

ANA RITA SAINATI

EFEITO DE DIFERENTES
CONCENTRAÇÕES DE ESTEVIOSÍDEO NA
FUNÇÃO RENAL E PRESSÃO
ARTERIAL MÉDIA EM RATOS.
PARTICIPAÇÃO DAS PROSTAGLANDINAS.

*Este exemplar corresponde à redação final da
tese defendida pela candidata Ana Rita Sainati
e aprovada pela Comissão julgadora
Marcia Salomão Melis 11/10/89*

Tese apresentada ao Instituto de
Biologia da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do Título de
Mestre em Biologia, na área de
Fisiologia.

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARCIA SALOMÃO MELIS

CAMPINAS

- 1989 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao meu pai,
dedico.

AGRADECIMENTOS

A Prof. Dra MARCIA SALOMAO MELIS, pela dedicação e orientação constantes que dispensou durante a execução deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Aos Professores Drs. JOSE FRANCISCO FIGUEIREDO, FRIDA ZALADEK GIL, ERNESTO JOSE D'OTAVIANO e ANTONIO CARLOS BOSCHERO, pelas sugestões e discussões.

A todos os professores do Departamento de Fisiologia e Biofísica da UNICAMP, pelo respeito e amizade dedicados em todos os momentos e, em especial, ao Prof. Dr. RUI ERREIAS MACIEL pela realização das medidas de pressão arterial.

Ao Prof. Dr. EIDIOMAR ANGELUCCI, do Instituto de Tecnologia de Alimentos de Campinas, pelo fornecimento do esteviosídeo usado neste trabalho.

Aos colegas e à todos os funcionários do Departamento, pela amizade.

Ao Mário, Ana Maria e Antonio Carlos, pelo apoio e incentivo.

A Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

E a todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

INDICE

INTRODUÇÃO.....	01
MATERIAL E MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	18
DISCUSSÃO.....	47
CONCLUSÕES.....	68
RESUMO.....	70
SUMMARY.....	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
APÊNDICE (TABELA DE DADOS INDIVIDUAIS)	

INTRODUÇÃO

Stevia rebaudiana Bertoni é uma planta nativa do Paraguai, perene, da família das Compositae, que contém nas suas partes aéreas componentes glicosídicos os quais vêm despertando crescentes interesses nos meios científicos devido às suas propriedades adoçantes.

O registro histórico da Stevia rebaudiana inicia-se em 1899, quando foi descrita como Eupatorium rebaudianum (BERTONI, 1899). Em 1905, após estudos detalhados de sua estrutura floral, o próprio BERTONI a transferiu para o gênero Stevia (BERTONI, 1905).

A principal característica da espécie é o intenso sabor doce de suas folhas, por isso os índios paraguaios já a utilizavam para adoçar bebidas amargas, mesmo antes de sua descrição botânica (FELIPPE, 1977).

Estudos realizados com o objetivo de identificar os componentes da Stevia rebaudiana iniciaram-se com REBAUDI (1900), que mencionou a existência de uma substância de sabor doce nas folhas da Stevia, segundo ele, semelhante ao glicosídeo glicirrizina.

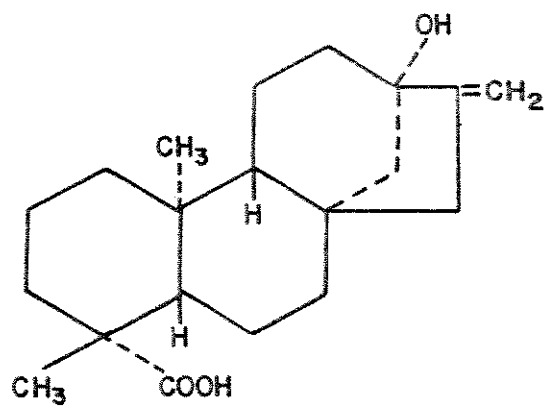
Posteriormente, RASENACK (1908) separou e cristalizou

uma substância de sabor doce das folhas desta planta, a qual era solúvel em água e álcool etílico. Para esta substância doce ele propôs a fórmula $C_{42}H_{72}O_{21}$.

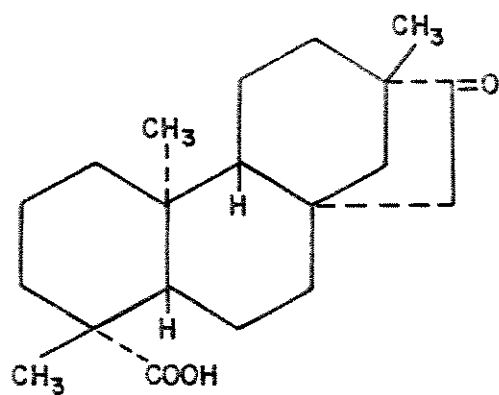
Mais tarde, DIETERICH (1909) isolou dois componentes doces da Stevia, denominados eupatorina e rebaudina. A eupatorina era cento e cinquenta vezes mais doce do que a sacarose, enquanto que a rebaudina era cento e oitenta vezes. Esse autor não apresentou nenhuma fórmula química para estas duas substâncias.

BRIDEL e LAVIEILLE (1931^{a,b,c}) forneceram importantes informações a respeito das propriedades químicas e fisiológicas dos componentes da Stevia. Verificaram que o esteviosídeo era a substância que DIETERICH chamava de eupatorina e que a rebaudina era uma mistura de esteviosídeo com compostos orgânicos e inorgânicos. Os autores acima referidos demonstraram que o esteviosídeo é facilmente hidrolisável pelo suco hepatopancreático de um caracol (Helix pomatia), bem como por ácido sulfúrico. A hidrólise enzimática produz um componente não glicídico, o esteviol, e três moléculas de glicose. A hidrólise ácida produz o mesmo açúcar da hidrólise enzimática, porém, o componente não glicídico é um isômero do obtido anteriormente, sendo denominado de isoesteviol.

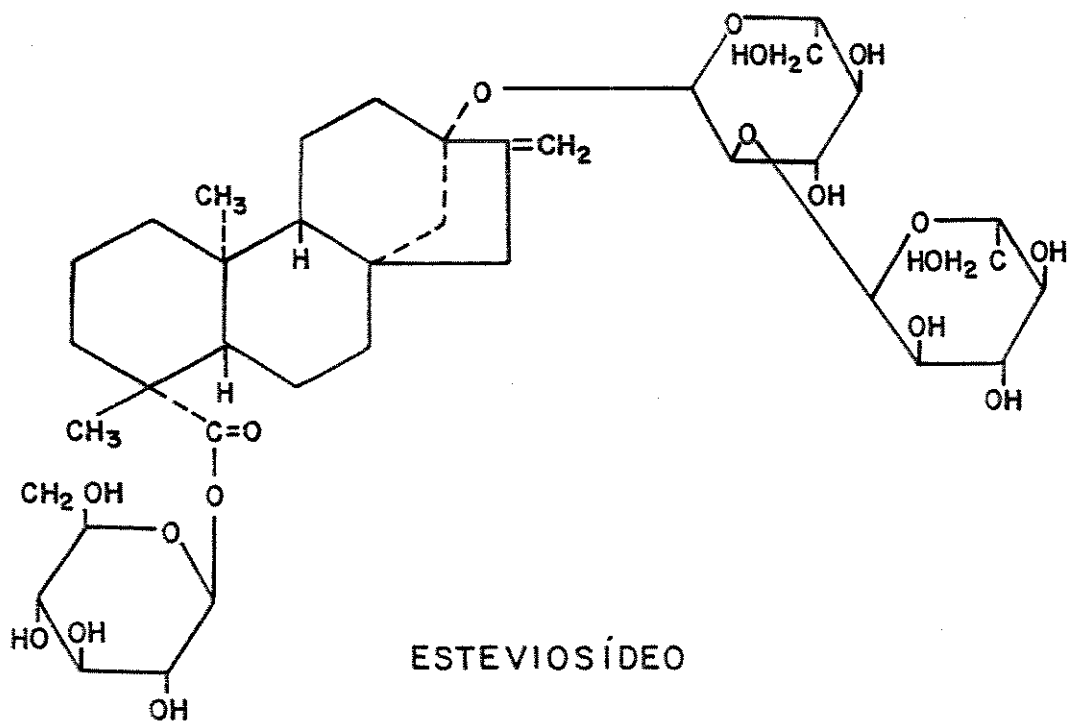
MOSETTIG e cols. (1963) estabeleceram definitivamente a estrutura molecular do esteviosídeo, esteviol e isoesteviol (FIG I).



ESTEVIOL



ISOESTEVIOL



ESTEVIOSÍDEO

FIG. I: Estrutura molecular do esteviosídeo, esteviol e isoesteviol.

Além do esteviosídeo, outros glicosídeos são responsáveis pelo poder adoçante da Stevia rebaudiana. São eles: o esteviolbiosídeo (KOHDA e cols., 1976), rebaudiosídeos A, B, C, D e E (KOHDA e cols., 1976, SAKAMOTO e cols., 1977 a,b) e dulcosídeos A e B (KOBAYASHI e cols., 1977). Destes, o esteviosídeo destaca-se por ocorrer em maior porcentagem nas folhas da planta, apresentando uma intensidade de doçura cerca de 300 vezes superior à sacarose.

1. PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DOS COMPONENTES DA Stevia rebaudiana

O estudo da Stevia rebaudiana é importante por várias razões:

- (a) contém em suas partes aéreas vários componentes glicosídicos responsáveis pelo seu poder adoçante, o que a torna de interesse como planta fornecedora de edulcorantes naturais (ANGELUCCI, 1979).
- (b) o chá desta planta foi muito utilizado pelos índios paraguaios como agente anticoncepcional, embora atualmente este efeito seja bastante controvertido (PLANAS e KUC, 1968, KINGHORN e SOEJARTO, 1985).

(c) o chá preparado de folhas da Stevia rebaudiana interfere com o sistema cardiocirculatório, provocando bradicardia e ligeira hipotensão, tanto em ratos quanto no homem (HUMBOLDT e BOECKH, 1978, BOECKH, 1981 e 1986).

(d) o extrato aquoso da planta tem sido utilizado popularmente como agente hipoglicemiante, principalmente em indivíduos diabéticos (FELIPPE, 1977, CURI e cols., 1986).

Diante da possibilidade de uso dos produtos naturais da Stevia rebaudiana na dieta humana, nas indústrias farmacêutica e de alimentos, tornou-se necessário conhecer os efeitos dos componentes da planta em relação à:

1.1) METABOLIZAÇÃO

POMARET e LAVIEILLE (1931) sugeriram que o esteviosídeo, após administração oral em galos, é eliminado pelo trato digestivo deste animal sem sofrer metabolização.

Por outro lado, WINGARD e cols. (1980) demonstraram "in vitro" que o esteviosídeo e o rebaudiosídeo A podem ser degradados à aglicona esteviol pela microflora intestinal de

ratos, sendo o esteviol facilmente absorvido pelo intestino delgado.

Entretanto, PEZZUTO e cols. (1985), estudando a inocuidade dos produtos naturais da Stevia rebaudiana em ratos, sugeriram que uma mínima fração de esteviosídeo é convertida em esteviol.

A possibilidade de conversão à esteviol foi confirmada posteriormente por NAKAYAMA e cols. (1986), havendo necessidade de mais estudos para elucidar este fato.

1.2 INOCUIDADE

Devido à potencialidade da aplicação dos glicosídeos da Stevia rebaudiana em alimentos e medicamentos, estudos sobre a inocuidade destas substâncias estão sendo conduzidos por várias instituições de pesquisas, envolvendo testes de toxicidade aguda e subaguda, teratogenicidade, mutagenicidade e testes cariogênicos, em vários animais.

Inicialmente, foram atribuídas ao esteviosídeo propriedades hemolíticas em glóbulos sanguíneos humanos (KOBERT, 1915).

Por outro lado, estas observações não foram confirmadas por POMARET e LAVIEILLE (1931), a não ser quando se trabalhava com esteviosídeo impuro, indicando que outras

substâncias presentes no extrato da planta seriam responsáveis por tal ação.

Estudos posteriores não demonstraram atividade hemolítica em eritrócitos humanos, após incubação dos mesmos com concentrações variáveis de esteviosídeo, esteviol e isoestevoli, sendo esta atividade avaliada pela liberação de hemoglobina destes eritrócitos (KEMMELMEIER e cols., 1983).

Assim, parece pouco provável que o esteviosídeo exerça atividade hemolítica em glóbulos sanguíneos humanos.

Testes de toxicidade aguda e subaguda demonstraram a inocuidade do extrato aquoso da Stevia rebaudiana e do esteviosídeo puro, após administração oral, subcutânea ou intraperitoneal em ratos (SAGAKUCHI e KAN, 1982, MEDON e cols., 1982, YAMADA e cols., 1985).

KERR e cols. (1983) não encontraram atividade genotóxica do esteviosídeo, utilizando-se do teste de mutagenicidade em Drosophila e Staphilococcus.

Por outro lado, PEZZUTO e cols. (1986) demonstraram um efeito mutagênico do esteviol sobre Salmonella typhimurium, em meio de cultivo metabolicamente ativado.

Entretanto, FLORES e cols. (1987) não observaram mutagenicidade induzida pelo esteviosídeo, efeito este avaliado pelo teste do micronúcleo, frequência de aberrações cromossômicas e troca de cromátides irmãs.

Parece, portanto, muito provável que não exista

contra-indicações quanto ao uso do esteviosídeo em alimentos e medicamentos.

1.3 METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Uma das utilizações populares da Stevia rebaudiana refere-se ao seu uso como agente hipoglicêmico. Resultados de algumas investigações mostram que o extrato aquoso da planta modifica o nível de glicose sanguínea em pacientes diabéticos (MIGUEL, 1966), bem como em coelhos tornados diabéticos pela aloxana (von SCHMELING, 1977).

Em indivíduos normais, a administração do extrato aquoso da Stevia aumenta significativamente a tolerância à glicose (ALVARES e cols., 1981).

Estes efeitos foram observados somente com o extrato total das folhas sendo que o esteviosídeo, o maior princípio da planta, não tem efeito hipoglicêmico.

YAMAMOTO e cols. (1985) mediram os efeitos dos componentes da Stevia rebaudiana sobre o consumo de O_2 e a gliconeogênese, em túbulos renais isolados de ratos. Eles encontraram inibição de ambas as variáveis pelo esteviol e isoesteviol, enquanto o esteviosídeo se mostrou inativo.

A incapacidade do esteviosídeo em inibir o metabolismo energético em células intactas foi posteriormente confirmada por ISHII e cols. (1987), em fígado isolado e perfundido de

ratos. Estes autores sugeriram também que o esteviosídeo exerce um efeito inibidor sobre o carrier de monossacarídeos na membrana plasmática.

Portanto, parece razoável supor que o extrato bruto desta planta provoque hipoglicemia por inibir a gliconeogênese, ao passo que o esteviosídeo não.

1.4) REPRODUÇÃO

O chá das folhas da Stevia rebaudiana é habitualmente usado como agente anticoncepcional pelas populações indígenas do Paraguai (FELIPPE, 1977).

PLANAS e KUC (1968), administrando oralmente em ratos machos e fêmeas o extrato aquoso da Stevia, por períodos superiores a dois meses, observaram uma diminuição em cerca de 80 % na fertilidade das fêmeas.

Entretanto, outros autores não observaram redução da fertilidade tanto em ratos machos ou fêmeas, tratados com decocto da planta (SAGAKUCHI e KAN, 1982, KINGHORN e SOEJARTO, 1985, SILVA e cols., 1986).

Contudo, a semelhança estrutural da molécula de esteviosídeo com hormônios esteroidais sugere possíveis ações à nível de receptores em órgãos alvo de hormônios sexuais (DORFMAN e NES, 1960, OLIVEIRA-FILHO e cols., 1986).

1.5) PARAMETROS CARDIOVASCULARES

Quanto aos efeitos do esteviosídeo ou do extrato aquoso da Stevia rebaudiana em parâmetros cardiocirculatórios, existem na literatura relativamente poucas informações.

HUMBOLDT e BOECKH (1978), após administração endovenosa de esteviosídeo nas doses de 1, 2, 4 e 8 mg/kg, observaram discreta diminuição da frequência cardíaca e acentuada depressão da pressão arterial média em ratos, de maneira diretamente proporcional à dose usada. Estudando o ritmo cardíaco e os intervalos sistólicos, verificaram que o esteviosídeo prolonga a condução átrio-ventricular e diminui a sístole elétrica. Pelo comportamento dos intervalos sistólicos admite-se que o esteviosídeo, simultaneamente com as ações hipotensora e bradicardizante, tem características de droga com ação inotrópica positiva.

Em indivíduos normais, a avaliação do efeito pelo uso crônico ou agudo do extrato aquoso da Stevia demonstrou discreta redução nas pressões sistólica e diastólica, em cerca de 9,5 %, bem como na frequência cardíaca (BOECKH, 1981 e 1986).

Em coração de sapo isolado e perfundido com soluções de 15 mg/1000 ml de esteviosídeo, foi encontrado um nítido aumento de fluxo pelo coração, observação esta interpretada como ação inotrópica positiva. Na circulação periférica

houve um efeito vasodilatador, verificado pelo aumento de volume perfundido dos vasos periféricos (BOECKH, 1981).

Resultado concordante foi obtido por BOECKH e AZEVEDO (1982), que demonstraram em coração isolado e perfundido de sapo, que tanto o extrato aquoso de folhas e flores da Stevia, bem como de esteviosídeo, provocam aumento no débito cardíaco (cerca de 9 a 15 %), indicando um efeito inotrópico positivo.

Destes trabalhos pode-se concluir que o esteviosídeo age como um composto farmacologicamente ativo no sistema cardiocirculatório de ratos, sapos e no homem, com ação hipotensora e bradicardizante.

Em resumo do que foi dito ficou demonstrado que o esteviosídeo é utilizado não somente com propósitos adoçantes, mas também por seus efeitos fisiológicos e terapêuticos. Além de possíveis ações hipoglicemiante e anticoncepcional, foram-lhe atribuídos efeitos depressores da frequência cardíaca e pressão arterial.

Considerando que os rins exercem papel relevante no controle da pressão arterial sistêmica, devido a sua capacidade de regular o volume e a composição do líquido extracelular, é de nosso interesse estudar o que acontece com diferentes parâmetros da função renal após administração de esteviosídeo.

O objetivo do presente trabalho foi comprovar a ação

hipotensora do esteviosídeo em ratos e verificar, pela metodologia de clearances, a ação de diferentes concentrações de esteviosídeo sobre a pressão arterial média, fluxo plasmático renal, ritmo de filtração glomerular, fluxo urinário e excreção fracional dos íons sódio e potássio.

Será verificado, por outro lado, o efeito que um inibidor da síntese de prostaglandinas, a indometacina, tem sobre a possível ação vasodilatadora do esteviosídeo, uma vez que foi sugerido anteriormente que a inibição da síntese de prostaglandinas bloqueia o efeito renal de certos vasodilatadores, como a acetilcolina (LAMEIRE e cols., 1980_b), não tendo efeito sobre o de outros, como o verapamil (MELIS e MACIEL, 1986).

MATERIAL E METODOS

1. PROCEDIMENTOS GERAIS

Foram utilizados ratos albinos machos pesando entre 300 a 380 g, alimentados com dieta normal para ratos, enriquecida com 10% de caseína e com livre acesso à água até o momento do experimento.

Os animais foram anestesiados intraperitonealmente com Nembutal sódico, na dose de 30 mg/kg de peso corporal, e mantidos durante o decorrer do experimento em mesa cirúrgica aquecida a 37°C.

A veia jugular externa esquerda foi canulada com tubo de polietileno PE 50, para infusão de solução fisiológica mais manitol a 3%, a uma velocidade de 0,05 ml/min durante todo o experimento. A infusão foi feita através de uma bomba infusora PALMER (modelo F 130). Por esta mesma via foram infundidas as soluções "prime" e de manutenção de inulina (In) e para-amino-hipurato de sódio (PAH), nas seguintes doses:

<u>PRIME</u>	<u>MANUTENÇÃO</u>
In 30 mg/100 g de peso	0,5 mg/min/100 g de peso
PAH 2 mg/rato	40 mg/10 ml de infusão
dissolvida em:	
solução fisiológica	solução fisiológica + manitol a 3%

A artéria carótida comum foi canulada com tubo de polietileno PE 20, para a obtenção tanto das amostras de sangue, quanto para os registros contínuos da pressão arterial, por meio de um transdutor P-1000-A acoplado a um traducer coupler 1773 de um polígrafo (PHYSIOGRAPH SIX-B Narco Bio Systems, Inc.).

A traquéia foi canulada com polietileno PE 220 a fim de facilitar a respiração e aspirar as secreções das vias respiratórias do animal.

A bexiga, exposta por meio de uma pequena incisão abdominal, foi canulada com tubo de polietileno concêntrico de luz dupla (PE 50, PE 320) para as coletas de urina. O polietileno de maior diâmetro permitiu o livre fluxo de urina, enquanto que o tubo de menor diâmetro foi usado para o esvaziamento da bexiga em cada período experimental.

A veia jugular externa direita, canulada com polietileno PE 50, foi a via de infusão de esteviosoide nas doses de 4, 8, 12 e 16 mg/kg/h ou indometacina na dose de 2

mg/kg/h, através de uma bomba infusora PALMER (modelo F 130).

2. PERIODOS DE CLEARANCE

Após a preparação cirúrgica do animal, foram administradas as dose "prime" de In e PAH, iniciando-se a infusão da dose de manutenção destas substâncias. Após um período de 30 min, para a estabilização dos níveis plasmáticos de In e PAH, foram iniciadas as coletas referentes aos períodos experimentais.

Na primeira série de experimentos, os animais foram distribuídos em 4 grupos, de acordo com as doses prime e infusão endovenosa de esteviosídeo: 4, 8, 12 e 16 mg/kg/h. Cada experimento constou de 3 períodos de 30 minutos, na seguinte ordem: controle (C) e dois períodos (E₁ e E₂) de infusão endovenosa do esteviosídeo nas diferentes concentrações.

No final de cada um destes períodos, controle e infusão da droga, colhia-se as amostras de urina em pequenos tubos de ensaio, sob óleo mineral. Na metade de cada um destes períodos era retirado aproximadamente 0,5 ml de sangue.

Na segunda série de experimentos estudamos em um grupo de 7 ratos, pesando em média 388 g, a participação das prostaglandinas no mecanismo de ação renal do esteviosídeo.

Cada experimento foi dividido em 4 períodos de 30 minutos: controle (C), um período (E) de prime e infusão endovenosa de esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h e dois períodos (E+I₁ e E+I₂) de prime e infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais prime (2 mg/kg) e infusão endovenosa de indometacina (2 mg/kg/h).

Para as duas séries de experimentos foram analisados os seguintes parâmetros da função renal:

- 1) fluxo urinário (V) em ml/min/kg, por pesagem dos tubos antes e após as coletas de urina.
- 2) concentração plasmática (P_{PAH}) e urinária (U_{PAH}) de para-amino-hipurato de sódio, em μ g/ml, usando o método de SMITH e cols. (1945).
- 3) concentração plasmática (P_{IN}) e urinária (U_{IN}) de inulina, em mg %, usando uma micromodificação (FLORES DE MENDOZA, 1972) do método de FUEHR e cols. (1955).
- 4) concentração plasmática (P_x) e urinária (U_x) de sódio e potássio, em mEq/l, avaliada em fotômetro de chama MICRONAL (modelo B 262).

Com estes valores calculamos:

- 1) o clearance (C_x) de PAH, inulina, sódio e potássio, em ml/min/kg, empregando a seguinte relação:

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

- 2) a fração de filtração (FF), empregando a seguinte relação:

$$FF = \frac{C_{in}}{C_{PAH}}$$

- 3) o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular (V/RFG%).

- 4) a excreção fracional dos íons sódio e potássio em porcentagem de sua carga filtrada ($EF_x\%$), pela seguinte relação:

$$EF_x\% = 1 - \frac{CF - CE}{CF} \cdot 100$$

onde: CF (carga filtrada) = RFG . P_x

CE (carga excretada) = $U_x \cdot V$

Além destas análises da função renal, foi registrada continuamente a pressão arterial média (PA_m) durante todos os períodos experimentais.

RESULTADOS

Durante infusões sistêmicas de esteviosídeo em doses crescentes de 4 a 16 mg/kg/h e de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina na dose de 2 mg/kg/h, os seguintes parâmetros foram analisados:

PA_m: pressão arterial média (mmHg)

FPR: fluxo plasmático renal (ml/min/kg)

RFG: ritmo de filtração glomerular (ml/min/kg)

FF: fração de filtração (%)

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular (%)

EF_{Na+}%: excreção fracional do ion sódio (%)

EF_{K+}%: excreção fracional do ion potássio (%)

As seguintes situações experimentais foram estudadas:

GRUPO I

O efeito do prime na dose de 4 mg/kg e da infusão endovenosa de esteviosídeo na dose de 4 mg/kg/h sobre a PA_m e os diferentes parâmetros da função renal analisados.

GRUPO II

O efeito do esteviosídeo administrado endovenosamente na dose prime de 8 mg/kg, seguido de infusão contínua na dose de 8 mg/kg/h, sobre a PA_m e os diferentes parâmetros da função renal estudados.

GRUPO III

A partir do mesmo protocolo experimental utilizado nos grupos I e II, registramos a PA_m e avaliamos os diferentes parâmetros da função renal, após administração da dose prime de 12 mg/kg e infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 12 mg/kg/h.

GRUPO IV

Como nos grupos anteriores, a análise dos diferentes parâmetros da função renal e os registros da PA_m foram realizados após a administração da dose prime de 16 mg/kg, seguida de infusão sistêmica constante de esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h.

GRUPO V

Efeito da administração simultânea de indometacina (MERCK, SHARP e DOHME) e esteviosídeo sobre a PA_m e os

diferentes parâmetros da função renal estudados. Cada experimento constou de 4 períodos de 30 minutos, na seguinte ordem: controle, infusão endovenosa de esteviosídeo (prime de 16 mg/kg e infusão endovenosa de 16 mg/kg/h) e infusão endovenosa de esteviosídeo mais indometacina (prime de 2 mg/kg seguido de infusão endovenosa de 2 mg/kg/h).

Nas tabelas I a XV estão os valores médios encontrados e seus respectivos erros padrão para os diferentes grupos estudados, figurando entre parênteses o número de experimentos realizados. As diferenças entre cada período sob a ação do esteviosídeo e seu respectivo controle foram analisadas estatisticamente pelo teste T de Student. O teste de Tukey foi utilizado para análise estatística dos dados obtidos com prime e infusão de esteviosídeo mais prime e infusão de indometacina, onde comparamos todos os períodos experimentais entre si. O nível de significância adotado foi de 5%.

As figuras II a IV resumem os principais dados obtidos, referentes aos grupos I a V. Os resultados individuais dos diferentes grupos estudados estão na parte final do trabalho.

Na tabela I são apresentados os valores médios dos parâmetros da função renal e PA_m obtidos nos experimentos referentes ao grupo I. Verificamos que a infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 4 mg/kg/h reduz significativamente a PA_m de $129,29 \pm 2,02$ mmHg no período controle para $120,71 \pm 2,30$ mmHg no segundo período experimental, evidenciando portanto o efeito hipotensor da droga.

Com o tratamento adotado no grupo I, não observamos alterações significantes no RFG e fluxo urinário, mesmo quando este é expresso em porcentagem do RFG. Os valores médios destes parâmetros são dados na tabela I.

Os valores médios de FPR (TAB II), referentes aos experimentos do grupo I, não variaram significativamente durante a administração de esteviosídeo, em comparação ao período controle, apesar de ocorrer vasodilatação sistêmica nesta situação. Como o RFG e FPR se mantiveram constantes, a FF não sofreu alterações (TAB II).

A seguir apresentamos o efeito da infusão sistêmica de esteviosídeo, referente aos experimentos do grupo I, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons Na^+ e K^+ (TAB III). Observamos neste grupo que a infusão de esteviosídeo não modificou significativamente o valor do clearance de Na^+ , nem a excreção fracional deste íon, indicando que nesta concentração o esteviosídeo não tem efeito natriurético.

TABELA 1

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média, fluxo urinário e ritmo de filtração glomerular.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
PA _m	129,29±2,02 (7)	124,29±2,97 (7)	120,71±2,30* (7)
V	0,093±0,004 (7)	0,093±0,002 (7)	0,087±0,003 (7)
P _{in}	167,57±8,48 (7)	177,43±6,70 (7)	171,14±3,98 (7)
U _{in}	11941±453 (7)	11614±654 (7)	10983±668 (7)
RFG	6,66±0,30 (7)	6,15±0,42 (7)	5,68±0,56 (7)
V/RFG%	1,41±0,08 (7)	1,56±0,11 (7)	1,60±0,12 (7)

PA_m: pressão arterial média em mmHg

V: fluxo urinário em ml/min/kg

P_{in}: concentração plasmática de inulina em mg %

U_{in}: concentração urinária de inulina em mg %

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/kg

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05

**: p < 0,01

TABELA II

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{PAH}	76,14±5,20 (7)	90,86±3,36* (7)	99,29±4,38** (7)
U _{PAH}	10267±295 (7)	12257±785* (7)	11290±710 (7)
FPR	12,88±1,02 (7)	12,73±1,11 (7)	10,27±1,21 (7)
FF	0,54±0,05 (7)	0,51±0,07 (7)	0,56±0,02 (7)

P_{PAH}: concentração plasmática de PAH em µg/ml

U_{PAH}: concentração urinária de PAH em µg/ml

FPR: fluxo plasmático renal em ml/min/kg

FF: fração de filtração em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

TABELA III

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons sódio e potássio.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{Na+}	144,43 $\pm$ 1,36 (7)	143,29 $\pm$ 3,51 (7)	137,67 $\pm$ 2,82 (6)
U _{Na+}	61,43 $\pm$ 5,64 (7)	72,00 $\pm$ 2,33 (7)	59,71 $\pm$ 6,41 (6)
C _{Na+}	0,040 $\pm$ 0,006 (7)	0,047 $\pm$ 0,002 (7)	0,038 $\pm$ 0,005 (6)
EF _{Na+}	0,61 $\pm$ 0,07 (7)	0,79 $\pm$ 0,06 (7)	0,70 $\pm$ 0,07 (6)
P _{K+}	3,44 $\pm$ 0,08 (7)	3,21 $\pm$ 0,05* (7)	3,01 $\pm$ 0,05** (7)
U _{K+}	60,17 $\pm$ 3,92 (7)	67,47 $\pm$ 3,06 (7)	79,44 $\pm$ 2,29** (7)
C _{K+}	1,64 $\pm$ 0,13 (7)	1,97 $\pm$ 0,11 (7)	2,32 $\pm$ 0,12** (7)
EF _{K+}	24,81 $\pm$ 2,16 (7)	33,66 $\pm$ 2,29* (7)	42,28 $\pm$ 3,07** (7)

P_{Na+}: concentração plasmática de sódio em mEq/l

U_{Na+}: concentração urinária de sódio em mEq/l

C_{Na+}: clearance de sódio em ml/min/kg

EF_{Na+}: excreção fracional de sódio em %

P_{K+}: concentração plasmática de potássio em mEq/l

U_{K+}: concentração urinária de potássio em mEq/l

C_{K+}: clearance de potássio em ml/min/kg

EF_{K+}: excreção fracional de potássio em %

média $\pm$ erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

Os valores médios obtidos para o ion K^+ (TAB III), na condição experimental acima referida, mostram uma elevação altamente significativa do clearance deste ion, passando de $1,64 \pm 0,13$ ml/min/kg na situação controle para $2,32 \pm 0,12$ ml/min/kg, sob a ação da droga, no segundo período experimental. A excreção fracional de K^+ mostrou uma elevação significativa no primeiro período experimental, passando de um valor médio controle de $24,81 \pm 2,16$ % para $33,66 \pm 2,29$ %, e altamente significativa no segundo período experimental passando para $42,28 \pm 3,07$ %.

O efeito hipotensor da substância em estudo é demonstrado nos experimentos correspondentes ao grupo II. Pela tabela IV verificamos que a infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 8 mg/kg/h promove uma redução altamente significativa da PA_m de $130,63 \pm 1,48$ mmHg no período controle para $118,75 \pm 2,95$ mmHg no segundo período experimental.

No grupo acima referido, o RFG permaneceu inalterado em todos os períodos analisados (TAB IV).

O fluxo urinário mostrou uma elevação altamente significativa durante a infusão da droga, passando de $0,090 \pm 0,003$ ml/min/kg no período controle para $0,141 \pm 0,011$ ml/min/kg no primeiro período experimental (TAB IV). Este efeito diurético é mostrado ainda na tabela IV, quando os resultados de fluxo urinário são expressos em porcentagem do

RFG. Vemos que este parametro apresenta um aumento altamente significativo após a infusão da droga, indo de $1,47 \pm 0,07$ % (valor controle) para $2,19 \pm 0,07$ % no primeiro período experimental.

Na tabela V encontram-se os resultados para o FPR e FF, referentes aos experimentos do grupo II. Vemos que o esteviosídeo causa um aumento significativo no FPR, que passou de $15,60 \pm 0,98$ ml/min/kg no período controle para $19,22 \pm 0,96$ ml/min/kg no primeiro período experimental. O RFG não se alterou com a administração da droga e, portanto, a FF sofre um ligeiro declínio, embora estatisticamente não significativa.

Os dados referentes ao íon Na^+ , relacionados ao grupo II, encontram-se na tabela VI. Observamos que seu clearance no período controle foi de $0,036 \pm 0,003$ ml/min/kg, elevando-se para $0,071 \pm 0,008$ ml/min/kg durante a administração de 8 mg/kg/h de esteviosídeo, no primeiro período experimental. Vemos que a droga causou uma elevação altamente significativa na excreção fracional de Na^+ , que no período controle foi de $0,58 \pm 0,05$ % passando para $1,12 \pm 0,11$ % no primeiro período experimental. A elevação da excreção urinária de Na^+ , independentemente da elevação que causa na sua carga filtrada, sugere que a reabsorção tubular deste íon deve estar diminuída, provavelmente devido à fatores vasculares peritubulares.

TABELA IV

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média, fluxo urinário e ritmo de filtração glomerular.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
PA _m	130,63±1,48 (8)	123,75±3,75 (8)	118,75±2,95** (8)
V	0,090±0,003 (8)	0,141±0,011** (8)	0,086±0,002 (8)
P _{in}	186,75±5,33 (8)	205,00±1,93** (8)	184,88±2,70 (8)
U _{in}	12811±421 (8)	9419±303** (8)	12930±446 (8)
RFG	6,22±0,30 (8)	6,52±0,66 (8)	6,03±0,28 (8)
V/RFG%	1,47±0,07 (8)	2,19±0,07** (8)	1,44±0,05 (8)

PA_m: pressão arterial média em mmHg

V: fluxo urinário em ml/min/kg

P_{in}: concentração plasmática de inulina em mg %

U_{in}: concentração urinária de inulina em mg %

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/kg

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01<p<0,05 **: p<0,01

TABELA V

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{PAH}	66,00±2,37 (8)	74,45±3,32 (8)	78,88±3,07** (8)
U _{PAH}	11355±611 (8)	10322±527 (8)	14266±780* (8)
FPR	15,60±0,98 (8)	19,22±0,96* (8)	15,61±0,81 (8)
FF	0,41±0,03 (8)	0,34±0,02 (8)	0,40±0,04 (8)

P_{PAH}: concentração plasmática de PAH em µg/ml

U_{PAH}: concentração urinária de PAH em µg/ml

FPR: fluxo plasmático renal em ml/min/kg

FF: fração de filtração em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

TABELA VI

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons sódio e potássio.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{Na+}	145,88±1,17 (8)	143,13±1,08 (8)	139,88±0,72** (8)
U _{Na+}	58,13±4,60 (8)	72,00±5,17 (8)	67,63±5,93 (8)
C _{Na+}	0,036±0,003 (8)	0,071±0,008** (8)	0,042±0,005 (8)
EF _{Na+}	0,58±0,05 (8)	1,12±0,11** (8)	0,70±0,06 (8)
P _{K+}	3,60±0,03 (8)	3,46±0,05* (8)	3,21±0,03** (8)
U _{K+}	67,89±1,48 (8)	74,90±2,51* (8)	82,10±1,69** (8)
C _{K+}	1,70±0,07 (8)	3,01±0,19** (8)	2,20±0,08** (8)
EF _{K+}	27,73±1,53 (8)	47,94±3,36** (8)	36,91±1,55** (8)

P_{Na+}: concentração plasmática de sódio em mEq/l

U_{Na+}: concentração urinária de sódio em mEq/l

C_{Na+}: clearance de sódio em ml/min/kg

EF_{Na+}: excreção fracional de sódio em %

P_{K+}: concentração plasmática de potássio em mEq/l

U_{K+}: concentração urinária de potássio em mEq/l

C_{K+}: clearance de potássio em ml/min/kg

EF_{K+}: excreção fracional de potássio em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

Quanto ao ion K^+ , mostramos na tabela VI que o tratamento referente ao grupo II, produz elevações altamente significantes nos valores médios de clearance e excreção fracional deste ion. O valor de clearance de K^+ passou de $1,70 \pm 0,07$ ml/min/kg no período controle para $3,01 \pm 0,19$ ml/min/kg no primeiro período experimental e $2,20 \pm 0,08$ ml/min/kg no segundo período experimental. Sua excreção fracional aumenta de $27,73 \pm 1,53$ % no período controle para $47,94 \pm 3,36$ % no primeiro período experimental. O aumento da excreção fracional de K^+ provavelmente se deve à uma elevação da secreção distal deste ion, pois admite-se que a reabsorção proximal de K^+ é constante em diferentes situações experimentais (MALNIC e cols., 1964).

Os valores de PA_m , nos experimentos referentes ao grupo III, encontram-se na tabela VII. Vemos que este parâmetro, sob a ação da droga, sofre uma redução significativa no primeiro período experimental, passando de $115,33 \pm 7,04$ mmHg (valor controle) para $92,50 \pm 5,43$ mmHg, e uma redução altamente significativa no segundo período experimental, passando para $76,17 \pm 7,31$ mmHg. Portanto, a infusão endovenosa de esteviosídeo na dose de 12 mg/kg/h tem um efeito hipotensor bem mais nítido do que o apresentado nos grupos anteriores.

Os valores médios do RFG se mostraram inalterados

TABELA VII

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média, fluxo urinário e ritmo de filtração glomerular.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
PA _m	115,33±7,04 (6)	92,50±5,43* (6)	76,17±7,31** (6)
V	0,092±0,005 (8)	0,151±0,010** (8)	0,124±0,012** (8)
P _{in}	208,88±17,40 (8)	213,13±16,76 (8)	219,38±16,43 (8)
U _{in}	11797±811 (8)	8167±519** (8)	8997±399** (8)
RFG	5,69±1,05 (8)	5,92±0,56 (8)	5,15±0,48 (8)
V/RFG%	1,87±0,24 (8)	2,67±0,22* (8)	2,46±0,18 (8)

PA_m: pressão arterial média em mmHg

V: fluxo urinário em ml/min/kg

P_{in}: concentração plasmática de inulina em mg %

U_{in}: concentração urinária de inulina em mg %

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/kg

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

durante as manobras experimentais referentes ao grupo III (TAB VII).

A administração de esteviosídeo na dose de 12 mg/kg/h (TAB VII) resultou em uma elevação altamente significativa do fluxo urinário de $0,092 \pm 0,005$ ml/min/kg no período controle para $0,151 \pm 0,010$ ml/min/kg no primeiro período experimental e $0,124 \pm 0,012$ ml/min/kg no segundo período experimental. O aumento do fluxo urinário em porcentagem do RFG torna evidente o efeito diurético da droga nesta concentração (TAB VII).

Os resultados obtidos para o FPR e FF, nos experimentos referentes ao grupo III, estão contidos na tabela VIII. O FPR mostra uma elevação altamente significativa de $15,38 \pm 1,42$ ml/min/kg (valor controle) para $28,29 \pm 2,45$ ml/min/kg no primeiro período experimental, passando para $24,91 \pm 3,33$ no segundo período experimental, evidenciando portanto o efeito vasodilatador renal do esteviosídeo. A FF apresenta uma redução significativa de $0,39 \pm 0,07$ % na situação controle para $0,22 \pm 0,03$ % no primeiro período experimental.

Os dados referentes aos íons Na^+ e K^+ do grupo I encontram-se na Tabela IX. Vemos que o clearance de Na^+ mostra um aumento altamente significativo de $0,034 \pm 0,003$ ml/min/kg na situação controle para $0,087 \pm 0,009$ ml/min/kg com a infusão da droga, passando para $0,072 \pm 0,012$ ml/min/kg no segundo período experimental. O efeito natriurético do esteviosídeo neste grupo é evidenciado também através do

TABELA VIII

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosideo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

	CONTROLE C	ESTEVIOSIDEO E ₁	ESTEVIOSIDEO E ₂
P _{PAH}	80,13±4,73 (8)	76,25±4,00 (8)	76,63±4,88 (8)
U _{PAH}	13279±1158 (8)	14148±889 (8)	15157±1317 (8)
FPR	15,38±1,42 (8)	28,29±2,45** (8)	24,91±3,33* (8)
FF	0,39±0,07 (8)	0,22±0,03* (8)	0,23±0,03 (8)

P_{PAH}: concentração plasmática de PAH em µg/ml

U_{PAH}: concentração urinária de PAH em µg/ml

FPR: fluxo plasmático renal em ml/min/kg

FF: fração de filtração em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

significante aumento na excreção fracional deste ion. Os valores médios apresentados na tabela IX mostram que de um valor controle de $0,70 \pm 0,10$ % passou para $1,53 \pm 0,15$ % no primeiro período experimental e para $1,44 \pm 0,23$ % no segundo período experimental.

Em relação ao ion K^+ , são mostrados na tabela IX os valores médios obtidos para o clearance e excreção fracional deste ion, após infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 12 mg/kg/h. O clearance de K^+ apresenta uma elevação altamente significante nos dois períodos experimentais sob a ação da droga, quando comparados com a situação controle. De $1,52 \pm 0,13$ ml/min/kg passou para $3,94 \pm 0,24$ ml/min/kg no primeiro período experimental e $3,17 \pm 0,34$ ml/min/kg no segundo período experimental. A tabela IX mostra também uma acentuada elevação na excreção fracional de K^+ , durante a infusão de esteviosídeo em experimentos do grupo III. De $32,02 \pm 5,16$ % na situação controle passou para $71,24 \pm 7,99$ % no primeiro período experimental e $62,14 \pm 3,82$ % no segundo período experimental.

A seguir apresentamos os resultados obtidos com o tratamento dispensado ao grupo IV. Após infusão endovenosa de 16 mg/kg/h de esteviosídeo, a PA_m reduziu significativamente de $109,71 \pm 6,26$ mmHg no período controle para $90,00 \pm 4,57$ mmHg no primeiro período experimental e $72,29 \pm 4,79$ mmHg no segundo período experimental. Estes

TABELA IX

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons sódio e potássio.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{Na+}	145,50±1,71 (8)	140,75±0,75* (8)	139,88±1,37* (8)
U _{Na+}	55,63±6,46 (8)	80,59±5,05** (8)	79,89±9,81 (8)
C _{Na+}	0,034±0,003 (8)	0,087±0,009** (8)	0,072±0,012* (8)
EF _{Na+}	0,70±0,10 (8)	1,53±0,15** (8)	1,44±0,23* (8)
P _{K+}	3,69±0,05 (8)	3,23±0,07** (8)	3,23±0,08** (8)
U _{K+}	61,54±5,34 (8)	84,96±3,63** (8)	82,85±4,40** (8)
C _{K+}	1,52±0,13 (8)	3,94±0,24** (8)	3,17±0,34** (8)
EF _{K+}	32,02±5,16 (8)	71,24±7,99** (8)	62,14±3,82** (8)

P_{Na+}: concentração plasmática de sódio em mEq/l

U_{Na+}: concentração urinária de sódio em mEq/l

C_{Na+}: clearance de sódio em ml/min/kg

EF_{Na+}: excreção fracional de sódio em %

P_{K+}: concentração plasmática de potássio em mEq/l

U_{K+}: concentração urinária de potássio em mEq/l

C_{K+}: clearance de potássio em ml/min/kg

EF_{K+}: excreção fracional de potássio em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

resultados evidenciam o esteviosídeo como um efetivo agente hipotensor sistêmico na concentração de 16 mg/kg/h (TAB X).

Por outro lado, o RFG se manteve constante em todos os períodos analisados (TAB X).

Ainda com referência ao grupo IV, notamos uma elevação altamente significativa do fluxo urinário de $0,084 \pm 0,004$ ml/min/kg no período controle para $0,146 \pm 0,014$ ml/min/kg durante ação da droga no primeiro período experimental, indo para $0,122 \pm 0,007$ ml/min/kg no segundo período experimental. O efeito diurético da substância é bem evidente quando observamos, nestas circunstâncias, um aumento altamente significativo do fluxo urinário expresso em porcentagem do RFG, nos dois períodos experimentais, quando comparados ao período controle. De $1,38 \pm 0,10$ % na situação controle para $2,36 \pm 0,11$ % no primeiro período experimental e $2,00 \pm 0,13$ % no segundo período experimental.

Na tabela XI mostramos um aumento altamente significativo do FPR no grupo IV de $16,65 \pm 3,77$ ml/min/kg na situação controle para $33,42 \pm 2,56$ ml/min/kg no primeiro período experimental exibindo, entretanto, valores não diferentes aos do período controle no segundo período experimental.

A FF mostra uma redução altamente significativa nos dois períodos experimentais, quando comparados a situação controle. De $0,44 \pm 0,05$ % na situação controle passa para

TABELA X

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média, fluxo urinário e ritmo de filtração glomerular.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
PA _m	109,71±6,26 (7)	90,00±4,57* (7)	72,29±4,79** (7)
V	0,084±0,004 (7)	0,146±0,014** (7)	0,122±0,007** (7)
P _{in}	164,71±9,26 (7)	218,29±8,91** (7)	215,43±11,90** (7)
U _{in}	12052±384 (7)	9365±523** (7)	10926±596 (7)
RFG	6,31±0,57 (7)	6,29±0,71 (7)	6,17±0,40 (7)
V/RFG%	1,38±0,10 (7)	2,36±0,11** (7)	2,00±0,13** (7)

PA_m: pressão arterial média em mmHg

V: fluxo urinário em ml/min/kg

P_{in}: concentração plasmática de inulina em mg %

U_{in}: concentração urinária de inulina em mg %

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/kg

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

TABELA XI

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosideo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

	CONTROLE C	ESTEVIOSIDEO E ₁	ESTEVIOSIDEO E ₂
P _{PAH}	72,71±9,44 (7)	70,71±8,78 (7)	76,43±9,50 (7)
U _{PAH}	12163±715 (7)	16108±1694 (7)	15521±1191 (7)
FPR	16,65±3,77 (7)	33,42±2,56** (7)	26,28±2,87 (7)
FF	0,44±0,05 (7)	0,19±0,01** (7)	0,25±0,02** (7)

P_{PAH}: concentração plasmática de PAH em µg/ml

U_{PAH}: concentração urinária de PAH em µg/ml

FPR: fluxo plasmático renal em ml/min/kg

FF: fração de filtração em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

$0,19 \pm 0,01$ % no primeiro período experimental e $0,25 \pm 0,02$ % no segundo período experimental.

Na tabela XII estão os valores médios de clearance e excreção fracional do íon Na^+ , obtidos durante experimentos do grupo IV. Os dois parâmetros elevaram-se significativamente sob a ação do esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h. O clearance de Na^+ passou de $0,037 \pm 0,002$ ml/min/kg no período controle para $0,095 \pm 0,014$ ml/min/kg no primeiro período experimental e $0,080 \pm 0,010$ ml/min/kg no segundo período experimental. A excreção fracional de Na^+ elevou-se de um valor médio controle de $0,60 \pm 0,04$ % para $1,55 \pm 0,20$ % sob a ação da droga no primeiro período experimental e $1,28 \pm 0,10$ % no segundo período experimental, evidenciando o potencial natriurético do esteviosídeo. A elevação da excreção urinária de Na^+ , independentemente da elevação que causa na sua carga filtrada, sugere que a reabsorção tubular deste íon deve estar diminuída provavelmente devido a fatores vasculares peritubulares.

Os valores de clearance e excreção fracional de K^+ , nas circunstâncias acima referidas, estão contidos na tabela XII. Observamos uma elevação altamente significativa no clearance de K^+ de $1,40 \pm 0,07$ ml/min/kg no período controle para $4,53 \pm 0,44$ ml/min/kg no primeiro período experimental e $3,21 \pm 0,24$ ml/min/kg no segundo período experimental. Sua excreção fracional elevou-se de $23,46 \pm 2,48$ % (valor

TABELA XII

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons sódio e potássio.

	CONTROLE C	ESTEVIOSÍDEO E ₁	ESTEVIOSÍDEO E ₂
P _{Na+}	138,57±0,90 (7)	140,00±1,66 (7)	142,14±1,44 (7)
U _{Na+}	61,29±3,62 (7)	90,57±8,69** (7)	92,43±7,68** (7)
C _{Na+}	0,037±0,002 (7)	0,095±0,014** (7)	0,080±0,010** (7)
EF _{Na+}	0,60±0,04 (7)	1,55±0,20** (7)	1,28±0,10** (7)
P _{K+}	3,73±0,07 (7)	3,19±0,12** (7)	3,19±0,06** (7)
U _{K+}	63,31±5,27 (7)	100,13±6,95** (7)	84,87±5,55* (7)
C _{K+}	1,40±0,07 (7)	4,53±0,44** (7)	3,21±0,24** (7)
EF _{K+}	23,46±2,48 (7)	75,29±8,05** (7)	52,37±3,20** (7)

P_{Na+}: concentração plasmática de sódio em mEq/l

U_{Na+}: concentração urinária de sódio em mEq/l

C_{Na+}: clearance de sódio em ml/min/kg

EF_{Na+}: excreção fracional de sódio em %

P_{K+}: concentração plasmática de potássio em mEq/l

U_{K+}: concentração urinária de potássio em mEq/l

C_{K+}: clearance de potássio em ml/min/kg

EF_{K+}: excreção fracional de potássio em %

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

controle) para $75,29 \pm 8,05$ % no primeiro período experimental e $52,37 \pm 3,20$ % no segundo período experimental. Como a reabsorção proximal deste íon é constante em diferentes situações experimentais (MALNIC e cols., 1964), o aumento verificado na sua excreção fracional poderia ser explicado pela elevação de sua secreção distal. A este nível de túbulo existe na membrana peritubular uma bomba que troca Na^+ por K^+ , sendo sua secreção passiva ao nível da membrana luminal e, portanto, dependente de um gradiente de concentração entre luz tubular e célula (MALNIC e cols., 1966). O aumento do fluxo urinário, sob ação do esteviosídeo, favoreceria uma maior secreção deste íon, ao mesmo tempo que a sobrecarga de Na^+ que chega ao distal deve favorecer a troca entre Na^+ reabsorvido por K^+ secretado.

A segunda série de experimentos no presente estudo foi realizada com o objetivo de verificar uma possível ação das prostaglandinas sobre a vasodilatação sistêmica e renal provocada pelo esteviosídeo. Foram realizados dois períodos experimentais sob a influência de indometacina, uma vez que foi anteriormente demonstrado que esta droga requer aproximadamente 30 minutos para exercer seu efeito inibitório sobre a síntese de prostaglandinas (ROMAN e KAUKER, 1978).

Na tabela XIII são apresentados os valores médios da PA_m e diferentes parâmetros da função renal, obtidos nos experimentos referentes ao grupo V. A PA_m diminuiu de

TABELA XIII

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosoideo na dose de 16 mg/kg/h + prime e infusão sistêmica de indometacina na dose de 2 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média, fluxo urinário e ritmo de filtração glomerular.

	C	E	E+I1	E+I2
PA _m	121,00±0,93 (7)	91,00±2,48** (7)	70,43±1,07** (7)	109,14±1,64** (7)
V	0,076±0,003 (7)	0,139±0,004** (7)	0,122±0,006** (7)	0,078±0,004 (7)
P _{in}	162,57±7,30 (7)	219,57±8,71 (7)	215,71±8,95 (7)	166,57±7,81 (7)
U _{in}	12421±551 (7)	9901±602* (7)	10509±510 (7)	11861±581 (7)
RFG	5,89±0,46 (7)	6,38±0,62 (7)	5,98±0,45 (7)	5,57±0,25 (7)
V/RFG%	1,33±0,09 (7)	2,29±0,20** (7)	5,98±0,45** (7)	5,57±0,25 (7)

PA_m: pressão arterial média em mmHg

V: fluxo urinário em ml/min/kg

P_{in}: concentração plasmática de inulina em mg %

U_{in}: concentração urinária de inulina em mg %

RFG: ritmo de filtração glomerular em ml/min/kg

V/RFG%: fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular

média ± erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

121,00 $\pm$ 0,93 mmHg (valor controle) para 91,00 $\pm$ 2,48 e 70,43 $\pm$ 1,07 mmHg nos períodos E e E+I₁, respectivamente. Entretanto, em E+I₂, o valor médio da PA_m elevou-se significativamente em relação aos períodos E e E+I₁, passando para 109,14 $\pm$ 1,64 mmHg, evidenciando, portanto, que a administração de indometacina reverte a resposta hipotensora provocada pelo esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h.

Não houve alteração significativa no RFG durante o tratamento com indometacina (TAB XIII).

Podemos observar na tabela XIII que os valores médios de fluxo urinário mostram que a infusão de indometacina bloqueou a diurese ocasionada pelo esteviosídeo. O fluxo urinário obtido no período E+I₂ (0,078 $\pm$ 0,004 ml/min/kg) é significativamente menor do que o obtido sob a ação do esteviosídeo (0,139 $\pm$ 0,004 ml/min/kg). Este fato também é observado quando o fluxo urinário é expresso em porcentagem do RFG.

Na tabela XIV encontram-se os dados sobre o FPR e FF referentes ao tratamento do grupo V. Vemos que durante infusão de 16 mg/kg/h de esteviosídeo, tanto a elevação do FPR, de 14,21 $\pm$ 1,41 ml/min/kg no período controle para 32,53 $\pm$ 2,84 ml/min/kg no período E, quanto a diminuição da FF de 0,44 $\pm$ 0,04 % no período controle para 0,21 $\pm$ 0,03 % no período E, foram revertidos após o tratamento com indometacina, mostrando valores próximos a situação controle. Estes dados evidenciam, portanto, a participação

TABELA XIV

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h + prime e infusão sistêmica de indometacina na dose de 2 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

	C	E	E+I1	E+I2
P _{PAH}	71,57 $\pm$ 6,59 (7)	71,00 $\pm$ 5,12 (7)	67,43 $\pm$ 5,33 (7)	69,43 $\pm$ 6,37 (7)
U _{PAH}	12706 $\pm$ 508 (7)	16393 $\pm$ 1282 (7)	15541 $\pm$ 1446 (7)	12184 $\pm$ 632 (7)
FPR	14,21 $\pm$ 1,41 (7)	32,53 $\pm$ 2,84** (7)	28,48 $\pm$ 3,03** (7)	14,45 $\pm$ 1,64 (7)
FF	0,44 $\pm$ 0,04 (7)	0,21 $\pm$ 0,03** (7)	0,22 $\pm$ 0,02** (7)	0,41 $\pm$ 0,04 (7)

P_{PAH}: concentração plasmática de PAH em μ g/ml

U_{PAH}: concentração urinária de PAH em μ g/ml

FPR: fluxo plasmático renal em ml/min/kg

FF: fração de filtração em %

média $\pm$ erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

das prostaglandinas na vasodilatação renal induzida pelo esteviosídeo.

São apresentadas na tabela XV os valores de clearance e excreção fracional dos íons Na^+ e K^+ , referentes ao grupo V. O clearance de Na^+ apresenta-se aumentado em relação ao controle após a administração de esteviosídeo, sofrendo uma redução após inibição da síntese de prostaglandinas. No período E obtivemos um valor de clearance de Na^+ de $0,091 \pm 0,005$ ml/min/kg passando para $0,033 \pm 0,002$ ml/min/kg no período E+I₂. O mesmo pode ser observado para a excreção fracional de Na^+ , indo de $1,50 \pm 0,14$ % no período E para $0,60 \pm 0,04$ % no período E+I₂. Portanto, a natriurese induzida pela administração de esteviosídeo é bloqueada após administração de indometacina.

Vemos na tabela XV que o valor de clearance de K^+ no período controle foi de $1,37 \pm 0,14$ ml/min/kg, aumentando para $4,58 \pm 0,33$ ml/min/kg após administração de esteviosídeo e, posteriormente, passando para $2,55 \pm 0,17$ ml/min/kg no período E+I₂, mostrando que o efeito kaliurético do esteviosídeo foi revertido pela indometacina. Este fato é também evidenciado quando analisamos a excreção fracional de K^+ . No período controle obtivemos um valor de $23,98 \pm 2,86$ % elevando-se para $74,76 \pm 7,16$ % no período E, passando para $46,25 \pm 3,51$ % no período E+I₂. Portanto, a inibição da síntese de prostaglandinas bloqueia a resposta kaliurética do esteviosídeo.

TABELA XV

Efeito do prime e infusão sistêmica de esteviosídeo na dose de 16 mg/kg/h + prime e infusão sistêmica de indometacina na dose de 2 mg/kg/h, sobre o clearance e a excreção fracional dos íons sódio e potássio.

	C	E	E+I1	E+I2
P_{Na+}	139,00 $\pm$ 2,58 (7)	142,14 $\pm$ 1,40 (7)	143,86 $\pm$ 1,18 (7)	141,43 $\pm$ 1,17 (7)
U_{Na+}	62,86 $\pm$ 2,46 (7)	93,43 $\pm$ 3,54** (7)	91,71 $\pm$ 1,64** (7)	60,29 $\pm$ 0,97 (7)
C_{Na+}	0,035 $\pm$ 0,002 (7)	0,091 $\pm$ 0,005** (7)	0,078 $\pm$ 0,004** (7)	0,033 $\pm$ 0,002 (7)
EF_{Na+}	0,60 $\pm$ 0,05 (7)	1,50 $\pm$ 0,14** (7)	1,33 $\pm$ 0,10** (7)	0,60 $\pm$ 0,04 (7)
P_{K+}	3,73 $\pm$ 0,04 (7)	3,19 $\pm$ 0,03** (7)	3,19 $\pm$ 0,04** (7)	3,20 $\pm$ 0,06** (7)
U_{K+}	66,77 $\pm$ 5,40 (7)	104,86 $\pm$ 5,84** (7)	86,00 $\pm$ 4,96* (7)	103,96 $\pm$ 4,50** (7)
C_{K+}	1,37 $\pm$ 0,14 (7)	4,58 $\pm$ 0,33** (7)	3,32 $\pm$ 0,31** (7)	2,55 $\pm$ 0,17** (7)
EF_{K+}	23,98 $\pm$ 2,86 (7)	74,76 $\pm$ 7,16** (7)	56,71 $\pm$ 5,45** (7)	46,25 $\pm$ 3,51** (7)

P_{Na+} : concentração plasmática de sódio em mEq/l

U_{Na+} : concentração urinária de sódio em mEq/l

C_{Na+} : clearance de sódio em ml/min/kg

EF_{Na+} : excreção fracional de sódio em %

P_{K+} : concentração plasmática de potássio em mEq/l

U_{K+} : concentração urinária de potássio em mEq/l

C_{K+} : clearance de potássio em ml/min/kg

EF_{K+} : excreção fracional de potássio em %

média $\pm$ erro padrão (número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05 **: p < 0,01

DISCUSSAO

São referidos na literatura vários trabalhos investigando os efeitos fisiológicos e terapêuticos dos produtos naturais da Stevia rebaudiana, tais como: efeitos hipoglicemiante, anticoncepcional, cardiotônico, além de outros (FELIPPE, 1977, SAGAKUCHI e KAN, 1982, KINGHORN e SOEJARTO, 1985).

A administração do extrato bruto da Stevia rebaudiana, bem como do esteviosídeo puro, ocasiona ligeira bradicardia e redução da pressão arterial média em ratos (HUMBOLDT e BOECKH, 1978), sapos (BOECKH, 1981) e mesmo no homem (BOECKH, 1986). Tais resultados experimentais foram atribuídos a um possível efeito vasodilatador do esteviosídeo.

As alterações acima descritas, referentes à modificações cardiovasculares em animais submetidos à administração do extrato bruto da Stevia rebaudiana e do esteviosídeo puro, nos levaram a investigar o efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo sobre a pressão arterial média e diferentes parâmetros da função renal, em ratos.

As doses de esteviosídeo usadas no presente estudo (4, 8, 12 e 16 mg/kg/h) são semelhantes, ou ligeiramente superiores, àquelas empregadas em experimentos cardiovasculares agudos e crônicos "in vivo" (HUMBOLDT e

BOECKH, 1978, BOECKH, 1981), mas são consideravelmente superiores às utilizadas com propósitos adoçantes. Para efeito adoçante no homem têm sido usadas doses médias diárias em torno de 300 mg de esteviosídeo (SAGAKUCHI e KAN, 1982).

1. INFUSÃO ENDOVENOSA DE ESTEVIOSÍDEO EM DOSES CRESCENTES.

A figura II indica que a infusão endovenosa de esteviosídeo, em concentrações mais elevadas, causa uma acentuada queda da PA_m e produz uma elevação significativa no FPR, sem modificação no RFG. A FF, entretanto, sofre uma significativa redução sob a ação da droga.

O mecanismo autoregulador do fluxo sanguíneo renal (FSR), segundo DEEN e cols. (1974), é efetivo em ratos infundidos com plasma na faixa de pressões entre 80 e 115 mmHg. Estes autores observaram que a administração intravenosa de um potente vasodilatador como a papaverina inibe o mecanismo autoregulador, indicando que este é efetuado através de mudanças na contração do músculo liso que recobre as paredes das arteríolas aferente e eferente.

MUELLER-SUUR e cols. (1975), infundindo endovenosamente em ratos verapamil, droga derivada da papaverina e de conhecido efeito vasodilatador, obtiveram uma queda de pressão arterial de 130 para 100 mmHg, sendo que nesta faixa

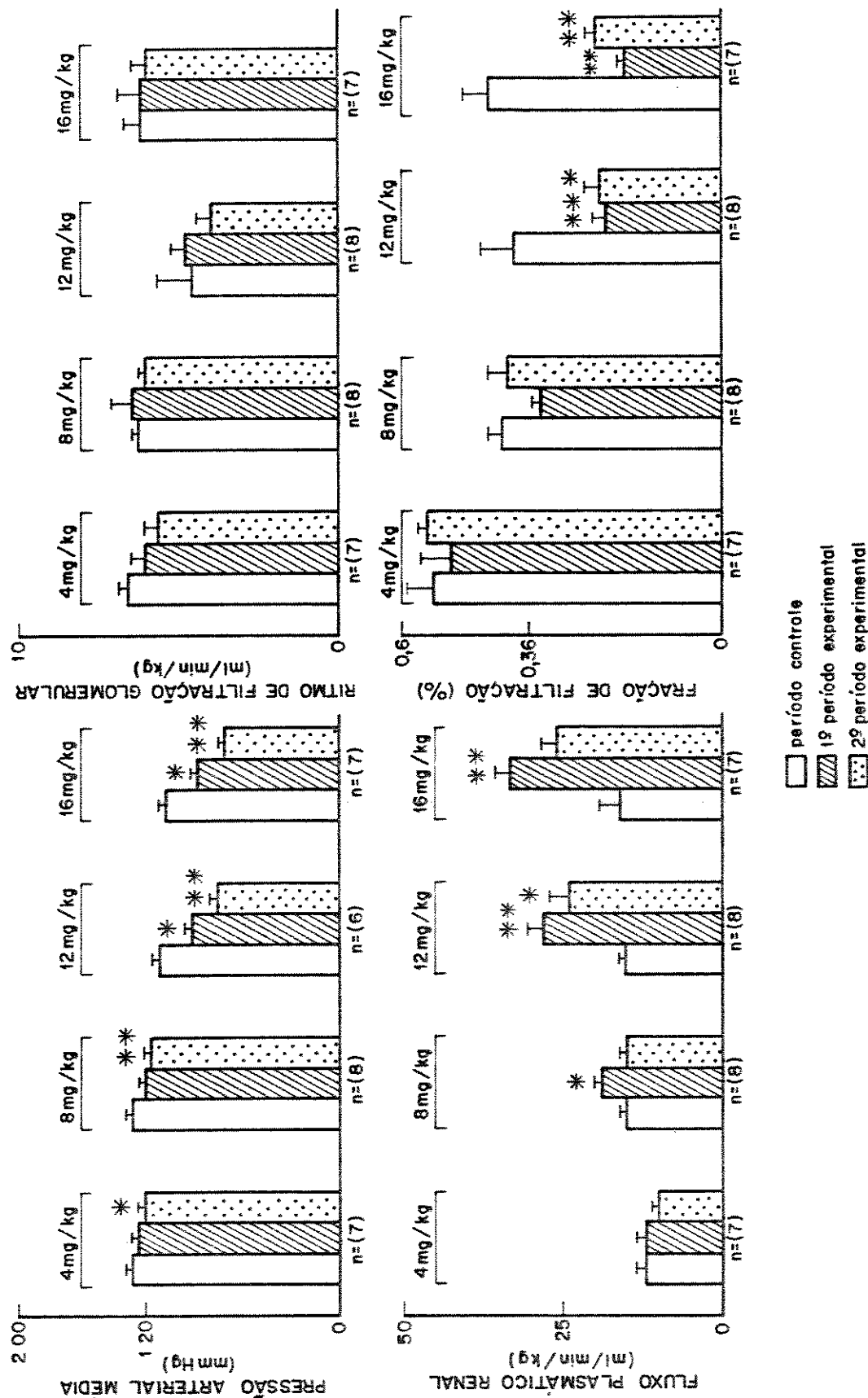


FIG. II: Efeito do prime e infusão endovenosa de diferentes concentrações de estevioso sobre a pressão arterial média, fluxo plasmático renal, ritmo de filtração glomerular e a fração de filtração.

n(número de observações)

*: 0,01 < p < 0,05

**: p < 0,01

de pressões houve uma inibição do mecanismo autoregulador do FSR. Resultados semelhantes foram obtidos por Mac LAUGHIN (1979), infundindo verapamil diretamente na artéria renal de ratos.

Vários experimentos citados na literatura demonstram que a infusão de diferentes drogas vasodilatadoras renais, como a acetilcolina, bradicinina e prostaglandinas, esta associada a uma elevação do FPR e, portanto, inibem a capacidade do rim em autoregular o FSR (LAMEIRE e cols., 1980b, THOMAS e cols., 1983, HAAS e cols., 1984, GRANGER e HALL, 1985).

Como o esteviosídeo é uma droga com nitido efeito vasodilatador poderia, desta maneira, estar atuando sobre o mecanismo autoregulador do FSR. No presente trabalho, a acentuada queda da PAm (de 115 para 76 mmHg na dose de 12 mg/kg/h e de 109 para 72 mmHg na dose de 16 mg/kg/h de esteviosídeo) ocasionada pela droga, foi aquém do limite da capacidade autoreguladora do rim. HUMBOLDT e BOECKH (1978), quando infundiram esteviosídeo intravenosamente em ratos, nas doses de 1, 2, 4 e 8 mg/kg, observaram uma nítida diminuição na pressão arterial. As doses de esteviosídeo por nós utilizadas, sendo superiores às utilizadas anteriormente, explicariam a marcada queda da PAm.

Estes resultados nos permitiram sugerir que na faixa de redução de pressão arterial por nós observada, após a

administração de doses crescentes de esteviosídeo, o mecanismo autoregulador do FSR é ineficaz.

Por outro lado, nossos resultados mostraram que o RFG é mantido constante durante a administração de diferentes concentrações de esteviosídeo (FIG II). Estes resultados são compatíveis com alguns experimentos citados na literatura, onde é demonstrado que a vasodilatação renal induzida por diferentes drogas, de uma maneira geral, mantém constante o RFG, associada à uma elevação do FPR (BAER e NAVAR, 1973, BAYLIS e cols., 1976, Mac LAUGHIN, 1979, THOMAS e cols., 1982 e 1983).

BAYLIS e cols. (1976), com o objetivo de verificar quais determinantes da filtração glomerular estavam modificados nestas condições, infundiram separadamente em ratos, através de uma cânula na artéria renal, prostaglandina E_1 , acetilcolina e bradicinina. Para cada droga observaram um significativo aumento no FPR, com relativa constância do RFG. A diferença de pressão hidrostática através da parede capilar glomerular permaneceu inalterada, do mesmo modo que a pressão oncótica da arteríola aferente. Entretanto, a pressão oncótica da arteríola eferente caiu significativamente, ocasionando um aumento da pressão efetiva de ultrafiltração. Ao mesmo tempo, e como consequência destas variações de pressões, observaram uma diminuição na resistência das arteríolas

aferente (R_A) e eferente (R_E), sendo que a R_A caiu mais que R_E .

A este respeito, várias evidências tem apontado a arteríola aferente como o provável sitio da resposta efetora do mecanismo autoregulador do FSR. Entre vários trabalhos, o de ANDREUCCI e cols. (1976) demonstrou que a arteríola eferente é recoberta por uma camada muscular mais fina que a aferente, e além disso, que a eferente parece comportar-se apenas como um elemento resistivo passivo, em resposta às alterações da hemodinâmica glomerular. Observações semelhantes foram feitas por ROBERTSON e cols. (1972), GILMORE e cols. (1980) e OFSTAD e cols. (1987).

BAYLIS e cols. (1976), no trabalho já citado, explicam a relativa constância do RFG por eles observada, devido à uma variação, em sentido oposto, de seus dois determinantes: FPR e coeficiente de ultrafiltração (K_f) no capilar glomerular. Este corresponde ao produto entre permeabilidade hidráulica da parede capilar pela superfície disponível para a filtração. Assim, o aumento do FPR seria compensado por uma diminuição no K_f , permanecendo constante o RFG. A redução no K_f por eles observada seria decorrente de que os elementos contráteis do mesângio glomerular, por efeito das drogas, diminuiriam o número de capilares filtrantes na rede capilar glomerular, reduzindo assim a superfície filtrante. Outra possível explicação para a queda no K_f seria a existência de "shunts" de sangue da arteríola aferente para

a eferente. Estudos histológicos feitos anteriormente, demonstrando a existência de "shunts" intraglomerulares nesta situação, confirmaram esta possibilidade (BARGER e HERD, 1971).

Resultados concordantes aos de BAYLIS e cols. (1976) foram obtidos por SCHOR e cols. (1981), mostrando que vários hormônios e substâncias vasoativas (hormônio antidiurético, angiotensina II, prostaglandinas, paratohormônio, acetilcolina, histamina, monofosfato de adenosina cíclico) podem influenciar a filtração glomerular, em grande parte, por reduzirem o K_f .

O efeito vasodilatador do esteviosídeo ocasiona uma queda da pressão arterial e produz uma vasodilatação renal, provavelmente por queda da resistência vascular renal. Desta maneira, aumenta portanto o fluxo sanguíneo que chega aos rins. Podemos admitir que a relativa constância do RFG em nossos animais seja devido à uma maior ou igual vasodilatação da arteriola eferente em relação à aferente. Entretanto, como não temos medidas de R_A e R_E , semelhantes aos dados de BAYLIS e cols. (1976) por punção dos capilares glomerulares, podemos somente especular que a droga possa também ter causado uma queda no K_f devido aos fatores acima discutidos.

Além disso, uma outra alternativa pode ser levada em consideração. Dado que em nossos experimentos temos um marcado efeito diurético, a resistência dos túbulos

coletores ao fluxo urinário poderia estar aumentada, segundo GOTTSCALK e MYLLE (1957), elevando as pressões tubular proximal e capsular. Se este for o caso no presente estudo, as alterações de pressões de filtração que acompanham as mudanças na pressão arterial, poderiam estar balanceadas por modificações proporcionais da pressão capsular. Assim sendo, a pressão efetiva de ultrafiltração e, em consequência o RFG, poderiam estar autoregulados de um modo mais efetivo que o FPR. Do mesmo modo, pode ser que a infusão endovenosa de doses crescentes de esteviosídeo em nossos experimentos, reduzindo a reabsorção proximal de sódio e água, aumente a capacidade do sistema de feedback tubuloglomerular em manter o RFG, de acordo com o proposto por MOORE (1984).

A figura III mostra que a infusão endovenosa de doses crescentes de esteviosídeo eleva significativamente a excreção fracional de sódio e potássio, bem como o fluxo urinário.

Verificamos que o aumento observado na excreção renal de eletrólitos não pode ser atribuído à variações nas cargas filtradas, o que é confirmado pelas modificações não significantes que a droga causa nas concentrações plasmáticas de sódio e potássio, bem como no RFG.

O efeito diurético do esteviosídeo é evidenciado pelo nítido aumento do fluxo urinário que a droga provoca, sendo este efeito confirmado ao observarmos na figura III que o fluxo urinário expresso em porcentagem do RFG mostra uma significativa elevação.

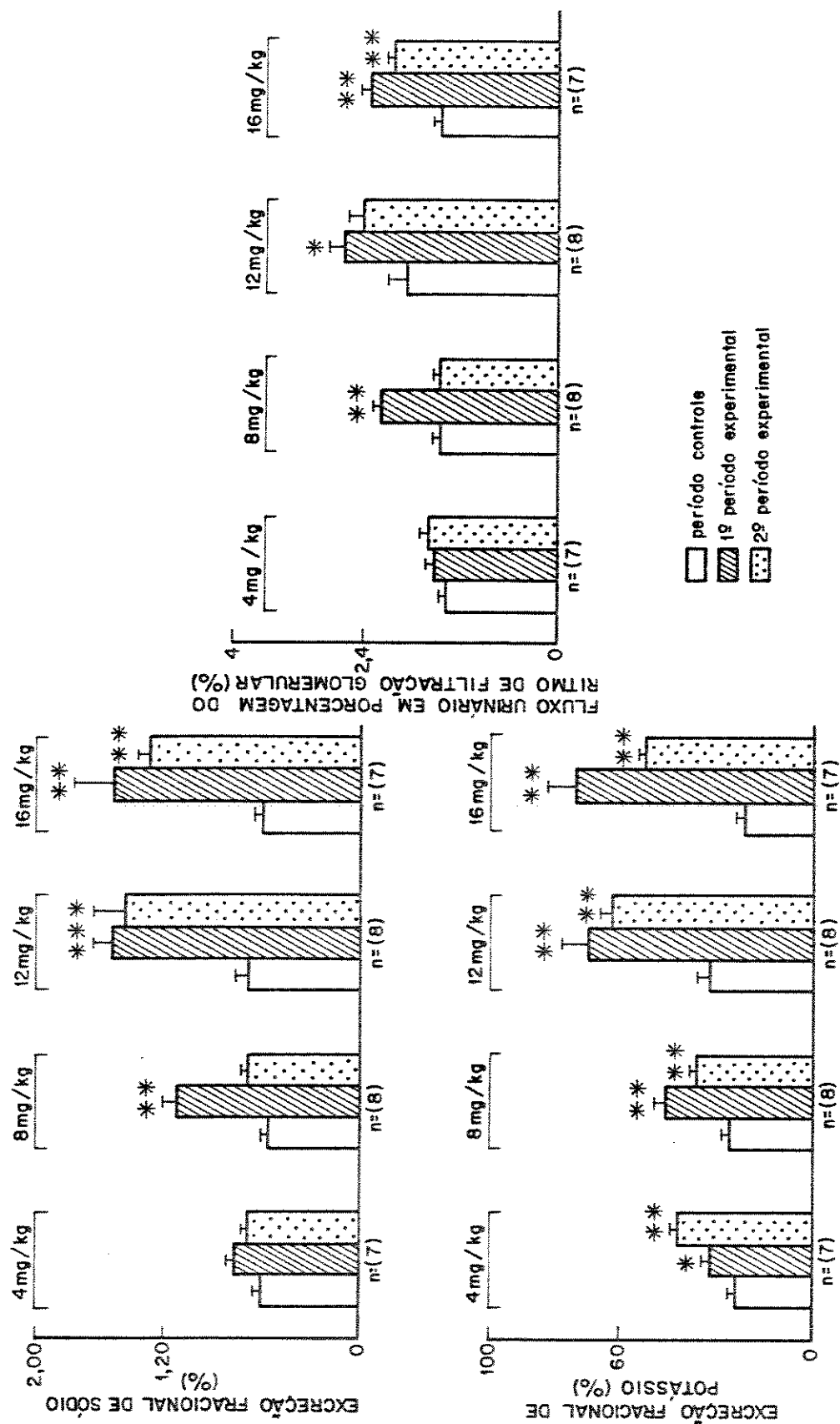


FIG. III. Efeito do prime e infusão endovenosa de diferentes concentrações de estevio
 sídeo sobre a excreção fracional de eletrólitos e o fluxo urinário em por -
 centagem do ritmo de filtração glomerular

n (número de observações)

* : 0,01 < p < 0,05

** : p < 0,01

A infusão endovenosa de doses crescentes de esteviosídeo poderia estar modificando os fatores físicos peritubulares que regulam a reabsorção proximal de sódio e água, através da vasodilatação renal que a droga provoca.

É bem conhecido que a administração sistêmica de vasodilatadores normalmente resulta em natriurese (STEIN e cols., 1971, LAMEIRE e cols., 1980b, FADEM e cols., 1982, GRANGER e HALL, 1985, MELIS e MACIEL, 1986). MARTINO e EARLEY (1967) demonstraram que o balanço das forças de Starling, governando o fluxo de fluido através da parede capilar peritubular, influencia diretamente a reabsorção de fluido, de tal modo que aumentos na pressão hidrostática e/ou diminuições na pressão oncótica, diminuem a reabsorção tubular de sódio e água.

DAUGHARTY e cols. (1968) demonstraram que a natriurese e a diurese que acompanham a infusão de vasodilatadores são revertidas após infusão de soluções hiperoncóticas, presumivelmente por aumento da capacidade reabsortiva dos capilares peritubulares.

Uma série de trabalhos posteriores confirmaram esta hipótese em experimentos feitos em ratos, perfundindo os capilares peritubulares com solução de Ringer isenta de proteínas ou contendo albumina em concentrações variáveis. Nestes trabalhos ficou demonstrado uma relação linear entre a pressão oncótica peritubular e a reabsorção de fluido pelo

túbulo proximal (BRENNER e cols., 1969, BRENNER e TROY, 1971, BRENNER e cols., 1973, ICHIKAWA e BRENNER, 1979).

Resultados mais recentes e concordantes foram obtidos por outros autores, em estudos utilizando túbulos proximais de coelhos perfundidos "in vitro", mostrando que a remoção de proteínas peritubulares inibe especificamente a reabsorção ativa de NaCl pelos capilares peritubulares, não afetando o transporte de outros solutos (BERRY e COGAN, 1981, PIRIE e POTTS, 1983, BERRY, 1983, BAUM e BERRY, 1985).

Além disso, foi anteriormente demonstrado que a reabsorção proximal de sódio e água estava linearmente relacionada com a FF, sendo esta considerada como o principal fator determinante das forças de Starling entre o interstício e os capilares (LEWY e WINDHAGER, 1968).

Por outro lado, outros autores não confirmaram esta hipótese (HOLZGREVE e SCHRIER, 1975, CONGER e cols., 1976). Este último autor, perfundido os capilares peritubulares de ratos com plasma concentrado, em vez de perfusão com soluções artificiais, não detectaram alterações na reabsorção proximal de sódio e água. É possível que o túbulo proximal reaja diferentemente se a pressão oncótica peritubular é alterada por microperfusão dos capilares ou por mudanças na composição do sangue que chega aos rins. Talvez a variação na reabsorção proximal, produzida por alterações do sangue que chega aos rins, possa ser devida a

algum fator secundário, como a pressão hidrostática (De WARDENER, 1978, KNOX e HAAS, 1982, KNOX e cols., 1983).

E possível que no presente trabalho o esteviosídeo provoque modificações na pressão oncótica peritubular através das variações que causa na FF. A queda deste parâmetro, durante a infusão da droga, provavelmente ocasiona uma diminuição da pressão oncótica e aumento da pressão hidrostática nos capilares peritubulares (FIG III). Estas variações de pressões, reduzindo a reabsorção de sódio e água à nível de túbulo proximal, explicariam o aumento da excreção urinária de sódio e o efeito diurético verificados sob a ação do esteviosídeo.

A infusão endovenosa de doses crescentes de esteviosídeo aumentou significativamente a excreção fracional de potássio (FIG III). Em consequência do aumento obtido na excreção fracional de sódio, e do conhecido relacionamento entre a excreção renal de sódio e potássio, já era de se esperar um aumento na excreção de potássio.

A interrelação no túbulo distal entre a reabsorção de sódio e secreção de potássio foi inicialmente verificada por BERLINER (1961), em estudos utilizando a metodologia de clearances. Este achado foi posteriormente confirmado em experimentos de micropunção renal utilizando manobras que elevam a excreção renal de sódio, como expansão do volume extracelular (MALNIC e cols., 1966, REINECK e cols., 1975, KHURI e cols., 1975) ou administração de determinados

diuréticos (MALNIC e cols., 1964, ENGBRETSON e STONER, 1987). Dado que nestas situações experimentais estão aumentadas a carga de sódio e a velocidade de fluxo de fluido que atingem o túbulo distal, foi considerado que estas seriam alguns dos determinantes do ritmo de secreção distal de potássio.

GOOD e WRIGHT (1979), em experimentos de microperfusão de túbulos distais de ratos "in vivo", avaliaram separadamente estes dois fatores como reguladores da secreção de potássio. Foi demonstrado que entre estes, o fluxo parece ser o principal fator desencadeante, embora uma concentração luminal mínima de sódio seja necessária para que a secreção ocorra normalmente (GOOD e cols., 1984). Outros estudos também comprovaram a influência do fluxo de fluido na secreção de potássio (WRIGHT, 1982, ENGBRETSON e STONER, 1987).

Se o esteviosídeo, de acordo com o proposto, afeta a reabsorção proximal de sódio devido às alterações que causa na hemodinâmica renal deve, portanto, aumentar a carga de sódio e fluido que atinge o túbulo distal, ocorrendo assim um aumento na excreção de potássio, hipótese esta confirmada em nosso trabalho.

Durante a infusão de doses mais elevadas de esteviosídeo, a relação entre a excreção fracional de potássio e sódio foi igual a 39 no período controle, passando para 43 durante a administração da droga na

concentração de 12 mg/kg/h e para 48 na concentração de 16 mg/kg/h.

Portanto, os dados sugerem que o esteviosídeo, ao aumentar significativamente a excreção de sódio, provoca um aumento significativo na excreção de potássio, indicando que a conhecida relação entre a excreção renal destes dois íons se expressa totalmente na vigência da ação do esteviosídeo.

2. INFUSÃO ENDOVENOSA DE ESTEVIOSÍDEO MAIS INDOMETACINA

São referidos na literatura estudos indicando ou não a participação das prostaglandinas no mecanismo de ação de certas substâncias vasodilatadoras, como a acetilcolina e secretina (LAMEIRE e cols., 1980b), a bradicinina (McGIFF e cols., 1975, BLASINGHAM e NASJLETTI, 1979, TOST e cols., 1982) e o verapamil (MELIS e MACIEL, 1986).

Nos experimentos feitos por LAMEIRE e cols. (1980b), os efeitos vasodilatador e natriurético, observados em ratos infundidos com acetilcolina, foram abolidos após o tratamento com meclofenamato, um conhecido inibidor da síntese de prostaglandinas renais. Por outro lado, o meclofenamato não inibiu o efeito vasodilatador da secretina. Isto sugere que os efeitos hemodinâmico e natriurético causados pela administração de acetilcolina são provavelmente mediados pela liberação renal de prostaglandinas.

Fato semelhante ao ocorrido com a acetilcolina foi verificado em cães com a administração de bradicinina e tratados com indometacina (Mc GIFF e cols., 1975, BLASINGHAM e NASJLETTI, 1979).

Por outro lado, MELIS e MACIEL (1986), estudando a participação das prostaglandinas no mecanismo de ação renal do verapamil, verificaram que a administração de indometacina, potente inibidor da síntese renal de prostaglandinas, não bloqueia o efeito vasodilatador do verapamil. Consequentemente, as prostaglandinas não participam da ação renal do verapamil, à semelhança da secretina.

Como o esteviosídeo, principalmente em infusões acima de 8 mg/kg/h, se comporta como uma típica substância vasodilatadora, decidimos verificar o efeito da indometacina sobre sua ação renal, na tentativa de estabelecer se o esteviosídeo tem ou não uma ação mediada pela liberação de prostaglandinas.

Utilizamos a indometacina por ser um potente inibidor da síntese de prostaglandinas na medula renal de ratos e coelhos "in vitro" (ANNES e cols., 1979). A dose de indometacina usada neste trabalho foi semelhante, ou ligeiramente inferior, àquelas utilizadas em outros experimentos nos quais o papel das prostaglandinas endógenas foi estudado em rins intactos (LAMEIRE e cols., 1980a,

AYANO e cols., 1984, MELIS e MACIEL, 1986, CARMINES e cols., 1985, PAWLOWSKA e cols., 1988).

O efeito hipotensor do esteviosídeo provavelmente está associado com a liberação de prostaglandinas, uma vez que observamos bloqueio da redução da PAm provocada pelo esteviosídeo, durante o tratamento com indometacina (FIG IV).

Várias evidências sugerem que as prostaglandinas podem afetar o fluxo sanguíneo renal, com variações de intensidade, em diferentes regiões do rim (KIRSCHENBAUM e cols., 1974, LIFSCHITZ, 1981, SCHLONDORFF e ARDAILLOU, 1986, YOSHIDA e cols., 1986). A inibição das mesmas reduz preferencialmente o fluxo sanguíneo medular, indicando que possivelmente a alta síntese medular destes agentes mantém, pelo menos em parte, o fluxo sanguíneo nesta região hipertônica e menos oxigenada do rim (SOLEZ e cols., 1974, SCHLONDORFF e ARDAILLOU, 1986).

No presente estudo, o aumento do clearance de PAH provocado pelo esteviosídeo foi significativamente reduzido na presença de indometacina (FIG IV). Embora este aumento tenha sido significativo, o clearance de PAH sozinho não é um bom indicador das variações do FPR, exceto quando a extração renal de PAH é medida simultaneamente. Entretanto, mesmo sem a medida da extração de PAH, nós assumimos que o aumento observado no FPR foi significativo, a exemplo dos dados de OKAY e cols. (1984). Deste modo, a redução no clearance de

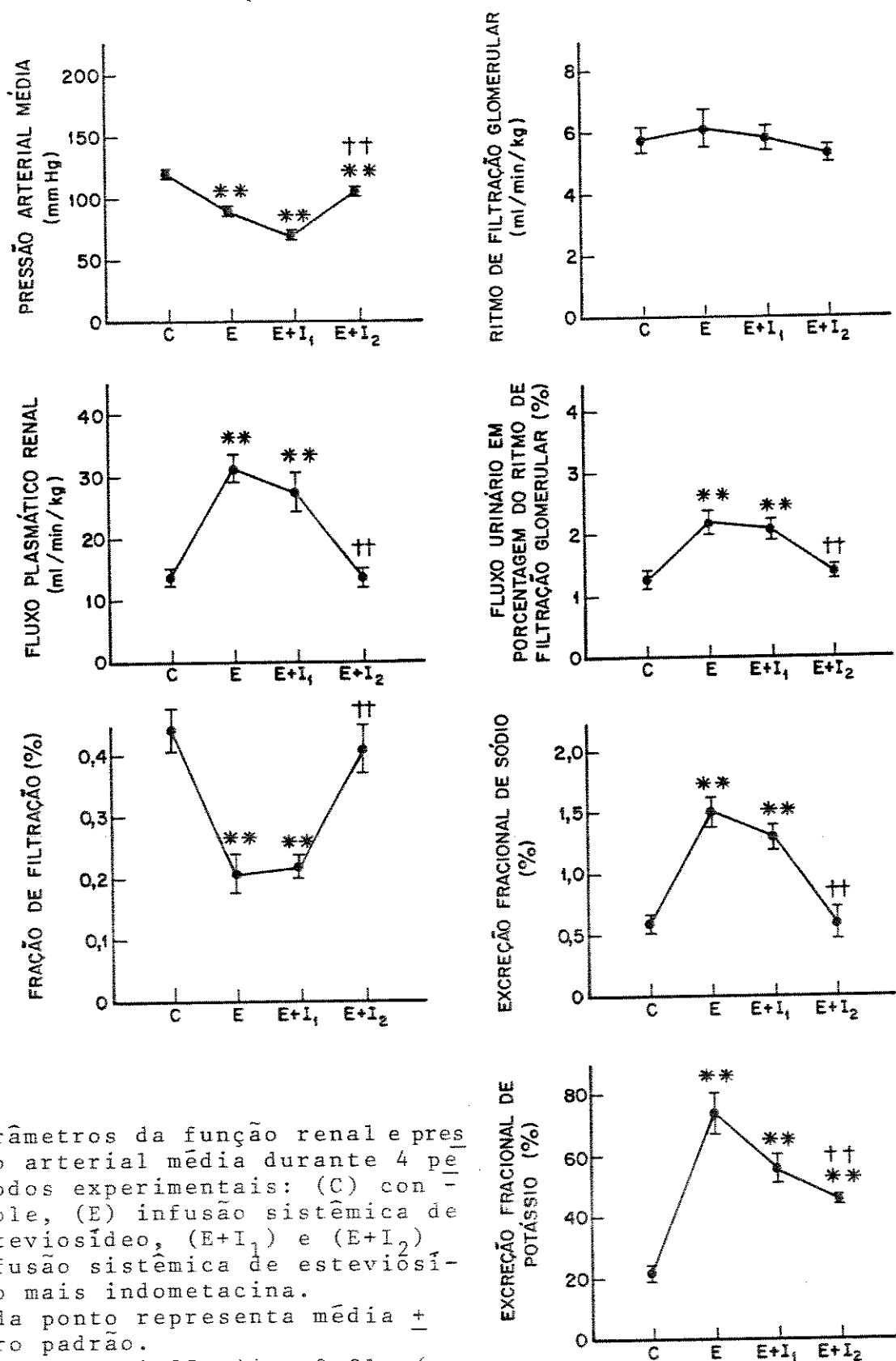


FIG. IV: Parâmetros da função renal e pressão arterial média durante 4 períodos experimentais: (C) controle, (E) infusão sistêmica de esteviosídeo, (E+I₁) e (E+I₂) infusão sistêmica de esteviosídeo mais indometacina. Cada ponto representa média $\pm$ erro padrão.

* : $0,01 < p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (em comparação ao período C)

† : $0,01 < p < 0,05$, †† $p < 0,01$ (em comparação ao período E).

PAH por nós observada, após a administração de indometacina, indica que a vasodilatação renal induzida pela droga provavelmente depende da liberação renal de prostaglandinas.

LAMEIRE e cols. (1980b) mostraram um efeito semelhante em ratos infundidos com acetilcolina. Verificaram que a vasodilatação renal provocada por esta droga é mediada pela liberação de prostaglandinas renais, pois em animais pré-tratados com meclofenamato, observaram redução do fluxo plasmático renal total e medular.

Foi observado que as prostaglandinas, quando inibidas, provocam queda da filtração glomerular, sugerindo que elas participam da sustentação deste processo (SCHLONDORFF e ARDAILLOU, 1986). Entretanto, verificamos no presente estudo que mesmo na presença de indometacina, condição em que foi reduzido o FPR, o RFG permaneceu constante (FIG IV). Estes resultados são compatíveis com os apresentados por alguns autores que não encontraram variações no RFG, antes e durante a administração de meclofenamato em cães infundidos com bradicinina (FLAMENBAUM e cols., 1977, BLASINGHAM e NASJLETTI, 1979). A ineficiência da indometacina em alterar o RFG, em ratos pré-tratados com esteviosídeo, mostra que as prostaglandinas não afetam esta resposta.

Podemos sugerir que a resposta natriurética do esteviosídeo se deve à liberação renal de prostaglandina. Pela figura IV verificamos que a administração de

indometacina reduz significativamente a excreção fracional de Na^+ , a exemplo do que ocorre em animais tratados com outros vasodilatadores, como a bradicinina (BLASINGHAM e NASJLETTI, 1979) e acetilcolina (LAMEIRE e cols., 1980b, YUN e cols., 1984), após inibição das prostaglandinas.

E provável que, durante a vigência de indometacina, as forças físicas peritubulares que regulam a reabsorção proximal de sódio e água estejam alteradas. De fato, a observação de uma redução no FPR, sem modificação significativa no RFG, e a elevação na FF, durante a administração de indometacina, sugerem uma redução de pressão hidrostática e aumento de pressão oncótica nos capilares peritubulares. Deste modo, a reabsorção de sódio e água à nível de túbulo proximal estariam aumentadas, devido a estas alterações de pressões, resultando em uma diminuição na excreção urinária de sódio, bem como no fluxo urinário, verificadas após inibição da síntese de prostaglandinas.

Além disso, uma outra possibilidade pode ser considerada. Dado que em nossos experimentos a indometacina causa significativa redução do FPR, a reabsorção de sódio pelo segmento ascendente da alça de Henle pode estar aumentada, segundo EARLEY e FRIEDLER (1966), devido à um aumento na concentração de solutos medular. A redução observada na excreção urinária de sódio, durante administração de indometacina, coincide com esta possibilidade. Dados semelhantes aos nossos mostraram

redução da natriurese provocada pela acetilcolina, após redução do fluxo sanguíneo renal total e medular, em ratos tratados com meclofenamato (LAMEIRE e cols., 1980b)

Existem também evidências de que as prostaglandinas exercem uma ação inibitória direta no transporte de sódio no néfron distal do rato (KAUKER, 1977) e no túbulo coletor cortical de coelhos (STOKES e KOKKO, 1977, IINO e IMAI, 1978, BONVALET e cols., 1987). Em nossos experimentos, a administração de indometacina pode ter diminuído a excreção urinária de sódio por remover este efeito inibitório das prostaglandinas sobre o transporte deste íon, aumentando sua reabsorção, como sugerido por BLASINGHAM e NASJLETTI (1979) para a bradicinina.

No presente estudo, a elevação na excreção urinária de potássio foi atenuada na presença de indometacina (FIG IV), portanto, provavelmente também neste caso, o efeito kaliurético do esteviosídeo é mediado pela liberação de prostaglandinas.

A diminuição na excreção urinária de potássio provocada pela indometacina (FIG IV) é consequência da diminuição obtida na excreção urinária de sódio, devido ao estreito relacionamento entre a excreção urinária destes dois íons, conforme proposto por BERLINER (1961). Se a indometacina aumenta a reabsorção de sódio, tanto por um efeito nas forças físicas peritubulares, como por um efeito hemodinâmico, deve reduzir a carga de sódio, bem como a

velocidade de fluxo de fluido que atinge o túbulo distal. Estas alterações, limitando a troca entre sódio reabsorvido por potássio secretado, seriam responsáveis pela redução na excreção urinária de potássio.

CONCLUSOES

Do presente trabalho podemos concluir que:

1. O esteviosideo em concentrações mais elevadas (12 a 16 mg/kg/h) tem um nítido efeito diurético, comprovado pelo significativo aumento no fluxo urinário, mesmo quando este é expresso em porcentagem do RFG.
2. A droga causa uma queda significativa na PA_m , acompanhada por um aumento do FPR, enquanto que o RFG permanece constante. O efeito vasodilatador da droga ocasiona uma queda da PA_m e produz uma vasodilatação renal, provavelmente por queda da resistência vascular renal. Desta maneira, aumenta portanto o fluxo sanguíneo que chega aos rins. A ausência de variação no RFG poderia ser interpretada, em analogia com dados da literatura, através do efeito simultâneo e oposto do aumento do FPR e queda do coeficiente de ultrafiltração glomerular.

3. Há um significativo aumento na excreção fracional de sódio. O efeito vasodilatador do esteviosídeo deve provavelmente estar modificando os fatores físicos peritubulares que regulam a reabsorção proximal de fluido e soluto. Isto reduziria a reabsorção de sódio e água à nível de túbulo proximal.
4. O esteviosídeo causa um significativo aumento na excreção fracional de potássio, devido provavelmente ao aumento da carga de sódio que chega ao túbulo distal, favorecendo a troca de sódio reabsorvido por potássio secretado.
5. A administração de indometacina afeta significativamente a ação renal do esteviosídeo, havendo evidências da participação das prostaglandinas no mecanismo de ação desta droga.

RESUMO

Foi verificado que o esteviosídeo, princípio ativo da planta Stevia rebaudiana, exibe efeitos depressores da frequência cardíaca e pressão arterial em ratos (HUMBOLDT e BOECKH, 1978). O objetivo no presente estudo foi verificar o efeito de diferentes concentrações de esteviosídeo (4, 8, 12 e 16 mg/kg) sobre alguns parâmetros da função renal e na pressão arterial média de ratos.

Foi verificado também o efeito de um inibidor da síntese de prostaglandinas, a indometacina, sobre a ação vasodilatadora do esteviosídeo.

A infusão de doses crescentes de esteviosídeo produziu, de maneira diretamente proporcional à dose usada, acentuada queda da pressão arterial média e elevação do fluxo plasmático renal, sem modificar o ritmo de filtração glomerular. O esteviosídeo também elevou a excreção fracional dos íons sódio e potássio, bem como o fluxo urinário.

Durante a inibição da síntese de prostaglandinas, por outro lado, a redução da pressão arterial média, bem como a elevação do fluxo plasmático renal, induzidas pelo esteviosídeo, foram inibidas pela indometacina, embora o

ritmo de filtração glomerular não tenha sido afetado. Os efeitos diurético, natriurético e kaliurético do esteviosídeo também foram abolidos pela indometacina.

Deste modo, podemos concluir que o esteviosídeo se comporta como uma típica substância vasodilatadora, causando alterações na pressão arterial média e nos parâmetros da função renal, sendo estes efeitos provavelmente dependentes da atividade das prostaglandinas.

SUMMARY

It was verified that stevioside, the active principle of Stevia rebaudiana, exhibits depressor effects on heart rate and arterial pressure in rats (HUMBOLDT e BOECKH, 1978). The purpose of this study was to investigate the effect of different concentrations of stevioside (4, 8, 12 and 16 mg/kg), on some parameters of renal function and mean arterial pressure in rats.

It was also verified the effect of an inhibitor of prostaglandin synthesis, the indomethacin, on vasodilator action of stevioside.

The infusion of increasing doses of stevioside resulted in a dose-related decrease in mean arterial pressure and an increase in renal plasma flow, with no change in glomerular filtration rate. Stevioside has also increased the fractional excretion of sodium and potassium, as well as urine flow.

During the inhibition of prostaglandin synthesis, on the other hand, the mean arterial pressure decrease and renal plasma flow increase, both stevioside induced, were inhibited by indomethacin, but the glomerular filtration rate were not affected. The diuretic, natriuretic and

kaliuretic effects of stevioside were also abolished by indomethacin.

Consequently, we could conclude that stevioside behaves like a typical vasodilator substance, causing changes in mean arterial pressure and in the parameters of renal function, being these effects probably dependent of prostaglandin activity.

REFERENCIAS

ALVARES, M., BAZZONE, R.B., GODOY, G.L., CURY, R., BOTTON, L.M. (1981) Efeito hipoglicemiante de Stevia rebaudiana Bertoni. I Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p. XIII.1-XIII.2.

ANDREUCCI, V.E., DAL CANTON, A., CORRADI, A., STANZIALE, R., MIGONE, L. (1976) Role of the efferent arteriole in glomerular hemodynamics of superficial nephrons. Kidney Int. 2(6): 475-480.

ANGELUCCI, E. (1979) O esteviósido de plantas brasileiras de Stevia rebaudiana Bertoni e a potencialidade de seu emprego em alimentos. Ensaio sobre formulações hídricas e carbonatadas. Dissertação de Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP. São Paulo.

ANNES, M., SWEET, P., TAN, S.Y., MULROW, P.J. (1979) Influence of angiotensins (I, II and III), bradykinin and arachidonic acid on renomedullary PGE production in vitro. Prostaglandins 17(4): 515-523.

AYANO, Y., YAMASAKI, K., SOYIMA, H., IKEGAMI, K. (1984) Role of the renal prostaglandins in furosemide-induced diuresis. Urol. Int. 39: 25-28.

BAER, P.G., NAVAR, L.G. (1973) Renal vasodilation and uncoupling of blood flow and filtration rate autoregulation. Kidney Int. 4: 12-21.

BARGER, A.C., HERD, J.A. (1971) The renal circulation. N. Engl. J. Med. 284: 482-490.

BAUM, M., BERRY, C.A. (1985) Peritubular protein modulates neutral active NaCl absorption in rabbit proximal convoluted tubule. Am. J. Physiol. 248(6 Pt 2): F790-F795.

BAYLIS, C., DEEN, W.M., MYERS, B.D., BRENNER, B.M. (1976) Effects of some vasodilator drugs on transcapillary fluid exchange in renal cortex. Am. J. Physiol. 230(4): 1148-1158.

BERLINER, R.W. (1961) Renal mechanisms for potassium excretion. Harvey Lect. 55: 141-172.

BERTONI, M.S. (1889) El cáá-ehé (Eupatorium rebaudianum, species nova). Rev. Agr. Assuncion 1: 35-37.

BERTONI, M.S. (1905) Le kaá-hé-é: sa nature et ses proprietes. An. Cient. Parag. Serie I (5): 1-14.

BERRY, C.A. (1983) Lack of effect of peritubular protein on passive NaCl transport in the rabbit proximal tubule. J. Clin. Invest. 71(2): 268-281.

BERRY, C.A., COGAN, M.G. (1981) Influence of peritubular protein on solute absorption in the rabbit proximal tubule. J. Clin. Invest. 68(2): 506-516.

BLASINGHAM, M.C., NASJLETTI, A. (1979) Contribution of renal prostaglandins to the natriuretic action of bradykinin in the dog. Am. J. Physiol. 237(3): F182-F187.

BOECKH, E.M.A. (1981) Stevia rebaudiana Bertoni: efeitos cardio-circulatórios do extrato aquoso total em pessoas normais e do esteviosídeo em ratos e sapos. I Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p. XI.1-XI.2.

BOECKH, E.M.A. (1986) Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni: avaliação clínica da ação aguda sobre parâmetros cardio-circulatórios, metabólitos e eletrolíticos, em 60 pessoas sadias. III Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p.36.1-36.2.

BOECKH, E.M.A., AZEVEDO, C.S.C. (1982) Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni, (folhas, flores, esteviosídeo), ação sobre o miocárdio. II Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p. XIII.1-XIII.2.

BONVALET, J.P., PRADELLES, P., FARMAN, N. (1987) Segmental synthesis and actions of prostaglandins along the nephron. Am.J. Physiol. 253(3 Pt2): F377-F387.

BRENNER, B.M., DAUGHARTY, T.M., Mac INNES, R.M. (1973) Quantitative importance of changes in postglomerular colloid osmotic pressure in mediating glomerulotubular balance in the rat. J. Clin. Invest. 52: 190-197.

BRENNER, B.M., FALCHUK, K., KEIMOWITZ, R., BERLINER, R. (1969) The relationship between peritubular capillary protein concentration and fluid reabsorption by the renal proximal tubule. J. Clin. Invest. 48: 1519-1531.

BRENNER, B.M., TROY, J.L. (1971) Postglomerular vascular protein concentration: evidence for a casual role in governing fluid reabsorption and glomerular balance by the renal proximal tubule. J. Clin. Invest. 50: 336-349.

BRIDEL, M., LAVIEILLE, R. (1931_a) Sur le principe sucré des feuilles de kaá-hê-é (Stevia rebaudiana Bertoni). Compt. Rend., Acad. Sci. 192: 1123-1125.

BRIDEL, M., LAVIEILLE, R. (1931_b) Le principe à saveur sucrée du kaá-hê-é (Stevia rebaudiana Bertoni). Bull. Soc. Chim. Biol. 13: 636-655.

BRIDEL, M., LAVIEILLE, R. (1931_c) Le principe sucré du kaá-hê-é (Stevia rebaudiana Bertoni) II. L'hydrolyse diastasique du stevioside. III. Le stéviol de l'hydrolyse diastasique et l'isoestéviol de l'hydrolyse acid. Bull. Soc. Chim. Biol. 13: 781-796.

CARMINES, P.K., BELL, P.D., ROMAN, R.J., WORK, J., NAVAR, L.G. (1985) Prostaglandins in the sodium excretory response to altered renal arterial pressure in dogs. Am. J. Physiol. 248(1 Pt 2): F8-F14.

CONGER, A.D., BARTOLI, E., EARLEY, L.E. (1976) A study in vivo of peritubular oncotic pressure and proximal tubular reabsorption in the rat. Clin. Sci. Mol. Med. 51(4): 379-392.

CURI, R., ALVARES, M., BAZZOTE, R.B., BOTION, L.M., GODOY, J.L., BRACHT, A. (1986) Effect of Stevia rebaudiana on glucose tolerance in normal and adult humans. Braz. J. Med. Biol. Res. 19(6): 771-774.

DAUGHARTY, T.M., BELLEAU, L.J., MARTINO, J.A., EARLEY, L.E. (1968) Interrelationship of physical factors affecting sodium reabsorption in the dog. Am. J. Physiol. 215(6): 1442-1447.

DEEN, W.M., ROBERTSON, C.R., BRENNER, B.M. (1974) Glomerular ultrafiltration. Fed. Proc. 33(1): 14-20.

DIETERICH, K. (1909) Ueber die bestandteile der Paraguay-susstoffpflanze "Eupatorium rebaudianum" kaa-hê-ê und ihre pharmazeutische verwertbarkeit. Pharmaz. Zentralh. 50: 435-440, 458-462.

DORFMAN, R.I., NES, W.R. (1960) Anti-androgenic activity of dihydroisoesteviol. Endocrinology 67: 282-285.

EARLEY, L.E., FRIEDLER, R.M. (1966) The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. J. Clin. Invest. 45(4): 542-551.

ENGBRETSON, B.G., STONER, L.C. (1987) Flow-dependent potassium secretion by rabbit cortical collecting tubule in vitro. Am. J. Physiol. 253(5 Pt 2): F896-F903.

FADEM, S.Z., HERNANDEZ-LLAMAS, G., PATAK, R.W., ROSENBLATT, S.G., LIFSCHITZ, M.D., STEIN, J.H. (1982) Studies on the mechanism of sodium excretion during drug-induced vasodilatation in the dog. J. Clin. Invest. 69(3): 604-610.

FELIPPE, G.M. (1977) Stevia rebaudiana Bert: uma revisão. Ciência e Cultura 29(11): 1240-1248.

FLAMENBAUM, W., GAGNON, J., RAMWELL, P. (1979) Bradykinin-induced renal hemodynamic alterations: renin and prostaglandin relationships. Am. J. Physiol. 237(6): F433-F440.

FLORES DE MENDOZA, I. (1972) Efeito do furosemide sobre a secreção renal de eletrólitos durante alterações do equilíbrio ácido-básico no rato. Dissertação de Tese de

doutorado. Instituto de Ciências Biomedicas da Universidade de São Paulo.

FLORES, R.Z., CECHIN, S.T.Z., SILVA, A.C.R. (1987) Ausência de mutagênese induzida pelo esteviosídeo da Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni. Ciência e Cultura 39(4): 417-418.

FUEHR, J., KACZMARZIK, J., KRUTTGEN, C.D. (1955) Eine Einfache colorimetrische methode sur inulin bestimmung fuer Nieren-clearance Untersuchungen bei Stoffwechs elgesendun un Diabetiken. Klin. Wochenschur 33: 729-730.

McGIFF, J.C., ITSKOVITZ, H.D., TERRAGNO, N.A. (1975) The actions of bradykinin and eledoisin in the canine isolated kidney: relationships to prostaglandins. Clin. Sci. Mol. Med. 49(2): 125-131.

GILMORE, J.P., CORNISH, K.G., ROGERS, S.D., JOYNER, W.L. (1980) Direct evidence for myogenic autoregulation of the renal microcirculation in the hamster. Circ. Res. 47(2): 226-230.

GOOD, D.W, VELAZQUEZ, H., WRIGHT, F.S. (1984) Luminal influences on potassium secretion: low sodium concentration. Am. J. Physiol. 246(5 Pt2): F609-F619.

GOOD, D.W., WRIGHT, F.S. (1979) Luminal influences on potassium secretion: sodium concentration and fluid flow rate. Am. J. Physiol. 236(2): F192-F205.

GOTTSCHALK, C.M., MYLLE, M. (1957) Micropuncture study of pressures in proximal and distal tubules and peritubular capillaries in the rat kidney during osmotic diuresis. Am. J. Physiol. 189: 323-328.

GRANGER, J.P., HALL, J.E. (1985) Acute and chronic actions of bradykinin on renal function and arterial pressure. Am. J. Physiol. 248(1 Pt2): F87-F92.

HAAS, J.A., HAMMOND, T.G., GRANGER, J.P., BLAINE, E.H., KNOX, F.G. (1984) Mechanism of natriuresis during intrarenal infusion of prostaglandins. Am. J. Physiol. 247(3 Pt2): F475-F479.

HOLZGREVE, H., SCHRIER, R.W. (1975) Variation of proximal tubular reabsorptive capacity by volume expansion and aortic constriction during constancy of peritubular capillary protein concentration in rat kidney. Pfluegers Arch. 356: 73-86.

HUMBOLDT, G., BOECKH, E.M.A. (1978) Steviosídeo: efeitos cardio-circulatórios em ratos. Ciência e Cultura 32(Suppl): 206-207.

ICHIKAWA, I., BRENNER, B.M. (1979) Mechanism of inhibition of proximal tubule fluid reabsorption after exposure of rat kidney to the physical effects of expansion of extracellular fluid volume. J. Clin. Invest. 64: 1446-1474.

IINO, Y., IMAI, M. (1978) Effects of prostaglandins on Na transport in isolated collecting tubules. Pfluegers Arch. 373(2): 125-132.

ISHII, E.L., SCHWAB, A.J., BRACHT, A. (1987) Inhibition of monosaccharide transport in the intact rat liver by stevioside. Biochem. Pharmac. 36(9): 1417-1433.

KAUKER, M.L. (1977) Prostaglandin E₂ effect from the luminal side on renal tubular Na^+ efflux: tracer microinjection studies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 154(2): 274-277.

KEMMELMEIER, F.S., YAMAMOTO, N.S., ALVAREZ, M., BRACHT, A. (1983) Physiologic effects of Stevia rebaudiana natural products: effect on glycolysis of erythroid cells. Braz. J. Med. Biol. Res. 16(5-6): 521.

KERR, W.E., MELLO, M.L.S., BONADIO, E. (1983) Testes de ação mutagênica no esteviosídeo da Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni. Rev. Bras. de Genética 6(1): 173-176.

KHURI, R.N., WIEDERHOLT, M., STRIEDER, N., GIEBISCH, G. (1975) Effects of flow rate and potassium intake on distal

tubular potassium transfer. Am. J. Physiol. 228(4): 1249-1261.

KINGHORN, A.D., SOEJARTO, D.D. (1985) Current status of stevioside as a sweetening agent for human use. Economic and Medical Plant Research 1:1.

KIRSCHBAUM, M.A., WHITE, N., STEIN, J.H., FERRIS, T.F. (1974) Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis. Am. J. Physiol. 227: 801-805.

KNOX, F.G., HAAS, J.A. (1982) Factors influencing renal sodium reabsorption in volume expansion. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 92: 75-113.

KNOX, F.G., MERTZ, J.I., BURNETT Jr, J.C., HARAMATI, A. (1983) Role of hydrostatic and osmotic pressures in renal sodium reabsorption. Circ. Res. 52(5): 491-500.

KOBAYASHI, M., HORIKAWA, S., DEGRANDI, I.H., UENO, J., MISUHASHI, H. (1977) Dulcosides A and B, new diterpene glycosides from Stevia rebaudiana. Phytochemistry (OXF) 16: 1405-1408.

KOBERT, R. (1915) Concerning two sweet-tasting drugs. Am. J. Pharm. 87: 555-559.

KOHDA, H., KASAI, R., YAMASAKI, K., MURAKAMI, K., TANAKA, O.
(1976) New sweet diterpene glycosides from Stevia rebaudiana. Phytochemistry (OXF) 15: 981-983.

LAMEIRE, N., RINGOIR, S., LEUSEN, I. (1980_a) The effect of prostaglandin synthesis inhibitors on sodium excretion in the awake rat during acute water and isotonic Ringer loading. Arch. Int. Pharmacodyn. 244(1): 141-156.

LAMEIRE, N., VANHOLDER, R., RINGOIR, S., LEUSEN, I. (1980_b) Role of medullary hemodynamics in the natriuresis of drug-induced renal vasodilation on the rat. Circ. Res. 47: 839-844.

LEWY, J.E., WINDHAGER, E.E. (1968) Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. Am. J. Physiol. 214: 943-954.

LIFSCHITZ, M.D. (1981) Prostaglandins and renal blood flow: In vivo studies. Kidney Int. 19(6): 781-785.

Mac LAUGHIN, M. (1979) Efeito do verapamil em diferentes parâmetros da função renal. Dissertação de tese de mestrado. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo.

MALNIC, G., KLOSE, R.M., GIEBISCH, G. (1964) Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. Am. J. Physiol. 206: 674-686.

MALNIC, G., KLOSE, R.M., GIEBISCH, G. (1966) Microperfusion study of distal tubular potassium and sodium transfer in rat kidney. Am. J. Physiol. 211: 548-559.

MARTINO, J.A., EARLEY, L.E. (1967) Demonstration of a role of physical factors as determinants of the natriuretic response to volume expansion. J. Clin. Invest. 46(12): 1963-1978.

MEDON, P.J., PEZZUTO, J.M., HOVANEC-BROW, J.M., NANAYAKKARA, N.P.D., SOEJARTO, D.D., KAMATH, S.K., KINGHORN, A.D. (1982) Safety assessment of some Stevia rebaudiana sweet principles. Fed. Proc. 41(5): 15-23.

MELIS, M.S., MACIEL, R.E. (1986) Participação das prostaglandinas no mecanismo de ação renal do verapamil. Ciência e Cultura 38(1): 154-159.

MIGUEL, O. (1966) Un nuevo hipoglicemiante oral. Rev. Med. Paraguaya 7: 200.

MOORE, L.C. (1984) Tubuloglomerular feedback control and SNGFR autoregulation in the rat. Am. J. Physiol 247(2 Pt2): F267-F276.

MOSETTIG, E., BERLINGER, V., DOLDER, F., LICHTI, H., QUITT, P., WATER, J.A. (1963) The absolute configuration of steviol and isoesteviol. J. Am. Chem. Soc. 85(15): 2305-2309.

MUELLER-SUUR, R., GUTSCHE, H.V., SCHUREK, H.J. (1975) Acute and reversible inhibition of tubuloglomerular feedback mediated afferent vasoconstriction by a Ca^{++} antagonist. Clin. Nephrol. 4: 78.

NAKAYAMA, K., KASAHARA, D., YAMAMOTO, F. (1986) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of stevioside in rats. J. Food. Hyg. Soc. JPN 27(1): 1-8.

OFSTAD, J., IVERSEN, B.M., MORKRID, L., SEKSE, I. (1987) Autoregulation of renal blood flow (RBF) with and without participation of afferent arterioles. Acta Physiol. Scand. 130(1): 25-32.

OKAY, Y., RUIZ Jr., G., MARCONDES, M. (1984) Effects of vasoactive drugs on the natriuresis of nephrotic rats. Braz. J. Med. Biol. Res. 17(1): 93-99.

OLIVEIRA-FILHO, R.M., VALLE, L.B.S., MINETTI, C.A.S.A., UEHARA, D.A. (1986) Avaliação dos efeitos do extrato bruto de Stevia rebaudiana na esfera endócrina: estudo em ratos. III Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p.35.1-35.2.

PAWLOWSKA, D., HAAS, J.A., GRANGER, J.P., ROMERO, J.C., KNOX, F.G. (1988) Prostaglandin blockade blunts the natriuresis of elevated renal interstitial hydrostatic pressure. Am. J. Physiol. 254(4 Pt 2): F507-F511.

PEZZUTO, J.M., COMPADRE, C.M., SWANSON, S.M., NANAYAKKARA, N.P.D., KINGHORN, A.D. (1985) Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. Proc. Natl. Acad. Sci. 82(8): 2478-2482.

PEZZUTO, J.M., NANAYAKKARA, N.P.D., COMPADRE, C.M., SWANSON, S.M., KINGHORN, A.D., GUENTHNER, T.M., SPARNINS, V.L., LAM, L.K.T. (1986) Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-ent.kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice. Mut. Res. 169(3): 93-103.

PIRIE, S.C., POTTS, D.J. (1983) The effect of peritubular protein upon fluid reabsorption in rabbit proximal convoluted tubules perfused in vitro. J. Physiol. 337: 429-440.

PLANAS, G.M., KUC, J. (1968) Contraceptive properties of Stevia rebaudiana. Science 162: 1007.

POMARET, M., LAVIEILLE, R. (1931) Le principe à saveur sucrée du kaá-hê-é (Stevia rebaudiana Bertoni). IV. Quelques propriétés physiologiques du stevioside. Bull. Soc. Chim. Biol. 13: 1248-1252.

RASENACK, D. (1908) Über die susstoffe des Eupatorium rebaudianum und des sussholzes. Arb. Kaiserl. Gesundh 28: 420-443.

REBAUDI, D. (1900) Nota sobre el Caá-éhé. Rev. Quim. Farm. 2, 3, 4.

REINECK, H.J., OSGOOD, R.W., FERRIS, T.F., STEIN, J.H. (1975) Potassium transport in the distal tubule and collecting duct of the rat. Am. J. Physiol. 229(5): 1403-1409.

ROBERTSON, C.R., DEEN, W.M., TROY, J.L., BRENNER, B.M. (1972) Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. III. Hemodynamics and autoregulation. Am. J. Physiol. 223(5): 1191-1200.

ROMAN, R. J., KAUKER, M. L. (1978) Renal effect of prostaglandin synthetase inhibition in rats: micropuncture studies. Am. J. Physiol. 235(2): F111-F118.

SAGAKUCHI, M., KAN, T. (1982) As pesquisas japonesas com Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni e o esteviosídeo. Ciência e Cultura 34(2): 235-248.

SAKAMOTO, I., YAMASAKI, K., TANAKA, O. (1977) Application of ^{13}C NMR spectroscopy to chemistry of natural glycosides: rebaudioide-C, a new sweet diterpene glucoside of Stevia rebaudiana. Chem. Pharm. Bull. 25(14): 844-846.

SAKAMOTO, I., YAMASAKI, K., TANAKA, O. (1977_b) Application of ^{13}C NMR spectroscopy to chemistry of plant glycosides: rebaudioside-D and -E, new sweet diterpene glycosides of Stevia rebaudiana Bertoni. Chem. Pharm. Bull. 25(12): 3437-3439.

SCHLONDORFF, D., ARDAILLLOU, R. (1986) Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. Kidney Int. 29(1): 108-119.

Von SCHMELING, G.A., CARVALHO, F.V., ESPINOSA, A.D. (1977) Stevia rebaudiana Bertoni: avaliação do efeito hipoglicemiante em coelhos aloxanizados. Ciência e Cultura 29(5): 599-601.

SCHOR, N., ICHIKAWA, I., BRENNER, B.M. (1981) Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. Kidney Int. 20(4): 442-451.

SILVA, A.R., SALDANHA, C.M., BOELTER, R., CHAGAS, A.M. (1986) Fertilidade de ratas: extrato aquoso de Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni e esteviosídeo. III Seminário Brasileiro sobre Stevia rebaudiana Bertoni. ITAL - Campinas. p.34.1.

SMITH, H.W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B., GRABER, M. (1945) The renal clearances of substituted

hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest. 24: 388-404.

SOLEZ, K., FOX, J.A., MILLER, M., HEPTINSTALL, R.H. (1974) Effects of indomethacin on renal inner medullary plasma flow. Prostaglandins 7: 91-98.

STEIN, J.H., REINECK, J.H., OSGOOD, R.W., FERRIS, T.F. (1971) Effect of acetylcholine on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. Am. J. Physiol. 220(1): 227-232.

STOKES, J.B., KOKKO, J.P. (1977) Inhibition of sodium transport by prostaglandin E2 across the isolated perfused rabbit collecting tubule. J. Clin. Invest. 59: 1099-1104.

THOMAS, C.E., BELL, P.D., NAVAR, L.G. (1982) Influence of bradykinin and papaverine on renal and glomerular hemodynamics in dogs. Renal Physiol. 5: 197-205.

THOMAS, C.E., OTT, C.E., BELL, P.D., KNOX, F.G., NAVAR, L.G. (1983) Glomerular filtration dynamics during renal vasodilation with acetylcholine in the dog. Am. J. Physiol. 244(6): F606-F611.

TOST, H., KOVER, G., SZEMERIDE, K. (1982) Study of the indomethacin and bradykinin antagonism in anesthetized dogs. Acta Physiol. Acad. Sci. Hungarica 59(2): 131-139.

De WARDENER, H.E. (1978) The control of sodium excretion. Am. J. Physiol. 255(3): F163-F173.

WINGARD, R.E, BROWN Jr., J.P., ENDERLIN, F.E., DALE, J.A., HALE, R.L., SEITZ, C.T. (1980) Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. Experientia 36(5): 519-520.

WRIGHT, F.S. (1982) Flow-dependent transport processes: filtration, absorption, secretion. Am. J. Physiol. 243(1): F1-F11.

WRIGHT, F.S., BRIGGS, J.P. (1979) Feedback control of glomerular blood flow, pressure and filtration rate. Phys. Rev. 59(4): 958-1006.

YAMADA, A., OHGAKI, S., NODA, T., SHIMIZU, M. (1985) Chronic toxicity study of dietary Stevia extracts in F-344 rats. J. Food Hyg. Soc. JPN 26(2): 169-183.

YAMAMOTO, N.S., KELMER BRACHT, A.M., ISHII, E.L., KEMMELMEIER, F.S., ALVAREZ, M., BRACHT, A. (1985) Effect of steviol and its structural analogues on glycose production and oxygen uptake in rat renal tubules. Experientia 41(1):55-57.

YOSHIDA, M., UEDA, S., SOEJIMA, H., TSURUTA, K., IKEGAMI, K. (1986) Effects of prostaglandin E_2 and I_2 on renal cortical and medullary blood flow in rabbits. Arch. Int. Pharmacodyn. 282 (1): 108-117.

YUN, J.C.H., GILL Jr., J.R., HO, S., KELLY, G.D., KEISER, H.R. (1984) Prostaglandin E_2 but not $F_{2\alpha}$ restores the natriuretic response to acetylcholine in indomethacin-treated dogs. Am. J. Physiol. 247 (1 Pt 2): F185-F191.

A P E N D I C E

(TABELA DE DADOS INDIVIDUAIS)

TABELA 1

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de inulina.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}
1	0,113	164	11324	0,085	185	9327	0,079	179	9373
2	0,087	159	12143	0,087	199	11711	0,084	184	8949
3	0,079	148	13728	0,093	183	10343	0,089	165	10273
4	0,099	193	10843	0,094	174	12524	0,084	159	11743
5	0,092	174	11724	0,089	143	11730	0,095	158	11726
6	0,092	137	10541	0,092	187	14740	0,098	173	14140
7	0,090	198	13284	0,099	171	10924	0,083	180	10324

TABELA 2

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o ritmo de filtração glomerular e o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

rato	C		E1		E2	
	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%
1	7,80	1,45	4,29	1,98	4,14	1,91
2	6,64	1,31	5,83	1,70	4,09	2,05
3	7,33	1,08	5,26	1,77	5,54	1,61
4	5,56	1,78	6,77	1,39	6,20	1,35
5	6,20	1,48	7,30	1,22	7,05	1,35
6	7,08	1,30	7,25	1,27	8,01	1,22
7	6,04	1,49	6,32	1,57	4,76	1,74

TABELA 3

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de PAH.

rato	C			E1			E2		
	V	PPAH	UPAH	V	PPAH	UPAH	V	PPAH	UPAH
1	0,113	84	10743	0,085	98	13371	0,079	103	9143
2	0,087	73	10984	0,099	97	12743	0,084	121	9287
3	0,079	82	9326	0,093	89	10924	0,089	98	12373
4	0,099	98	11128	0,094	100	8121	0,084	104	12373
5	0,092	69	9140	0,089	87	13144	0,095	87	11121
6	0,092	54	10347	0,092	74	13373	0,098	89	14347
7	0,090	73	10199	0,099	91	14121	0,083	93	10384

TABELA 4

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

rato	C		E1		E2	
	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF
1	14,45	0,54	11,60	0,37	7,01	0,59
2	13,09	0,51	13,01	0,45	6,45	0,63
3	8,98	0,82	11,41	0,46	11,24	0,49
4	11,24	0,49	7,63	0,89	9,99	0,62
5	12,19	0,51	13,45	0,54	12,14	0,58
6	17,63	0,40	16,63	0,44	15,80	0,51
7	12,57	0,48	15,36	0,41	9,27	0,51

TABELA 5

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média.

	C	E1	E2
rato	PA _m	PA _m	PA _m
1	135	130	125
2	135	135	130
3	130	130	120
4	120	115	115
5	125	125	125
6	130	115	115
7	130	120	115

TABELA 6

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de sódio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}
1	0,113	140	85	0,085	149	75	0,079	125	37
2	0,087	149	44	0,099	147	75	0,084	139	39
3	0,079	146	63	0,093	143	82	0,089	139	68
4	0,099	142	63	0,094	132	69	0,084	137	67
5	0,092	142	62	0,089	129	64	0,095	-	54
6	0,092	149	71	0,092	153	73	0,098	146	71
7	0,090	143	42	0,099	150	66	0,083	140	82

TABELA 7

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de sódio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}
1	0,88	0,069	1,00	0,043	0,56	0,023
2	0,39	0,026	0,87	0,051	0,58	0,024
3	0,47	0,034	1,01	0,053	0,79	0,044
4	0,79	0,044	0,73	0,049	0,66	0,041
5	0,65	0,040	0,61	0,044	-	-
6	0,62	0,044	0,61	0,044	0,60	0,048
7	0,44	0,026	0,69	0,044	1,02	0,049

TABELA 8

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de potássio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}
1	0,113	3,49	59,0	0,085	3,41	65,4	0,079	3,08	81,2
2	0,087	3,33	63,3	0,099	3,03	73,2	0,084	2,93	79,8
3	0,079	3,53	48,2	0,093	3,21	66,4	0,089	2,84	77,4
4	0,099	3,83	65,6	0,094	3,30	70,1	0,084	3,21	85,3
5	0,092	3,41	71,0	0,089	3,19	-	0,095	3,05	80,2
6	0,092	3,30	69,8	0,092	3,24	75,4	0,098	2,94	84,9
7	0,090	3,20	44,3	0,099	3,12	54,3	0,083	3,00	67,3

TABELA 9

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 4 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de potássio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}
1	24,50	1,91	38,00	1,63	50,27	2,08
2	24,92	1,65	41,05	2,39	55,93	2,29
3	14,73	1,08	36,61	1,92	43,80	2,43
4	30,48	1,70	29,50	2,00	36,03	2,23
5	30,89	1,92	-	-	35,44	2,50
6	27,48	1,95	29,54	2,14	35,33	2,83
7	20,64	1,25	27,28	1,72	39,15	1,86

TABELA 10

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de inulina.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}
1	0,094	184	14525	0,134	204	9228	0,098	179	11843
2	0,073	179	14343	0,120	209	9524	0,085	178	11328
3	0,087	162	12243	0,198	213	10358	0,088	179	14447
4	0,092	205	12245	0,099	198	8321	0,089	186	12373
5	0,087	203	12250	0,132	198	10124	0,092	194	13724
6	0,099	188	13655	0,175	203	10321	0,079	198	12563
7	0,098	174	11845	0,133	205	8124	0,077	186	12324
8	0,093	199	11383	0,133	210	9351	0,081	179	14839

TABELA 11

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o ritmo de filtração glomerular e o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

rato	C		E1		E2	
	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%
1	7,42	1,27	6,06	2,21	6,48	1,51
2	5,85	1,25	5,47	2,19	5,41	1,57
3	6,57	1,32	9,63	2,06	7,10	1,24
4	5,50	1,67	4,16	2,38	5,92	1,50
5	5,25	1,66	6,75	1,96	6,51	1,41
6	7,19	1,38	8,90	1,97	5,01	1,58
7	6,67	1,47	5,27	2,52	5,10	1,51
8	5,32	1,75	5,92	2,25	6,71	1,21

TABELA 12

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de PAH.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}
1	0,094	61	13120	0,134	83	12155	0,098	77	13625
2	0,073	68	12380	0,120	79	11535	0,085	78	14649
3	0,087	67	11510	0,198	85	9974	0,088	85	10921
4	0,092	75	13410	0,099	85	12050	0,089	85	17647
5	0,087	69	9540	0,132	64	9040	0,092	94	15728
6	0,099	58	8354	0,175	68	7980	0,079	74	16144
7	0,098	73	10983	0,133	66,8	9545	0,077	70	12294
8	0,093	57	11545	0,133	64,8	10324	0,081	68	13121

TABELA 13

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

rato	C		E1		E2	
	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF
1	20,22	0,37	19,58	0,31	17,34	0,37
2	13,29	0,44	17,52	0,31	15,96	0,34
3	14,95	0,44	23,23	0,41	11,31	0,63
4	16,45	0,33	14,03	0,30	18,48	0,32
5	12,03	0,44	18,65	0,36	15,39	0,42
6	14,26	0,50	20,54	0,43	17,23	0,29
7	14,74	0,45	19,00	0,28	13,52	0,38
8	18,84	0,28	21,19	0,28	15,63	0,43

TABELA 14

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média.

	C	E1	E2
rato	PA _m	PA _m	PA _m
1	135	135	125
2	135	125	125
3	130	125	125
4	135	130	120
5	130	120	120
6	125	125	120
7	125	130	115
8	130	100	100

TABELA 15

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de sódio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}
1	0,094	149	63	0,134	137	76	0,098	138	82
2	0,073	146	72	0,120	144	59	0,085	137	70
3	0,087	147	59	0,198	143	82	0,088	139	54
4	0,092	149	62	0,099	144	84	0,089	139	80
5	0,087	143	63	0,132	148	57	0,092	143	82
6	0,099	140	69	0,175	144	49	0,079	142	53
7	0,098	149	34	0,133	142	84	0,077	140	39
8	0,093	144	43	0,133	143	85	0,081	141	81

TABELA 16

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de sódio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}
1	0,54	0,040	1,23	0,074	0,90	0,058
2	0,62	0,036	0,90	0,049	0,80	0,043
3	0,53	0,035	1,18	0,114	0,48	0,034
4	0,70	0,038	1,39	0,058	0,87	0,051
5	0,73	0,038	0,75	0,051	0,81	0,053
6	0,68	0,049	0,67	0,060	0,59	0,029
7	0,34	0,022	1,49	0,079	0,42	0,021
8	0,52	0,028	1,34	0,079	0,69	0,047

TABELA 17

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de potássio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}
1	0,094	3,60	68,0	0,134	3,54	83,2	0,098	3,28	83,0
2	0,073	3,64	68,4	0,120	3,33	71,4	0,085	3,19	85,4
3	0,087	3,59	69,1	0,198	3,63	74,1	0,088	3,25	89,2
4	0,092	3,68	74,8	0,099	3,25	79,2	0,089	3,33	73,1
5	0,087	3,51	61,0	0,132	3,54	68,3	0,092	3,08	79,3
6	0,099	3,70	63,2	0,175	3,58	63,8	0,079	3,10	84,4
7	0,098	3,49	69,4	0,133	3,41	84,2	0,077	3,24	82,1
8	0,093	3,62	69,2	0,133	3,41	75,0	0,081	3,20	80,3

TABELA 18

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 8 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de potássio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}
1	23,92	1,78	51,98	3,15	38,26	2,48
2	23,44	1,37	47,04	2,57	42,06	2,28
3	25,48	1,67	41,96	4,04	34,01	2,42
4	33,99	1,87	57,99	2,41	33,03	1,95
5	28,81	1,51	37,74	2,55	36,41	2,37
6	23,53	1,69	35,06	3,12	42,95	2,15
7	29,21	1,95	62,33	3,28	38,26	1,95
8	33,44	1,78	49,43	2,93	30,27	2,03

TABELA 19

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de inulina.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}
1	0,090	209	11983	0,137	184	8122	0,132	220	7144
2	0,085	205	14384	0,152	269	7343	0,143	218	8333
3	0,082	183	12333	0,121	154	10321	0,131	167	9144
4	0,087	294	9529	0,143	192	6849	0,078	300	10121
5	0,078	187	8358	0,148	298	10124	0,093	170	8248
6	0,121	149	15273	0,123	189	6131	0,183	249	8547
7	0,099	270	10972	0,183	208	8321	0,135	251	10321
8	0,093	174	11543	0,197	211	8121	0,094	180	10114

TABELA 20

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o ritmo de filtração glomerular e o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

rato	C		E1		E2	
	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%
1	5,16	1,74	6,05	2,26	4,29	3,08
2	5,96	1,43	4,15	3,66	5,47	2,61
3	5,53	1,48	8,11	1,49	7,17	1,83
4	2,82	3,09	5,10	2,80	2,63	2,97
5	3,49	2,23	5,03	2,94	4,51	2,06
6	12,40	0,98	3,99	3,08	6,28	2,91
7	4,02	2,46	7,32	2,50	5,55	2,43
8	6,17	1,51	7,58	2,60	5,28	1,78

TABELA 21

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de PAH.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}
1	0,090	78	12944	0,137	79,8	14789	0,132	95,7	15769
2	0,085	84	13333	0,152	68,3	13879	0,143	83,2	14658
3	0,082	65	17784	0,121	84,2	18153	0,131	74,8	9521
4	0,087	73	10985	0,143	73,1	12394	0,078	61,6	10378
5	0,078	82	18535	0,148	91,5	9725	0,093	53,2	20343
6	0,121	91	10937	0,123	54,2	15671	0,183	85,3	17251
7	0,099	104	9333	0,183	77,5	13125	0,135	74,3	18398
8	0,093	64	12382	0,197	81,4	15445	0,094	84,9	14934

TABELA 22

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

rato	C		E1		E2	
	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF
1	14,94	0,35	25,39	0,24	21,75	0,20
2	13,49	0,44	30,89	0,13	25,19	0,22
3	22,44	0,25	26,09	0,31	16,67	0,43
4	13,09	0,22	24,25	0,21	13,14	0,20
5	17,63	0,20	15,73	0,32	35,56	0,13
6	14,54	0,85	35,56	0,11	37,01	0,17
7	8,88	0,45	30,99	0,24	33,43	0,17
8	17,99	0,34	37,38	0,20	16,53	0,32

TABELA 23

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média.

	C	E1	E2
rato	PA _m	PA _m	PA _m
1!	108	110	84
2!	108	72	63
3!	108	95	85
4!	148	83	46
5!	120	100	93
6!	100	95	86

TABELA 24

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de sódio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}
1	0,090	147	57	0,137	143	85,4	0,132	137	87,6
2	0,085	148	63	0,152	141	58,2	0,143	143	94,8
3	0,082	137	64	0,121	142	70,6	0,131	142	97,3
4	0,087	153	33	0,143	140	68,7	0,078	142	105,1
5	0,078	149	84	0,148	139	84,3	0,093	139	29,7
6	0,121	143	32	0,123	138	99,8	0,183	138	99,5
7	0,099	144	43	0,183	144	80,4	0,135	145	44,3
8	0,093	143	69	0,197	139	97,3	0,094	133	80,8

TABELA 25

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de sódio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}
1	0,68	0,035	1,35	0,082	1,97	0,084
2	0,61	0,036	1,51	0,063	1,73	0,095
3	0,69	0,038	0,74	0,060	1,25	0,090
4	0,67	0,019	1,38	0,070	2,20	0,058
5	1,26	0,044	1,78	0,090	0,44	0,020
6	0,22	0,027	2,23	0,089	2,10	0,132
7	0,74	0,030	1,40	0,102	0,74	0,041
8	0,73	0,045	1,82	0,138	1,08	0,057

TABELA 26

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de potássio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}
1	0,090	3,48	85,3	0,137	3,33	95,4	0,132	3,33	60,4
2	0,085	3,61	42,4	0,152	3,01	88,3	0,143	3,00	87,2
3	0,082	3,73	72,3	0,121	3,29	79,2	0,131	2,82	98,7
4	0,087	3,49	55,1	0,143	3,44	88,5	0,078	3,29	88,4
5	0,078	3,85	68,4	0,148	3,00	97,4	0,093	3,48	85,1
6	0,121	3,84	44,9	0,123	3,53	88,9	0,183	3,43	73,9
7	0,099	3,71	71,5	0,183	3,21	73,4	0,135	3,24	74,8
8	0,093	3,82	52,4	0,197	3,01	68,6	0,094	3,21	94,3

TABELA 27

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 12 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de potássio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}
1	42,76	2,21	64,86	3,92	55,77	2,39
2	16,73	1,00	107,45	4,46	75,99	4,16
3	28,74	1,59	35,91	2,91	63,95	4,59
4	48,68	1,37	72,18	3,68	79,77	2,10
5	39,73	1,39	95,56	4,81	50,41	2,27
6	11,40	1,41	77,63	3,10	62,77	3,94
7	47,48	1,91	57,15	4,18	56,17	3,12
8	20,66	1,28	59,20	4,49	52,27	2,76

TABELA 28

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de inulina.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}	V	P _{in}	U _{in}
1	0,081	169	12329	0,154	189	10384	0,134	234	9129
2	0,070	175	11954	0,132	205	8563	0,121	273	11934
3	0,092	132	13333	0,183	195	7321	0,101	222	12351
4	0,077	129	11521	0,198	234	10154	0,133	210	10473
5	0,098	184	10949	0,134	248	11345	0,143	178	10349
6	0,084	173	13354	0,085	214	8321	0,131	192	9121
7	0,087	191	10927	0,133	243	9465	0,089	199	13124

TABELA 29

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o ritmo de filtração glomerular e o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

rato	C		E1		E2	
	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%
1	5,91	1,37	8,46	1,82	5,23	2,56
2	4,78	1,46	5,51	2,40	5,29	2,29
3	9,29	0,99	6,87	2,66	5,62	1,80
4	6,88	1,12	8,59	2,31	6,63	2,01
5	5,83	1,68	6,13	2,19	8,31	1,72
6	6,48	1,30	3,31	2,57	6,22	2,11
7	4,98	1,75	5,18	2,57	5,87	1,52

TABELA 30

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de PAH.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}	V	P _{PAH}	U _{PAH}
1	0,081	98	14927	0,154	88	18973	0,134	98	17625
2	0,070	79	12372	0,132	33	9625	0,121	86	13744
3	0,092	45	11527	0,183	98	19649	0,101	72	17621
4	0,077	73	9853	0,198	49	10124	0,133	47	12343
5	0,098	84	10521	0,134	66	16549	0,143	88	16544
6	0,084	33	14398	0,085	87	20649	0,131	39	11121
7	0,087	97	11543	0,133	74	17184	0,089	105	19649

TABELA 31

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

rato	C		E1		E2	
	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF
1	12,34	0,48	33,20	0,25	24,10	0,22
2	10,96	0,44	38,50	0,14	19,34	0,27
3	23,57	0,39	36,69	0,19	24,72	0,23
4	10,39	0,66	40,91	0,21	34,93	0,19
5	12,27	0,48	33,60	0,18	26,88	0,31
6	36,65	0,18	20,17	0,16	37,36	0,17
7	10,35	0,48	30,88	0,17	16,65	0,35

TABELA 32

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre a pressão arterial média.

	C	E1	E2
rato	PA _m	PA _m	PA _m
1	123	93	78
2	123	85	79
3	78	70	60
4	113	87	79
5	108	100	78
6	123	108	49
7	100	87	83

TABELA 33

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de sódio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}	V	P _{Na+}	U _{Na+}
1	0,081	138	63	0,154	139	72	0,134	139	89
2	0,070	137	69	0,132	134	97	0,121	143	74
3	0,092	142	72	0,183	141	127	0,101	145	66
4	0,077	135	54	0,198	148	88	0,133	149	99
5	0,098	141	45	0,134	137	54	0,143	141	127
6	0,084	138	68	0,085	139	97	0,131	139	87
7	0,087	138	58	0,133	142	99	0,089	139	105

TABELA 34

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de sódio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}	EF _{Na+} %	C _{Na+}
1	0,63	0,037	0,94	0,080	1,64	0,086
2	0,74	0,035	1,73	0,096	1,18	0,063
3	0,50	0,047	2,40	0,165	0,82	0,046
4	0,45	0,031	1,37	0,118	1,33	0,088
5	0,54	0,031	0,86	0,053	1,55	0,129
6	0,63	0,041	1,79	0,059	1,32	0,082
7	0,73	0,037	1,79	0,093	1,15	0,067

TABELA 35

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de potássio.

rato	C			E1			E2		
	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}
1	0,081	3,80	77,5	0,154	2,96	88,4	0,134	3,21	64,3
2	0,070	3,74	79,8	0,132	2,91	137,2	0,121	3,44	73,4
3	0,092	3,93	51,3	0,183	3,03	85,4	0,101	3,01	107,2
4	0,077	3,84	63,1	0,198	3,78	99,1	0,133	3,22	99,3
5	0,098	3,63	43,4	0,134	3,41	84,3	0,143	3,33	85,4
6	0,084	3,79	72,8	0,085	3,21	107,2	0,131	3,04	79,2
7	0,087	3,37	55,3	0,133	3,02	99,3	0,089	3,11	85,3

TABELA 36

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo, na dose de 16 mg/kg/h, sobre a excreção fracional e o clearance de potássio.

rato	C		E1		E2	
	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}
1	27,96	1,65	54,35	4,60	51,34	2,68
2	31,26	1,49	112,98	6,22	48,79	2,58
3	12,93	1,20	75,07	5,16	64,01	3,60
4	18,40	1,27	60,43	5,19	61,87	4,10
5	20,09	1,17	54,07	3,31	44,13	3,67
6	24,92	1,61	85,70	2,84	54,89	3,41
7	28,67	1,43	84,46	4,37	41,57	2,44

TABELA 37

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de inulina.

rato	C			E			E+I ₁			E+I ₂		
	V	P _{In}	U _{In}	V	P _{In}	U _{In}	V	P _{In}	U _{In}	V	P _{In}	U _{In}
1!	0,064	174	13543!	0,149	205	8525!	0,119	222	10573!	0,081	179	11300
2!	0,081	185	11654!	0,123	240	7749!	0,120	235	8324!	0,074	185	11372
3!	0,079	169	10373!	0,145	242	9273!	0,144	243	9521!	0,092	182	10721
4!	0,078	173	13643!	0,134	185	12141!	0,131	199	10147!	0,076	137	10543
5!	0,069	127	12671!	0,139	198	11626!	0,091	179	11729!	0,090	149	10982
6!	0,085	149	14133!	0,127	235	10371!	0,131	199	12343!	0,077	185	14383
7!	0,077	161	10927!	0,153	232	9624!	0,118	233	10927!	0,059	149	13724

TABELA 38

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o ritmo de filtração glomerular e o fluxo urinário em porcentagem do ritmo de filtração glomerular.

rato	C		E		E+I ₁		E+I ₂	
	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%	RFG	V/RFG%
1!	4,98	1,29	6,20	2,40	5,67	2,10	5,11	1,59
2!	5,10	1,59	3,97	3,10	4,25	2,82	4,55	1,63
3!	4,85	1,63	5,56	2,61	5,64	2,55	5,42	1,70
4!	6,15	1,27	8,79	1,52	6,68	1,96	5,85	1,30
5!	6,88	1,00	8,16	1,70	5,96	1,53	6,63	1,36
6!	8,06	1,05	5,60	2,27	8,13	1,61	5,99	1,29
7!	5,23	1,47	6,35	2,41	5,53	2,13	5,43	1,09

TABELA 39

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de PAH.

rato	C			E			E+I ₁			E+I ₂		
	V	PPAH	UPAH	V	PPAH	UPAH	V	PPAH	UPAH	V	PPAH	UPAH
1	0,064	67	11573	0,149	75	20537	0,119	69	19743	0,081	90	12113
2	0,081	53	12924	0,123	89	18911	0,120	88	17624	0,074	89	14724
3	0,079	82	14331	0,145	67	14321	0,144	49	11315	0,092	55	12173
4	0,078	75	13125	0,134	55	16543	0,131	56	9321	0,076	71	11641
5	0,069	48	11741	0,139	68	10124	0,091	80	17124	0,090	64	13725
6	0,085	77	14321	0,127	56	16538	0,131	57	18141	0,077	44	9543
7	0,077	99	10927	0,153	87	17774	0,118	73	15521	0,059	73	11371

TABELA 40

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o fluxo plasmático renal e a fração de filtração.

rato	C		E		E+I ₁		E+I ₂	
	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF	FPR	FF
1	11,05	0,45	40,80	0,15	34,05	0,17	10,90	0,47
2	19,75	0,26	26,14	0,15	24,03	0,18	12,24	0,37
3	13,81	0,35	30,99	0,18	33,25	0,17	20,36	0,27
4	13,65	0,45	40,30	0,22	21,80	0,31	12,46	0,47
5	16,88	0,41	20,69	0,39	19,48	0,31	19,30	0,34
6	15,81	0,51	37,51	0,15	41,69	0,20	16,70	0,36
7	8,50	0,62	31,26	0,20	25,09	0,22	9,19	0,59

TABELA 41

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre a pressão arterial média.

	C	E	E+I ₁	E+I ₂
rato	PAm	PAm	PAm	PAm
1	125	105	69	115
2	118	89	72	110
3	122	92	73	102
4	120	87	65	110
5	120	90	70	112
6	119	89	73	110
7	123	85	71	105

TABELA 42

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de sódio.

rato	C			E			E+I ₁			E+I ₂		
	V	P _{Na}	U _{Na}	V	P _{Na}	U _{Na}	V	P _{Na}	U _{Na}	V	P _{Na}	U _{Na}
1!	0,064	139	60	0,149	145	107	0,119	138	97	0,081	137	60
2!	0,081	142	56	0,123	144	94	0,120	147	85	0,074	141	57
3!	0,079	144	74	0,145	146	95	0,144	143	88	0,092	143	63
4!	0,078	138	69	0,134	145	92	0,131	145	92	0,076	140	61
5!	0,069	130	61	0,139	140	101	0,091	146	94	0,090	140	58
6!	0,085	149	63	0,127	138	78	0,131	146	90	0,077	142	59
7!	0,077	131	57	0,153	137	87	0,118	142	96	0,059	147	64

TABELA 43

Efeito da infusão endovenosa de esteviosídeo (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre a excreção fracional de sódio.

rato	C		E		E+I ₁		E+I ₂	
	RF _{Na+} %	C _{Na+}	RF _{Na+} %	C _{Na+}	RF _{Na+} %	C _{Na+}	RF _{Na+} %	C _{Na+}
1!	0,55	0,028	1,77	0,110	1,47	0,084	0,69	0,035
2!	0,63	0,032	2,02	0,080	1,63	0,069	0,66	0,030
3!	0,84	0,041	1,70	0,094	1,57	0,089	0,75	0,041
4!	0,63	0,039	0,97	0,085	1,24	0,083	0,57	0,033
5!	0,47	0,032	1,23	0,100	0,98	0,059	0,56	0,037
6!	0,45	0,036	1,28	0,072	0,99	0,081	0,53	0,032
7!	0,64	0,034	1,53	0,097	1,44	0,080	0,47	0,026

TABELA 44

Efeito da infusão endovenosa de estevioso (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre o fluxo urinário e as concentrações plasmática e urinária de potássio.

rato	C			E			E+I ₁			E+I ₂		
	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}	V	P _{K+}	U _{K+}
1	0,064	3,90	59,4	0,149	3,29	103	0,119	3,11	77	0,081	3,20	88
2	0,081	3,70	53	0,123	3,19	85	0,120	3,19	79	0,074	3,01	104
3	0,079	3,65	75	0,145	3,23	134	0,144	3,04	85	0,092	3,02	104
4	0,078	3,78	68	0,134	3,10	110	0,131	3,18	115	0,076	3,17	127
5	0,069	3,60	47	0,139	3,09	96	0,091	3,19	79	0,090	3,43	99
6	0,085	3,81	79	0,127	3,18	97	0,131	3,33	83	0,077	3,19	98,4
7	0,077	3,69	86	0,153	3,24	109	0,118	3,27	84	0,059	3,37	107,3

TABELA 45

Efeito da infusão endovenosa de estevioso (16 mg/kg/h) mais indometacina (2 mg/kg/h) sobre a excreção fracional e o clearance de potássio.

rato	C		E		E+I ₁		E+I ₂	
	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}	EF _{K+} %	C _{K+}
1	19,57	0,97	75,25	4,67	51,96	2,95	43,61	2,23
2	22,73	1,16	82,62	3,28	69,91	2,97	56,20	2,56
3	33,50	1,62	108,18	6,02	71,37	4,03	58,46	3,17
4	22,80	1,40	54,09	4,75	70,95	4,74	52,05	3,04
5	13,08	0,90	52,92	4,32	37,82	2,25	39,18	2,60
6	21,88	1,76	69,17	3,87	40,16	3,26	39,67	2,38
7	34,30	1,79	81,09	5,15	54,81	3,03	34,56	1,88