
	SV	SL	NV	NL	SV	SL	NV	NL	SV	SL	NV	NL	SV	SL	NV	NL	SV	SL	NV	NL	SV	SL	NV	NL
1	208	211	212	205	195	197	197	187	198	200	198	195	231	250	223	208	258	271	244	230	232	237	223	200
2	208	215	212	215	193	199	195	200	192	209	192	182	229	236	207	202	250	260	223	224	223	228	194	201
3	202	199	212	200	186	177	196	184	198	194	198	193	217	211	210	203	232	227	231	214	194	204	203	190
4	197	197	209	191	181	179	196	175	199	192	199	175	224	222	215	206	240	237	241	223	217	214	216	201
5	212	210	221	212	192	194	204	193	205	194	205	183	237	233	222	206	262	257	248	225	223	230	219	205
6	211	174	205	221	194	160	189	201	188	166	188	200	231	204	207	222	251	233	227	255	216	209	195	229
7	206	213	205	180	193	195	191	163	200	209	192	171	225	246	211	187	252	267	235	207	232	243	207	192
8	194	187	209	197	178	167	194	184	188	175	198	187	220	206	204	211	249	229	234	234	216	208	182	213
9	191	204	200	204	174	181	182	187	182	187	185	189	211	225	206	213	239	258	230	234	211	228	171	209
10	205	199	209	212	187	176	191	195	197	192	196	197	230	229	211	202	260	259	234	222	220	235	208	192
11	193	210	200	196	171	189	183	175	184	202	188	181	220	244	202	164	249	273	224	195	235	252	204	181
12	203	218	204	206	184	197	187	188	195	213	192	196	237	250	222	196	268	275	247	225	243	242	220	194
Md	198.0	207.0	207.0	204.5	182.0	185.0	192.5	187.0	193.5	194.0	198.0	188.0	225.0	231.0	209.0	204.5	246.0	258.5	232.5	224.5	221.5	229.0	207.5	200.5
x	199.6	203.0	204.8	203.2	182.6	184.2	190.8	186.0	191.1	194.4	192.6	187.4	224.1	229.6	211.8	201.6	247.3	253.8	231.2	224.0	221.8	227.5	206.5	200.5
DP	10.85	12.78	9.63	11.32	11.76	12.86	11.16	11.02	13.16	13.85	14.36	9.18	13.07	16.51	15.51	14.69	16.05	17.65	17.61	14.87	12.85	15.55	15.41	12.57
EPM	3.13	3.68	3.04	3.26	3.39	3.71	3.53	3.18	3.80	3.99	4.54	2.65	3.77	4.76	4.90	4.24	4.63	5.09	5.56	4.29	3.71	4.48	4.87	3.62

Tabela VII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média dos pesos (g) dos rins direito (Rim D) e esquerdo (Rim E) e dos rins remanescentes (Rimrem) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.

Rato nº	C		S		N	
	Rim D	Rim E	Rim D	Rim E	Rim D	Rimrem
1	0,8832	0,8838	0,7408	0,7358		0,8735
2	0,7885	0,8446	0,7834	0,7986		0,7063
3	0,7927	0,8304	0,7438	0,6856		0,9297
4	0,9482	0,9739	0,7433	0,6973		0,8359
5	0,8608	0,8343	0,8618	0,8446		0,7923
6	0,8885	0,8514	0,7821	0,7676		0,8456
7	0,8812	0,8142	0,8874	0,8670		0,9292
8	0,9301	0,9290	0,8104	0,7912		0,9454
9	0,9555	0,9496	0,7317	0,7946		1,079
10	0,8371	0,7648	0,7835	0,8126		1,085
11	0,7612	0,7387	0,8110	0,8255		0,9572
12	0,8179	0,8281	0,9327	0,9427		0,9706
Md	0,8710	0,8395	0,7835	0,7966		0,9295
x	0,8621	0,8536	0,8010	0,7969		0,9125
DP	0,0641	0,0704	0,0637	0,0716		0,1101
EPM	0,0185	0,0203	0,0184	0,0207		0,0318

Tabela IX: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da **Uréia plasmática (mg/dl)** em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) nas 4 Etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veiculo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.

rato	n ^o	Etapa I						Etapa II						Etapa III						Etapa IV					
		refeição salina			refeição glicose			refeição bicarbonato			refeição salina			refeição glicose			refeição bicarbonato			refeição salina			refeição glicose		
		C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	62	38	97	43	48	90	71	39	43	71	46	44	97	51	46	196	30	38	73	30	38	73	30	38	73
2	46	43	85	46	34	106	78	45	43	78	36	38	106	48	47	81	29	42	100	29	42	100	29	42	100
3	57	37	96	31	37	72	84	57	45	84	38	37	80	50	61	92	31	36	68	31	36	68	31	36	68
4	50	58	97	44	40	81	94	42	42	94	30	34	79	43	52	91	33	40	74	33	40	74	33	40	74
5	56	60	115	36	36	67	89	38	48	89	33	29	92	45	55	143	38	36	70	38	36	70	38	36	70
6	64	52	105	33	43	67	75	39	47	75	39	42	108	54	48	103	32	34	77	32	34	77	32	34	77
7	45	58	109	33	32	100	85	50	41	85	42	48	138	43	50	103	29	39	68	29	39	68	29	39	68
8	57	54	112	35	42	100	84	46	37	84	41	36	63	56	53	115	36	39	74	36	39	74	36	39	74
9	52	38	99	32	31	86	129	46	34	129	42	30	97	43	62	86	29	46	77	29	46	77	29	46	77
10	48	37	121	44	36	88	107	41	42	107	45	37	84	56	53	121	43	42	64	43	42	64	43	42	64
11	42	48	83	38	41	93	89	48	37	89	34	40	93	35	56	93	36	42	97	36	42	97	36	42	97
12	49	56	105	39	35	82	80	42	44	80	39	33	93	43	41	113	35	51	68	35	51	68	35	51	68
Md	51.0	50.0	102.0	37.0	36.5	87.0	84.5	43.5	42.5	84.5	39.0	37.0	93.0	46.5	52.5	103.0	32.5	39.5	73.5	32.5	39.5	73.5	32.5	39.5	73.5
x	52.3	48.2	102.0	37.8	37.9	86.0	88.7	44.3	41.9	88.7	38.7	37.3	94.1	47.2	51.9	103.7	33.4	40.1	75.9	33.4	40.1	75.9	33.4	40.1	75.9
DP	6.09	9.17	11.44	5.30	4.98	12.86	15.77	5.46	4.16	15.77	4.84	5.58	18.54	6.38	6.05	18.16	4.33	5.00	11.3	4.33	5.00	11.3	4.33	5.00	11.3
EPM	1.98	2.64	3.30	1.53	1.43	3.71	4.55	1.57	1.20	4.55	1.39	1.61	5.35	1.84	1.74	5.47	1.25	1.44	3.26	1.25	1.44	3.26	1.25	1.44	3.26

Tabela X: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da Creatinina plasmática (mg/dl) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) nas 4 Etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.

rato	n ^a	Etapa I						Etapa II						Etapa III						Etapa IV					
		refeição salina			refeição glicose			refeição bicarbonato			refeição glicose			refeição bicarbonato			refeição glicose			refeição bicarbonato			refeição glicose		
		C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	0,55	0,51	0,80	0,35	0,44	0,74	0,47	0,51	0,73	0,29	0,44	0,88	0,45	0,47	1,53	0,43	0,45	0,53	0,43	0,45	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43
2	0,57	0,53	0,76	0,55	0,46	0,72	0,47	0,44	0,69	0,34	0,43	0,87	0,45	0,46	0,68	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
3	0,60	0,47	0,64	0,48	0,57	0,77	0,55	0,52	0,98	0,43	0,41	0,73	0,46	0,49	0,91	0,44	0,46	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44
4	0,55	0,62	0,81	0,48	0,46	0,67	0,46	0,39	0,70	0,39	0,46	0,63	0,52	0,47	0,79	0,41	0,52	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
5	0,52	0,41	0,85	0,42	0,34	0,58	0,44	0,54	0,63	0,41	0,44	0,79	0,53	0,45	0,83	0,46	0,53	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46	0,46
6	0,46	0,56	0,98	0,48	0,45	0,64	0,40	0,44	0,70	0,48	0,50	0,94	0,46	0,45	0,71	0,40	0,46	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
7	0,44	0,59	0,76	0,31	0,41	0,72	0,46	0,41	0,67	0,55	0,50	1,09	0,47	0,49	0,71	0,39	0,47	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
8	0,49	0,52	0,82	0,35	0,45	0,67	0,43	0,40	0,77	0,37	0,35	0,63	0,47	0,46	0,75	0,50	0,47	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
9	0,50	0,47	0,81	0,42	0,35	0,75	0,46	0,43	1,08	0,35	0,36	0,87	0,43	0,46	0,75	0,45	0,43	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
10	0,46	0,51	0,86	0,41	0,42	0,82	0,50	0,36	0,77	0,41	0,44	0,72	0,50	0,43	0,80	0,45	0,50	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
11	0,56	0,46	0,73	0,45	0,46	0,63	0,47	0,44	0,79	0,37	0,41	0,79	0,42	0,39	0,79	0,41	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
12	0,47	0,52	0,95	0,41	0,40	0,68	0,46	0,47	0,77	0,40	0,40	0,80	0,45	0,41	0,73	0,40	0,45	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Md	0,51	0,51	0,81	0,42	0,44	0,70	0,46	0,44	0,75	0,39	0,43	0,79	0,46	0,46	0,75	0,43	0,46	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43
x	0,51	0,51	0,81	0,42	0,43	0,69	0,46	0,44	0,77	0,39	0,42	0,81	0,46	0,45	0,76	0,43	0,46	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43
DP	0,05	0,05	0,09	0,06	0,05	0,06	0,03	0,05	0,13	0,06	0,04	0,13	0,03	0,02	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
EPM	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Tabela XI. Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da Creatinina Urinária (mg/dl), Volume Urinário (ml/2horas) e Clearance de Creatinina ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso corporal) em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N).

rato n°	Volume urinário ml/2 horas			Creatinina urinária mg/dl			Clearance de Creatinina $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ pc		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	12,5	14,0	13,6	3,48	3,79	1,98	250,6	342,7	118,4
2	15,6	17,8	9,50	2,56	2,86	4,31	218,7	317,6	200,4
3	12,2	13,8	8,40	3,64	3,70	2,93	226,8	362,1	138,7
4	14,3	16,0	7,50	4,23	2,49	5,07	294,7	225,0	164,4
5	13,9	16,8	10,1	3,47	3,66	3,84	268,4	449,6	151,5
6	13,6	15,3	7,60	3,53	3,40	3,57	339,7	295,5	96,13
7	13,3	11,7	8,70	3,53	5,03	4,45	335,5	337,9	179,1
8	15,3	16,6	10,9	2,98	2,35	4,04	263,7	244,2	168,2
9	17,4	12,5	7,80	2,43	3,93	4,19	231,0	359,9	127,9
10	14,9	15,6	5,20	2,31	3,55	8,00	252,4	332,7	168,0
11	11,4	14,5	13,6	6,31	2,97	3,98	438,7	327,8	265,2
12	13,1	14,8	7,6	3,38	3,90	5,24	304,3	358,5	143,2
Md	13,75	15,05	8,55	3,47	3,66	4,11	266,0	335,2	157,9
x	13,95	14,95	9,20	3,48	3,55	4,26	285,3	329,4	160,0
DP	1,66	1,78	2,51	1,10	0,69	1,58	62,74	57,99	43,55
EPM	0,48	0,51	0,72	0,33	0,20	0,50	18,11	16,74	12,57

Tabela XII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões da média da **Hemoglobina (g/dl)** em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.

rato nº	Hemoglobina (g/dl)		
	C	S	N
1	12,5	11,4	11,5
2	14,8	14,0	12,3
3	14,3	12,0	12,3
4	14,8	14,0	11,6
5	14,9	12,9	10,1
6	13,7	13,5	11,8
7	14,5	13,8	12,9
8	14,3	13,9	12,2
9	14,8	14,7	12,3
10	15,3	14,3	12,0
11	14,9	14,4	12,9
12	14,6	14,3	11,3
Md	14,7	13,9	12,1
x	14,4	13,6	11,9
DP	0,73	1,00	0,76
EPM	0,21	0,29	0,22

Tabela XIII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões do micro-hematócrito (%), em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) em 3 etapas do estudo. Na Etapa IV, V indica animal que recebeu veículo intravenoso e L, animal que recebeu LPS intravenoso.

rato	Etapa II						Etapa III						Etapa IV					
	refeição salina			refeição glicose			refeição bicarbonato											
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N	SV	SL	NV	NL		
1	53.0	52.0	45.0	52.0	53.0	47.0	51.0	49.0	45.0	47.0	47.0	42.0	47.0	47.0	47.0	42.0		
2	49.0	50.0	46.0	51.0	54.0	40.0	45.0	48.0	44.0	44.0	45.0	42.0	44.0	47.0	44.0	43.0		
3	49.0	51.0	46.0	48.0	52.0	42.0	48.0	48.0	40.0	45.0	50.0	39.0	45.0	46.0	44.0	44.0		
4	52.0	49.0	45.0	52.0	49.0	48.0	49.0	47.0	43.0	45.0	49.0	40.0	49.0	43.0	44.0	42.0		
5	51.0	52.0	43.0	48.0	53.0	46.0	48.0	44.0	43.0	47.0	48.0	44.0	48.0	46.0	45.0	40.0		
6	52.0	53.0	48.0	54.0	51.0	47.0	47.0	49.0	45.0	46.0	46.0	43.0	48.0	47.0	45.0	40.0		
7	50.0	51.0	47.0	50.0	51.0	45.0	49.0	46.0	45.0	46.0	45.0	45.0	45.0	46.0	44.0	39.0		
8	48.0	49.0	47.0	52.0	51.0	48.0	48.0	48.0	48.0	47.0	47.0	44.0	49.0	45.0	40.0	39.0		
9	49.0	50.0	48.0	48.0	52.0	48.0	50.0	47.0	43.0	45.0	49.0	41.0	49.0	48.0	47.0	43.0		
10	49.0	47.0	46.0	55.0	50.0	48.0	49.0	48.0	44.0	48.0	45.0	40.0	48.0	45.0	44.0	43.0		
11	52.0	51.0	48.0	49.0	48.0	46.0	47.0	45.0	42.0	46.0	45.0	40.0	48.0	44.0	44.0	43.0		
12	49.0	51.0	45.0	51.0	45.0	45.0	48.0	51.0	42.0	47.0	49.0	41.0	48.0	44.0	47.0	43.0		
Md	49.5	51.0	46.0	51.0	51.0	46.5	48.0	48.0	43.5	46.0	47.0	41.0	48.0	46.0	44.0	42.5		
x	50.2	50.5	46.1	50.8	50.7	45.8	48.2	47.5	43.6	46.1	47.0	41.7	48.0	45.6	44.5	41.7		
DP	1.65	1.62	1.52	2.32	2.49	2.55	1.54	1.88	2.01	1.16	1.88	2.00	1.12	1.49	1.92	1.76		
EPM	0.47	0.46	0.44	0.67	0.71	0.73	0.44	0.54	0.58	0.33	0.54	0.60	0.32	0.43	0.55	0.50		

Tabela XIV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios-padrões e erros padrões pH, pCO₂ (mmHg), bicarbonato (mmol/l) e excesso de base (mmol/l) obtidos antes do jejum alimentar em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.

rato	n°	pH			pCO ₂ (mmHg)			Bicarbonato (mmol/l)			Excesso de Base (mmol/l)		
		C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
	1	7.49	7.32	7.48	29.7	38.0	30.4	23.1	19.9	22.8	1.7	-5.2	1.0
	2	7.50	7.44	7.43	29.8	35.4	33.4	22.7	23.7	21.9	1.2	0.80	-0.9
	3	7.60	7.46	7.58	30.0	32.2	31.6	30.0	22.2	28.7	10.0	0.0	8.2
	4	7.58	7.45	7.40	29.8	31.6	33.0	28.0	22.4	20.6	7.8	0.10	-2.8
	5	7.41	7.42	7.48	41.5	31.5	31.9	25.6	19.8	24.2	2.0	-2.9	2.2
	6	7.53	7.37	7.41	24.9	43.0	38.5	20.9	24.6	23.7	0.1	0.3	0.0
	7	7.52	7.44	7.58	23.3	34.7	28.8	19.3	22.9	27.2	-1.4	0.0	7.1
	8	7.45	7.50	7.50	26.3	34.3	34.1	18.6	26.1	26.7	-3.3	4.1	4.7
	9	7.56	7.42	7.53	31.8	39.5	29.8	28.5	25.0	24.5	7.7	1.3	3.6
	10	7.55	7.45	7.41	26.9	37.3	35.8	24.0	25.3	22.4	3.9	2.2	-0.9
	11	7.50	7.51	7.45	30.6	31.7	35.3	24.4	24.6	24.3	2.5	3.1	1.6
	12	7.54	7.51	7.47	30.3	27.7	30.3	26.2	22.3	22.6	5.4	0.9	0.4
	Md	7.52	7.44	7.47	29.80	34.50	32.45	24.20	23.30	23.95	2.25	0.55	1.30
	s				29.57	34.74	32.74	24.27	23.23	24.13	3.13	0.39	2.01
	DP				4.55	4.20	2.84	3.59	2.02	2.37	3.97	2.48	3.32
	EPM				1.31	1.21	0.82	1.03	0.58	0.68	1.14	0.71	0.96

Tabela XV: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média dos parâmetros pH, pCO₂, (mmHg), bicarbonato (mmol/l) e excesso de base (mmol/l) obtidos no jejum alimentar em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa I.

rato nº	pH			pCO ₂ (mmHg)			Bicarbonato (mmol/l)			Base excess (mmol/l)		
	C	S	N	C	S	N	C	S	N	C	S	N
1	7,36	7,35	7,43	35,5	29,6	31,2	20,1	16,5	20,9	-4,1	-7,3	-1,9
2	7,40	7,49	7,50	37,4	25,3	27,4	22,5	19,6	21,0	-1,0	-1,3	0,0
3	7,37	7,53	7,43	28,5	28,0	29,1	16,6	23,6	18,9	-6,8	3,00	-3,0
4	7,45	7,39	7,32	30,9	30,8	31,3	21,6	18,6	16,1	-1,0	-4,7	-8,4
5	7,31	7,40	7,42	36,5	28,1	32,8	18,5	17,5	21,4	-6,7	-5,2	-1,6
6	7,47	7,51	7,44	27,1	21,0	25,3	20,0	17,0	17,4	-1,9	-3,3	-4,5
7	7,65	7,43	7,41	22,8	32,3	27,7	25,4	21,1	17,1	7,30	-1,5	-5,3
8	7,53	7,47	7,43	19,4	33,1	31,0	16,4	23,9	20,7	-3,6	1,80	-2,0
9	7,56	7,41	7,47	27,5	38,8	27,2	24,6	23,9	19,3	4,40	20	-1,8
10	7,57	7,43	7,44	29,6	34,7	27,7	27,1	22,3	18,4	6,70	-70	-3,6
11	7,47	7,41	7,45	32,9	30,6	26,4	24,2	19,4	18,6	1,90	-3,6	-3,2
12	7,56	7,48	7,37	28,7	27,9	27,7	25,6	21,2	16,2	5,20	-10	-7,0
Md	7,47	7,43	7,43	29,15	30,10	27,70	22,05	20,35	18,75	-1,00	-1,40	-3,10
x				29,73	30,01	28,73	21,88	20,38	18,83	0,03	-1,89	-3,52
DP				5,38	4,57	2,31	3,60	2,68	1,88	4,99	3,01	2,41
EPM				1,55	1,32	0,66	1,03	0,77	0,54	1,44	0,87	0,69

Tabela XVI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da **Retenção Gástrica (%)** de 10 minutos da refeição de prova salina em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.

Retenção Gástrica (%)				
nº	C	S	N	
1	39.40	47.20	54.00	
2	29.30	38.00	40.60	
3	33.90	43.50	42.50	
4	32.80	29.90	32.50	
5	38.70	36.20	38.00	
6	30.90	35.80	52.60	
7	43.60	41.10	49.90	
8	21.80	20.80	46.90	
9	41.20	36.80	35.10	
10	32.60	33.10	37.10	
11	25.30	23.70	35.50	
12	32.80	35.80	43.10	
Md	32.80	36.00	41.55	
x	33.52	35.15	42.31	
DP	6.42	7.57	7.16	
EPM.	1.85	2.18	2.06	

Tabela XVII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da **Retenção Gástrica (%)** de 20 minutos da refeição de prova glicose 10% em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.

nº	RETENÇÃO GÁSTRICA (%)			
	C	S	N	
1	48.20	57.30	53.80	
2	63.00	61.20	67.90	
3	54.70	67.60	65.20	
4	56.60	64.80	54.40	
5	52.20	59.40	54.70	
6	57.60	62.70	68.80	
7	60.10	65.60	61.10	
8	62.60	63.30	58.40	
9	68.20	56.90	48.70	
10	62.50	46.80	61.20	
11	66.40	55.80	61.40	
12	58.80	40.70	49.70	
Md	59.45	60.30	59.75	
x	59.24	58.50	58.77	
DP	5.80	7.90	6.65	
EPM	1.67	2.28	1.92	

Tabela XVIII: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da **Retenção Gástrica (%)** de 10 minutos da refeição de prova bicarbonato de sódio 0,25M em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa II.

<i>data</i>	<i>Retenção Gástrica (%)</i>			
nº	C	S	N	
1	21.60	28.10	24.20	
2	27.70	28.80	15.40	
3	23.20	27.60	35.70	
4	24.90	33.90	12.90	
5	27.60	32.90	28.30	
6	30.10	21.70	34.10	
7	38.70	39.20	34.50	
8	31.10	29.00	36.00	
9	36.50	39.50	47.80	
10	25.40	26.80	31.60	
11	34.00	19.90	32.90	
12	31.30	28.10	45.40	
Md	28.90	28.45	33.50	
x	29.34	29.62	31.56	
DP	5.28	5.98	10.37	
EPM.	1.52	1.72	2.99	

Tabela XIX: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da quantidade total de ração ingerida (g) observada em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa III.

rato n ^o	Ração ingerida (g)		
	C	S	N
1	2,124	1,005	1,004
2	1,497	1,642	1,503
3	1,920	1,643	1,164
4	1,008	1,765	0,579
5	2,302	2,283	1,881
6	1,243	1,537	1,601
7	1,793	2,987	1,057
8	1,848	2,270	1,800
9	1,851	1,936	1,864
10	2,976	2,874	2,085
11	1,157	1,760	1,963
12	1,818	1,246	1,523
Md	1,8331	1,7624	1,5622
x	1,7946	1,9122	1,5020
DP	0,5396	0,5990	0,4611
EPM	0,1558	0,1729	0,1331

Tabela XX: Valores individuais, medianas médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média da **Retenção Gástrica (%)** de 2 horas da refeição de prova **sólida** em animais dos subgrupos controle (C), simulado (S) e nefrectomizado (N) na Etapa III.

Grupo	Retenção Gástrica (%)	C	S	N
nº				
1	33,40	23,80	31,10	
2	27,30	35,80	21,50	
3	21,40	44,00	6,30	
4	33,10	29,80	23,80	
5	33,50	40,30	44,80	
6	32,60	19,60	18,50	
7	36,10	43,90	30,60	
8	31,80	56,00	25,70	
9	42,60	27,20	37,20	
10	41,70	41,80	33,40	
11	23,00	15,20	28,30	
12	25,70	23,30	20,60	
Md	32,85	32,80	27,00	
x	31,85	33,39	26,81	
DP	6,63	12,15	9,89	
EPM	1,91	3,50	2,85	

Tabela XXI: Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da **Retenção Gástrica (%)** de 10 minutos da refeição de prova salina em animais da Etapa IV. S = simulado, N = nefrectomizado 5/6, V = animal que recebeu veículo intravenoso no volume de 1ml/kg e L = animal que recebeu LPS 25 µg/kg de peso por via intravenosa.

Indiv. nº	Retenção Gástrica (%)			
	SV	SL	NV	NL
1	29,10	40,50	23,80	44,80
2	31,60	56,50	25,80	69,70
3	36,00	56,10	34,20	61,80
4	29,60	35,60	29,60	74,60
5	37,10	45,70	28,00	55,30
6	25,30	40,80	21,50	53,20
7	26,20	41,60	27,40	56,10
8	24,20	42,50	28,10	43,10
9	28,90	40,50	45,10	62,20
10	31,90	31,70	22,60	60,30
11	34,70	47,60	25,60	70,00
12	22,00	55,70	23,90	68,00
Md	29,35	42,05	26,60	61,05
x	29,71	44,56	27,96	59,92
DP	4,76	8,06	6,39	9,90
EPM	1,37	2,32	1,84	2,85