

GLENDAMARIS DE BARROS

**UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÃO DE MANITOL A
20% NO TRATAMENTO DE CÃES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL INDUZIDA POR
SULFATO DE GENTAMICINA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária.

**BOTUCATU – SP
2004**

GLENDAMARIS DE BARROS

**UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÃO DE MANITOL A
20% NO TRATAMENTO DE CÃES COM
INSUFICIÊNCIA RENAL INDUZIDA POR
SULFATO DE GENTAMICINA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária, Área de Clínica Veterinária.

Orientador: **Prof. Ass. Dr. Flávio Quaresma Moutinho**

**BOTUCATU – SP
2004**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Barros, Glenda Maris de.

Utilização de solução de manitol à 20% no tratamento de cães com insuficiência renal induzida por sulfato de gentamicina / Glenda Maris de Barros. – 2004.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2004.

Orientador: Flávio Quaresma Moutinho

Assunto CAPES: 50501062

1. Cães – Doenças – Tratamento 2. Nefrotoxicologia – Efeito das drogas – Estudos experimentais

CDD 636.7

Palavras-chave: IRA; Cães; Nefrotoxicidade; Sulfato de Gentamicina; manitol.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha família:

Ao meu irmão, Gustavo Carvalho de Barros, pela sua grande ajuda na elaboração, estrutura da dissertação e conhecimentos de informática.

Ao meu querido marido, Laercio Tartaglia Júnior, que soube compreender com carinho e atenção os vários momentos que não pudemos estar juntos.

Ao meu amado filho, João Theodoro de Barros Tartaglia, que participou na escrita do trabalho, dentro de meu ventre e pessoalmente da defesa de tese, ainda bebê.

A minha avó, Jamenzinha Stengel de Carvalho, que sempre me apoiou em todos os desafios de minha vida.

E, finalmente agradeço aos meus pais, Cristina e Barrinha, que sempre me deram total apoio para enfrentar com sabedoria e coragem todos os desafios da vida.

A Deus, por ter me ajudado em mais uma conquista e, por estar presente em todos os momentos de minha vida !!!

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, Câmpus de Botucatu, por esta oportunidade concedida.

Ao Prof. Ass. Dr. Flávio Quaresma Moutinho, meu orientador, pela amizade inestimável, apoio e incentivo constantes, indispensáveis à esta conquista. Agradeço pelos ensinamentos, pela participação sempre ativa neste trabalho e, principalmente pelo seu exemplo de profissionalismo.

Aos docentes do serviço de Clínica Veterinária da FMVZ – UNESP – Botucatu, Michiko Sakate, Simone Biagio Chiacchio e Sônia V. Franco, pelo auxílio na correção desta dissertação e os projetos.

Aos funcionários da Clínica Veterinária Dr. Barrinha – Avaré – SP, pelo auxílio na colheita do material, bom humor, amizade e carinho com que sempre me tratam. É nos pequenos detalhes que percebemos os verdadeiros amigos.

Ao Professor Adalberto J. Crocci, pela análise estatística dos dados obtidos e orientação dispensadas.

À Dra. Tatiane A. Bueno por disponibilizar o seu Laboratório de Análises Clínicas e Microbiológicas para o processamento e resultados dos exames : bioquímicos, urinálises e hemogramas.

À secretária do Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ-UNESP, Campus de Botucatu, Marlene Dias Camargo, pelo convívio amistoso.

À seção de Pós-Graduação da FMVZ – UNESP – Botucatu e às funcionárias Denise A. Fioravante e Maria, pela atenção e serviços prestados.

Aos funcionários da Biblioteca da UNESP, Campus de Botucatu, pelo auxílio na revisão das referências e confecção da ficha catalográfica.

A todos os amigos da Pós Graduação, por compartilharem tantas coisas ao meu lado, por me incentivarem nos momentos difíceis e pela verdadeira amizade.

A todos os queridos cães que fizeram parte deste trabalho.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho e que involuntariamente foram omitidos.

“Sinceramente, meu muito obrigada”!!!

ÍNDICE

RESUMO	i
SUMMARY.....	ii
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	02
3. OBJETIVOS DO TRABALHO	07
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	08
4.1. LOCAL	08
4.2. ANIMAIS.....	08
4.2.1. SELEÇÃO DOS ANIMAIS	08
4.2.2. EXAME FÍSICO	08
4.2.3 MANEJO DOS ANIMAIS.....	09
4.2.4 PADRONIZAÇÃO DE DOSES E TEMPO.....	09
4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	10
4.3.1 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	10
4.3.2 MOMENTOS DE AVALIAÇÃO	10
4.3.3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL	11
5. COLHEITA DAS AMOSTRAS.....	12
5.1 COLHEITA DE SANGUE	12
5.2 COLHEITA DE URINA	12
6. PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	13
6.1 LOCAL DE PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	13
6.2 EXECUÇÃO DO HEMOGRAMA.....	13
6.3 EXECUÇÃO DOS EXAMES BIOQUÍMICOS.....	13
6.4 EXECUÇÃO DA URINÁLISE	13
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
8. RESULTADOS	15
8.1 AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS NO MOMENTO CONTROLE.....	15
8.2 AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS NOS DEMAIS MOMENTOS.....	15
9. DISCUSSÃO	23
10. CONCLUSÃO	27
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
12. ANEXOS	33

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos nefrotóxicos do uso prolongado da gentamicina e avaliar os efeitos da terapia com manitol em reverter o processo renal estabelecido. Utilizaram-se 20 cães, sem raça definida, adultos, machos e com peso entre 4 e 12 kg, divididos em dois grupos Grupo 1 (G1) e Grupo 2 (G2) com 10 cães cada. Nos cães dos dois grupos foi induzida nefrotoxicidade experimentalmente com gentamicina na dosagem de 10 mg/kg (três vezes a dose padrão). Os animais do G1 foram tratados com fluidoterapia com solução de Ringer, os animais do G2 foram tratados com fluidoterapia com manitol e solução de Ringer simples. Os animais foram avaliados antes e durante todo o experimento, com intervalos de 4 dias, em dez momentos diferentes (M0 a M9), nos quais foram realizadas monitorização de exame físico e testes laboratoriais. Após manifestarem alterações nos exames laboratoriais realizados (uréia e creatinina sanguíneas, densidade urinária e presença ou não de cilindros no sedimento urinário) os cães dos dois grupos foram mantidos em fluidoterapia, todos os dias, até que os resultados laboratoriais indicaram retorno a normalidade. Os resultados obtidos demonstraram que a gentamicina é um antibiótico nefrotóxico, provocando alterações nas variáveis estudadas a partir de 4 dias após o início da sua aplicação, com maior evidência das alterações aos 24 dias após. As alterações encontradas foram aumento da uréia e da creatinina sanguíneas, diminuição da densidade urinária e cilindrúria. O tratamento com fluidoterapia mostrou-se eficaz na redução dos efeitos nefrotóxicos da gentamicina, sendo que a associação, manitol mais Ringer, apresentou resultados superiores àqueles da fluidoterapia com Ringer, uma vez que a reversão dos efeitos nefrotóxicos por essa associação foi mais evidente, mais rápida e mais eficaz.

SUMMARY

In order to test the nephrotoxicity effect of long-term use of gentamicin and to test the effect of the therapy with mannitol to reverting the existing renal process, twenty unspecified-race, adult male dogs had been used, ranging weight from 4 a 12 kg. They had been divided into two groups: Group 1 (G1) and Group 2 (G2) with 10 dogs each. In the two groups nephrotoxicity trials had been conducted with gentamicin with a dosage of 10 mg/kg (three times the average dose). The animals of G1 had been treated with fluid therapy on ringer solution, the animals of G2 had been treated with fluid therapy on ringer solution with mannitol. The trials had been conducted on animals that were monotorized before and after each experiment where clinical and laboratory evaluations had been carried out, with interval of 4 days at tem different moments (M0 to M9). After showing some alterations in the laboratory evaluations (urea, and blood creatinine, urinary density and presence or not of cyllinders in urinary sediment) the dogs from both groups had been held on fluid therapy every day till some improvement had been seen in the laboratory evaluations. The results have shown that gentamicin is a nephrotoxic antibiotic, causing alterations in the studied variants, starting from the day four after the begining of the application of the gentamicin, being evident the alteration 24 days later. The alterations found were the increase of blood urea and creatinine, a decrease in urinary density and cylindruria. The treatment with fluid therapy has been efficiently in reducing the nephrotoxic effects of gentamicin while the association of mannitol with ringer solution have shown better results than those of fluid therapy on ringer solution, once the results on the reversion of these nephrotoxic effects have been more noticeable, faster and more efficient.

1. INTRODUÇÃO

A casuística de animais da espécie canina com insuficiência renal, induzida pelo uso inadequado de antibióticos e por outros fatores, é elevada na Medicina Veterinária. Um trabalho abordando o uso do antibiótico considerado nefrotóxico em cães, pode contribuir na escolha criteriosa deste medicamento pelos veterinários, bem como poderá adicionar conhecimentos aos trabalhos já existentes sobre o assunto, por outro lado, a utilização do manitol como uma alternativa para promover diurese osmótica em cães com alterações renais induzidas por drogas nefrotóxicas, acrescentaria novos conhecimentos na área de Nefrologia Veterinária, uma vez que existem poucas referências bibliográficas sobre o uso deste diurético osmótico como demonstrado neste estudo.

A utilização da fluidoterapia com Ringer e com manitol mais Ringer como tratamento da insuficiência renal aguda, têm como objetivo, obter expansão do volume de fluido extracelular, com conseqüente correção sérica de possíveis distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos e redução da azotemia, bem como, melhorar a hemodinâmica renal, aumentar o fluído tubular e a taxa de filtração glomerular.

O manitol é filtrado livremente nos glomérulos dentro dos túbulos renais, e é um agente osmótico que participa da reabsorção de água e sódio nos túbulos renais proximais e distais, aumentando a circulação sanguínea renal, o volume de fluido extracelular e diminuindo a resistência vascular renal, o qual previne assim a insuficiência renal.

Como demonstrado neste trabalho, que após o tratamento os pacientes tiveram uma estabilização da filtração glomerular.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Na Medicina Veterinária, como na Medicina Humana, as moléstias renais ocorrem de maneira relativamente freqüente, podendo ser decorrentes de causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais (FLAMENBAUM, 1973).

Alterações da diminuição do débito cardíaco são causas pré-renais importantes que levam ao estabelecimento de nefropatia. Quando esta diminuição na perfusão renal se perpetua, a isquemia renal pode causar necrose tubular aguda (FLAMENBAUM, 1973).

As obstruções do trato urinário são causas pós-renais consistentes que podem levar ao estabelecimento da moléstia renal (FLAMENBAUM, 1973).

Dentre as principais causas de nefropatias intrínsecas têm-se as glomerulonefrites, a nefrite intersticial aguda e a necrose tubular aguda, causadas pela ação de substâncias nefrotóxicas (FLAMENBAUM, 1973).

A função renal normal inclui a manutenção do volume de fluido extracelular, da osmolaridade, das concentrações eletrolíticas e do equilíbrio ácido básico, que são condições essenciais para estabilização interna do organismo. Conseqüentemente, a deficiência na função renal, esta associada com a falha na regulação do volume e na composição dos fluídos e dos eletrólitos extracelulares (CHEW, 2000).

A insuficiência renal aguda (IRA) é usualmente causada por alterações isquêmicas ou tóxicas que resultam num declínio abrupto da função renal (GRAUER, 1996), ocorrendo diminuição na excreção de produtos nitrogenados com conseqüente aumento nos níveis de uréia e de creatinina séricas, bem como alterações no equilíbrio ácido-básico (BINNS, 1994).

A IRA é causada por lesões pré-renal, renal ou intrínseca (primária) e pós-renal. Os insultos intrínsecos geralmente apresentam etiologia de origem isquêmica ou tóxica. A causa mais comum de IRA em cães e gatos é a utilização de agentes nefrotóxicos (LANE *et al.*, 1994).

Existem três fases distintas na IRA: iniciação, manutenção e recuperação. Durante a fase de iniciação, a instituição da terapia pode reduzir

o insulto renal e prevenir o desenvolvimento ou impedir a progressão da IRA (GRAUER, 1996). Esta fase é caracterizada por mudanças na composição da urina, incluindo diminuição na excreção de uréia e creatinina e pelo desenvolvimento de azotemia (BINNS, 1994). A fase de manutenção é caracterizada por lesões tubulares e estabilização das injúrias renais (GRAUER, 1996), com redução na concentração urinária e diminuição acentuada no volume urinário, desenvolvendo a oligúria, com volume urinário menor do que 0,5 mL/kg/h (BINNS, 1994). A fase de recuperação da IRA ocorre quando a função renal melhora com subsequente reparo e hipertrofia do néfron (GRAUER, 1996), com resposta de aumento da taxa de filtração glomerular, uma vez que, a função vascular foi recuperada (BINNS, 1994).

O tratamento é mais eficaz quando administrado na fase de iniciação, pois é uma fase em que ainda não houve lesões irreversíveis, facilitando assim a recuperação do paciente (LANE *et al.*, 1994).

As condições clínicas que podem aumentar os fatores de risco na IRA incluem desidratação, anormalidades eletrolíticas, hipotensão sistêmica, idade avançada, doenças renais pré-existentes, febre, doenças hepáticas, envolvimento de múltiplos órgãos, trauma, *diabetes mellitus*, diminuição do débito cardíaco, alterações do pH sanguíneo, hipoalbuminemia, vasculites, sepses, cirurgias ou anestésias prolongadas, administração de contrastes radiográficos e uso de agentes potencialmente nefrotóxicos (GRAUER, 1996).

Os objetivos de proteção contra insultos agudos nos rins, a tempo de prevenir ou interromper os eventos patológicos que resultam da IRA, são a preservação ou restauração da hemodinâmica renal, o aumento de secreção de solutos, minimizando a obstrução intratubular, aumento da recuperação celular e redução da toxicidade de agentes nefrotóxicos (LANE *et al.*, 1994).

Na azotemia renal, em casos de insuficiência renal aguda ou crônica, os sinais clínicos apresentados são os de uremia: letargia, depressão, anorexia, vômitos, diarreia, desidratação e como os sinais mais graves incluem estupor, coma, hemorragia e ulcerações orais ou de trato digestório (LAMEIRE & VANHOLDER, 2001).

O diagnóstico específico é importante para confirmar o prognóstico e iniciar a terapia (CHEW, 2000), uma vez que o uso apropriado de agentes diuréticos, drogas protetoras e a utilização de fluídos e eletrolíticos podem diminuir de maneira significativa a incidência de IRA (BINNS, 1994).

Segundo CHEW (2000), dos cães atendidos com IRA, 72% apresentavam história de exposição recente a toxinas nefrotóxicas; 14% foram submetidos à anestesia pelo menos há duas semanas; e uma pequena porcentagem foi atendida por apresentar doenças cardíacas crônicas ou doenças neoplásicas associadas à febre.

As lesões isquêmicas ou as lesões induzidas por agentes nefrotóxicos afetam principalmente as células epiteliais do túbulo proximal e o ramo ascendente da alça de Henle, causando deficiência na regulação do equilíbrio hídrico e de solutos. Muitos desses insultos tóxicos ao rim são causados por agentes terapêuticos, sendo provável que a nefrotoxicidade e a insuficiência renal induzidas pela gentamicina sejam tão comuns quanto às causadas pelo etilenoglicol. Uma combinação da diminuição de perfusão renal e/ou de agentes terapêuticos nefrotóxicos, em superposição a fatores de riscos pré-existentes e crônicos, é comumente o fator responsável pelo desenvolvimento de IRA (GRAUER & LANE, 1997).

Uma vez que a IRA se estabelece depende freqüentemente de tratamento auxiliar intensivo oneroso e, devido ao seu prognóstico reservado, passa a ter importância a sua prevenção (GRAUER & LANE, 1997).

Após destacar os fatores de riscos da IRA, é importante monitorar os pacientes que recebem aminoglicosídeos, uma vez que a nefrotoxicidade dessas drogas, quando utilizadas por um tempo maior do que cinco a dez dias, causa danos renais numa freqüência muito elevada (FORRESTER *et al.*, 1994).

Os sinais de nefrotoxicidade aparecem após uma média de seis a oito dias, variando de três a onze dias em um estudo realizado por BROWN *et al.*, (1985), em cães com IRA associada a gentamicina.

Os exames laboratoriais, como a urinálise, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) e concentrações séricas de creatinina, são os testes mais utilizados para detectar nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos em pequenos animais. Esses

valores deverão ser obtidos antes do tratamento e monitorados em dias alternados durante a terapia. As mudanças na urinálise (cilindrúria e alterações na densidade) ocorrerão antes da detecção da azotemia (FORRESTER *et al.*, 1994).

Em estudos experimentais com cães em tratamento com a gentamicina, os achados anormais incluíram: redução na densidade urinária específica, proteinúria, cilindrúria, aumento da concentração sérica de creatinina, e da concentração sérica do BUN e glicosúria (BROWN, 1990). Mesmo após a interrupção da gentamicina foram detectados sinais de nefrotoxicidade por vários dias (BROWN *et al.*, 1985).

O monitoramento de pacientes em terapia com aminoglicosídeos pode ajudar a redução da incidência de nefrotoxicidade em pacientes de alto risco ou que recebem a terapia por tempos prolongados (FORRESTER *et al.*, 1994).

A toxicidade da gentamicina está associada com a sua alta afinidade aos fosfolipídeos de membrana, interagindo dessa maneira com a membrana celular renal (HUMES *et al.*, 1984), além de inibir a síntese protéica e sobrecarregar o complexo de Golgi e as mitocôndrias (SUDIN *et al.*, 2001).

O objetivo do tratamento da IRA é a correção da hemodinâmica renal e o aumento do volume de água e solutos, com a reparação e a compensação do néfron. A resposta positiva ao tratamento é indicativa de aumento na taxa de filtração glomerular com redução sérica de creatinina e aumento na produção do volume urinário nos pacientes com oligúria (GRAUER, 1998).

A fluidoterapia parenteral é a via mais importante no tratamento inicial em pacientes urêmicos com sinais clínicos graves e anormalidades laboratoriais e tem por objetivo a expansão de volume do fluido extracelular, correção sérica de distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos e a redução da magnitude da azotemia (CHEW, 2000).

Quando o desenvolvimento da IRA tem por suspeita a utilização de drogas potencialmente nefrotóxicas, devem suspender o uso das mesmas e empregar terapia sintomática para tentar reduzir a absorção da droga, bem como outros tipos de terapia, como a fluidoterapia, com o objetivo de corrigir os distúrbios eletrolíticos, melhorar a hemodinâmica renal, aumentar o volume de fluido tubular, aumentando a taxa de filtração glomerular e conseqüentemente a diurese (EPSTEIN, 1995).

O interesse no manitol como um agente diurético é devido ao seu efeito potente na profilaxia da IRA (LILIEN *et al.*, 1963), protegendo os pacientes de alto risco contra o uso de agentes nefrotóxicos (DORMAN *et al.*, 1990).

O manitol tem sido usado em pacientes com IRA para induzir o aumento do volume intravascular e o fluxo tubular, bem como, na tentativa de evitar obstrução tubular antes da ocorrência de insultos isquêmicos ou tóxicos em potencial. Têm também efeitos vasodilatadores fracos por ação das prostaglandinas ou pela liberação do peptídeo natriurético atrial, podendo ainda melhorar o fluxo sangüíneo renal e a filtração glomerular, quando administrado no início do desenvolvimento da IRA (GRAUER & LANE, 1997).

A proteção celular pode ser reforçada pela capacidade do manitol em “eliminar” os radicais livres, e em evitar o acúmulo de cálcio nas mitocôndrias, contudo, num estudo de IRA induzida pela mioglobínúria, a proteção gerada pelo uso do manitol foi atribuída ao aumento do fluxo urinário, e não a efeitos antioxidantes (GRAUER & LANE, 1997).

A terapia com o manitol deve ser monitorada para prevenir hipovolemia, desidratação e hiperidratação, os quais podem causar edema pulmonar e queda da resistência imunológica. (GELMAN, 1996).

A administração intravenosa do manitol induz: diminuições do hematócrito, da viscosidade sangüínea e da resistência vascular e, aumento do fluxo sangüíneo renal, resultando em aumento do fluxo urinário e aumento do volume de fluído extracelular (LAMPE, 1965).

Experimentalmente, o manitol mostrou efeito protetor contra insuficiência renal aguda em modelos isquêmicos, e em modelos induzidos por agentes nefrotóxicos como o glicerol, cisplatina, metemoglobina e anfotericina B. O manitol é utilizado em humanos para proteger contra IRA durante cirurgias de alto risco, procedimentos com radiocontrastes, com o uso de anfotericina B e cisplatina (LANE *et al.*, 1994).

O prognóstico para pacientes com IRA é correlacionado com a gravidade do comprometimento renal, alterações histológicas existentes e resposta ao tratamento. Os cães e gatos que sobrevivem e apresentam –se na fase de recuperação, com melhora da função renal, apresentam um prognóstico bom e geralmente se recuperam (LANE *et al.*, 1994).

3. OBJETIVOS DO TRABALHO

O presente trabalho teve por objetivos avaliar:

- 1- função renal de cães saudáveis submetidos à indução de insuficiência renal aguda pela administração de sulfato de gentamicina em doses altas;
- 2- avaliar o tempo em que a gentamicina induz a nefrotoxicidade;
- 3- e principalmente, o efeito terapêutico do manitol como tratamento de pacientes com insuficiência renal aguda; analisando-se as possíveis alterações laboratoriais em todos os momentos do trabalho, isto é, período de administração da gentamicina e tratamento com o manitol.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. LOCAL

A pesquisa foi realizada nas dependências da Clínica Veterinária Dr. Barrinha, Rua Nove de Julho, 1032, Avaré – SP.

4.2. ANIMAIS

Foram utilizados 20 cães, provenientes do Canil do Biotério Central da UNESP – Campus Botucatu.

4.2.1. SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados cães sem raça definida, machos, adultos, com peso corporal variando entre 4 e 15 kg.

Os animais foram submetidos a exame físico completo, de acordo com McCURNIN & POFFENBARGER (1991). Foram colhidas amostras de sangue, por punção venosa da jugular, para realização de hemograma completo, dosagens de uréia e creatinina séricas, contagem do número de plaquetas e avaliação do tempo de coagulação e, amostras de urina, por cateterismo vesical, para realização de urinálise.

Não foram utilizados, neste experimento, os animais que apresentaram ao exame físico desnutrição, aumento da temperatura corporal, desidratação grave, membranas mucosas róseo pálidas, alterações cardíacas e pulmonares à auscultação e/ou aos exames laboratoriais alterações relacionadas à anemia, diminuição acentuada do número de plaquetas, aumento de uréia ou creatinina séricas.

4.2.2. EXAME FÍSICO

Realizado de acordo com McCURNIN & POFFENBARGER (1991), avaliando –se:

- frequência cardíaca (valor de referência = 80 – 160 bpm);
- frequência respiratória (valor de referência = 20 – 40 mpm);
- temperatura corporal (valor de referência = 37,8° – 39,7° C)
- coloração das membranas mucosas;

- os linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos, quanto ao tamanho, mobilidade, forma e consistência;

- temperatura retal;

- sensibilidade dolorosa (abdominal);

- o estado de hidratação, considerando-se os seguintes graus de desidratação:

- 5% - perda discreta do turgor da pele;

- 6% - perda do turgor da pele e membranas mucosas ressecadas;

- 6-8% - características anteriores e retração do globo ocular, além disso realizaram-se:

- palpação abdominal;

- auscultação cardio-pulmonar

4.2.3. MANEJO DOS ANIMAIS

Os cães foram internados na Clínica Veterinária Dr Barrinha – Avaré – SP, três ou mais dias antes do início do experimento e mantidos em jaulas individuais de alvenaria, providas de tablado de madeira removível, com acesso livre a solário.

Os animais receberam água e ração comercial¹ seca “ad libitum”.

4.2.4. PADRONIZAÇÃO DE DOSES E TEMPO

A padronização das doses utilizadas, dos dias de indução com a gentamicina e dos dias de tratamento com o manitol foram feitos baseados em um experimento inicial utilizando-se um modelo piloto.

4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

4.3.1. GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram divididos em dois grupos (Grupo I e Grupo II), com 10 animais cada grupo.

Nos dois grupos, a indução da Insuficiência renal aguda (IRA) foi realizada com a utilização do sulfato de gentamicina².

O tratamento dos animais do Grupo I, após a indução experimental da IRA, foi realizado como de rotina com fluidoterapia usando solução de Ringer³.

O tratamento dos animais do Grupo II, após a indução experimental da IRA, foi realizado com o uso do manitol⁴ como diurético osmótico e como de rotina com fluidoterapia usando a solução de Ringer.

4.3.2 MOMENTOS DE AVALIAÇÃO

Os animais foram avaliados antes (momento controle - M0) da primeira aplicação da gentamicina e, posteriormente (momentos – M1 a M9) após a primeira aplicação, com intervalos de 4 dias entre os momentos.

M0= controle

M1= 4 dias

M2= 8 dias

M3= 12 dias

M4= 16 dias

M5= 20 dias

M6= 24 dias

M7= 28 dias

M8= 32 dias

M9= 36 dias

2- Gentaflex® - Pearson Saúde Animal Ltda. – Gentamicina 4g.

3- Ringer Simples – Fresenius – Fr. 500 mL.

4- Manitol 20% - J.P. Fr. 250 mL.

No momento controle foram realizados os seguintes exames: exame físico, hemograma completo, contagem de plaquetas, uréia, creatinina séricas e urinálise. Os exames do momento controle serviram para selecionar os animais aptos ao experimento e para comparação com os demais momentos, após a primeira aplicação da gentamicina.

Nos demais momentos (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8 e M9), foram realizados exame físico todos os dias e os mesmos exames do momento controle a cada 4 dias, exceto o hemograma, que foi realizado, como exame de triagem, para exclusão de animais com alterações que pudessem culminar em complicações para o desenvolvimento do experimento.

4.3.3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

A aplicação de sulfato de gentamicina foi feita pela via subcutânea, a fim de induzir insuficiência renal aguda, utilizando-se a dose de 10mg/kg, com intervalos de 12 horas, até a indução de alterações laboratoriais na urinálise e na uréia e creatinina séricas. Os animais foram tratados, a partir do momento que apresentaram sinais laboratoriais de IRA (Momento 6 (M6)) até apresentarem melhora (Momento 9 (M9)). Os do Grupo I foram tratados apenas com fluidoterapia comum com solução de Ringer na dosagem de 50 mL/Kg de peso vivo, a cada 24 horas (SENIOR, 1997), já os animais do Grupo II, foram tratados com infusão de manitol a 20% na dosagem de 0,5 g/kg intravenoso, ao longo de 20 a 30 minutos e posteriormente fluidoterapia comum com solução de Ringer, a cada 24 horas, na mesma dosagem dos animais do Grupo I.

5- Agulhas 21/8 – BD.

6- Vacutainer® - Becton Dickson.

7- Centrífuga modelo Combate – CELM.

5. COLHEITA DAS AMOSTRAS

5.1 Colheita de sangue:

Foram colhidas amostras de sangue, por punção venosa da jugular, utilizando-se agulhas⁵ 25,0 x 8,0 mm, em um total de 15 mL distribuídos da seguinte maneira:

- 5mL em tubos a vácuo⁶, contendo EDTA (sal dissódico do ácido etilenoaminoacético) a 10%, para realização do hemograma, contagem de plaquetas, determinações da proteína total plasmática e do fibrinogênio;
- 10mL em tubo sem anticoagulante, foram submetidos a centrifugação⁷ na velocidade de 3000 rotações por minutos (rpm), para a obtenção do soro, e realização das dosagens bioquímicas de uréia e creatinina.

5.2 Colheita de urina

As amostras de urina foram colhidas por cateterismo vesical, com sonda uretral⁸ de numeração adequada ao tamanho do animal e seringas⁹ de 10 mL. Antes da introdução da sonda, foi realizada a limpeza do pênis e do prepúcio com líquido de Dakin¹⁰, a fim de evitar a introdução de bactérias pela sondagem do trato urinário inferior.

8- Sonda Uretral – CPL.

9- Seringas 10 mL – BD.

10- Vicpharma Ltda.

6. PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

6.1 Local de Processamento das Amostras

As amostras de sangue e de urina foram processadas no Laboratório Veterinário MICROVET – Análises Clínicas e Microbiologia, situado a Rua Amaral Pacheco, 1555 – Avaré –SP.

6.2 Execução do hemograma e contagem de plaquetas:

- contagem do número total de hemácias e leucócitos em câmara de Neubauer;
- dosagem de hemoglobina pelo método da Cianometahemoglobina;
- volume globular pelo método do Microhematócrito;
- contagem diferencial de leucócitos e avaliação morfológica e quantitativa das plaquetas em esfregaços corados pelo método de Leishman;
- contagem total de plaquetas pelo método do hemocítmetro, utilizando solução de oxalato de amônio a 1% (líquido de Brecher);
- determinação da proteína plasmática, através da Refratometria.

6.3 Execução dos exames bioquímicos

- Uréia¹¹ : (nitrogênio uréico sangüíneo): dosagem feita pelo método enzimático colorimétrico.
- Creatinina¹²: dosagem pelo método colorimétrico por reação cinética com picrato alcalino.

6.4 Execução da urinálise

Foram utilizados 10 mL de urina, sendo 5 mL destinados à centrifugação a 1500 rpm para análise do sedimento, e o restante destinado aos exames físico e químico:

- exame físico: verificação das características macroscópicas (cor, odor, aspecto e volume) e densidade específica;
- exame químico: determinação do pH, albumina, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio e sangue oculto pelo método de fita reagente¹³.
- exame do sedimento: análise citológica do sedimento.

11- Uréia ES – CELM.

12- Creatinina ES – CELM.

13- Combur Test® - Roche.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizada a análise multivariada de perfil (MORRISON, 1990), com objetivo de comparar, em média, o efeito dos momentos de avaliação em cada grupo, bem como comparar os grupos em cada momento, levando em consideração a correlação existente entre momentos. Para a presença de células renais e cilindros na urina, foi utilizada a análise não paramétrica de Freedman para comparação de momentos e Mann-Whitney para comparação de grupos (ZAR, 1996).

8 - RESULTADOS

8.1 AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS NO MOMENTO CONTROLE

No presente estudo, não foram observadas alterações nos parâmetros relacionados ao exame físico dos animais, e não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores dos exames bioquímicos: concentrações séricas de uréia e creatinina, e na urinálise. Isto mostra a homogeneidade dos grupos selecionados aleatoriamente.

8.2. AVALIAÇÃO DOS ANIMAIS NOS DEMAIS MOMENTOS

Os animais do Grupo I e II não apresentaram alterações clínicas durante os primeiros momentos (M0 a M3), embora dois animais do Grupo II tenham apresentados vômitos esporádicos e diminuição do apetite, durante o M4 e 5 (últimos momentos de indução da IRA com a gentamicina), mas apresentaram melhora já no primeiro dia de tratamento (M6).

Nenhum dos animais apresentou hipertermia, oligúria, anúria, diarreia, inapetência e ou outros sinais clínicos.

Os animais dos dois grupos apresentaram aumento dos valores da uréia sangüínea (tabela 1 e figura 1) desde M1. No grupo 1, o aumento foi estatisticamente significativo a partir de M1 e no grupo 2 a partir de M2, apresentando o valor mais alto em M6, com diminuição desses valores a partir de M7 nos dois grupos, com maior evidência no grupo 2. No grupo 1 os valores de M9 eram estatisticamente iguais aos do M2, enquanto que no grupo 2 os valores de M9 eram estatisticamente iguais aos do M1.

O grupo 1 apresentou aumento dos valores da creatinina sangüínea (tabela 2 e figura 2) desde M2 e o grupo 2 desde M1. No grupo 1 esse aumento foi estatisticamente significativo a partir de M4, no grupo 2 a partir de M2. Em ambos os grupos, o valor mais alto foi encontrado em M6, com diminuição desses valores a partir de M7, apresentando-se a diminuição mais evidente no grupo 2. No grupo 1, os valores de M9 eram estatisticamente iguais aos do M5 enquanto que no grupo 2 os valores de M9 eram estatisticamente iguais aos do M1.

Os dois grupos apresentaram diminuição dos valores da densidade urinária (tabela 3 e figura 3) desde M1. Nos dois grupos a diminuição foi estatisticamente significativa a partir de M3, apresentado o valor mais baixo em M6, com aumento desses valores de M6 até M9. No grupo1, o aumento teve início em M8 e no grupo2 o aumento teve inicio em M7, que foi muito mais evidente com a volta mais rápida ao normal. No grupo 1, os valores de M9 eram estatisticamente iguais aos do M4, enquanto que no grupo 2 os valores de M8 eram estatisticamente iguais aos do M0.

As variações dos valores do pH urinário (tabela 4 e figura 4) não foram importantes, com os valores oscilando irregularmente durante todo o experimento.

As células renais (tabela 5 e figura 5) estiveram presentes em todo os momentos estudados. Nos dois grupos, o aumento das células foi estatisticamente significativo a partir de M3. Observou-se um aumento mais evidente no grupo 2 em M3 e M5, aparentemente sem explicação. No grupo 1, os valores em M8 eram estatisticamente iguais aos de M0 e no grupo 2, os valores em M7 eram estatisticamente iguais aos de M0

Os cilindros (tabela 6 e figura 6) foram observados a partir de M2, aumentando seu número de M2 a M6 no grupo 1 e de M2 a M5 no grupo 2. Nos dois grupos, não foram mais encontrados em M9, e esta diminuição no número foi mais evidente no grupo 2. No grupo 1, em M7 e M8, os valores dos cilindros eram iguais aos de M2 e no grupo 2, em M7 e M8 estes valores eram inferiores aos de M2.

Tabela 01 – Representação da média (desvios-padrão) dos valores da concentração de uréia sérica (mg/dL) de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	33,16 (11,757)	42,45 (10,492)	48,59 (6,43)	56,28 (7,674)	70,25 (6,796)	81,62 (7,719)	97,09 (7,112)	92,93 (6,405)	78,04 (6,751)	53,65 (4,858)
Grupo 2	36,32 (8,259)	43,6 (8,067)	49,37 (5,969)	56,57 (7,194)	70,24 (7,317)	83,83 (8,125)	100,19 (4,993)	89,08 (6,52)	70,72 (7,008)	51,04 (5,979)

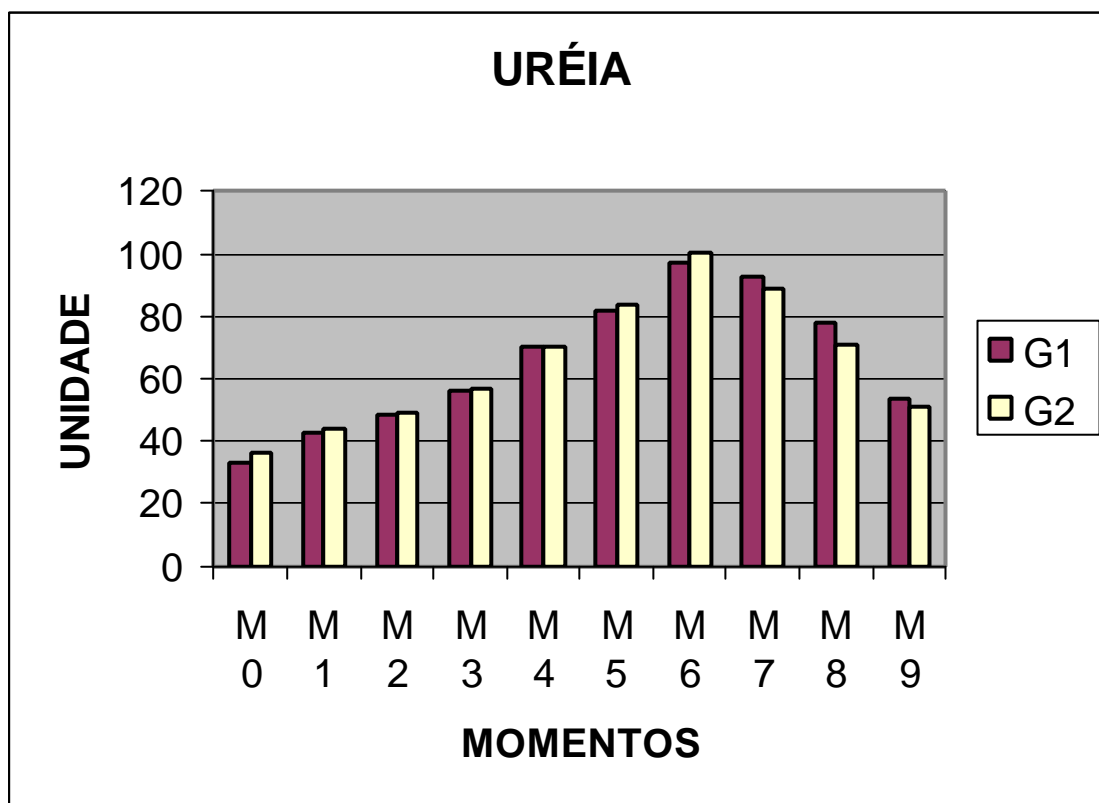


Figura 01 – Representação gráfica da média dos valores de uréia sérica (mg/dL) de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

Tabela 02 – Representação das médias (desvios-padrão) dos valores da concentração de creatinina sérica (mg/dL) de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	1,1 (0,176)	1,1 (0,0943)	1,24 (0,0843)	1,43 (0,206)	2,02 (0,132)	2,56 (0,19)	4,2 (1,042)	4,08 (0,804)	3,44 (0,74)	1,46 (0,347)
Grupo 2	1,12 (0,175)	1,2 (0,115)	1,51 (0,173)	1,82 (0,187)	2,13 (0,189)	2,63 (0,236)	4,16 (0,685)	3,81 (0,536)	1,85 (0,165)	1,04 (0,184)

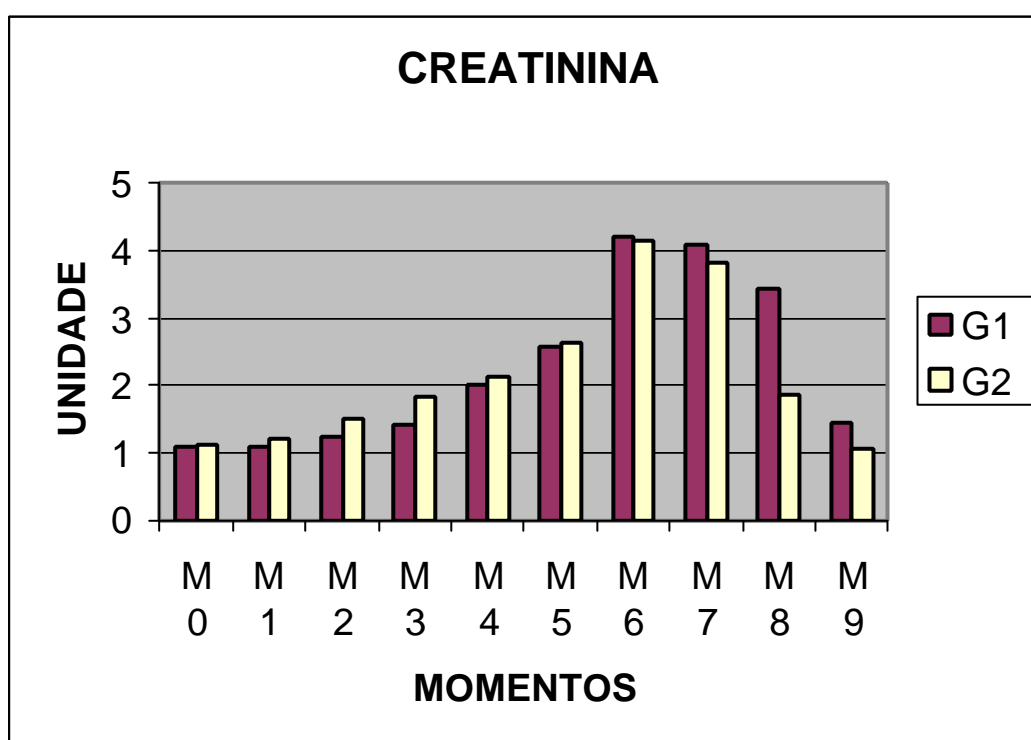


Figura 02 – Representação gráfica da média dos valores da concentração de creatinina sérica (mg/dL) de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

Tabela 03- Representação da média (desvio-padrão) dos valores da densidade urinária, de cães do Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	1030,4 (2,066)	1029,6 (1,578)	1027,8 (1,135)	1026,6 (1,647)	1025,0 (1,054)	1017,6 (2,633)	1014,4 (3,239)	1014,4 (2,459)	1017,6 (1,578)	1023,0 (2,867)
Grupo 2	1034,0 (5,416)	1033,0 (3,682)	1031,4 (2,119)	1026,8 (1,687)	1021,8 (1,989)	1013,2 (2,860)	1012,0 (2,108)	1019,0 (1,944)	1029,8 (1,751)	1033,4 (4,326)

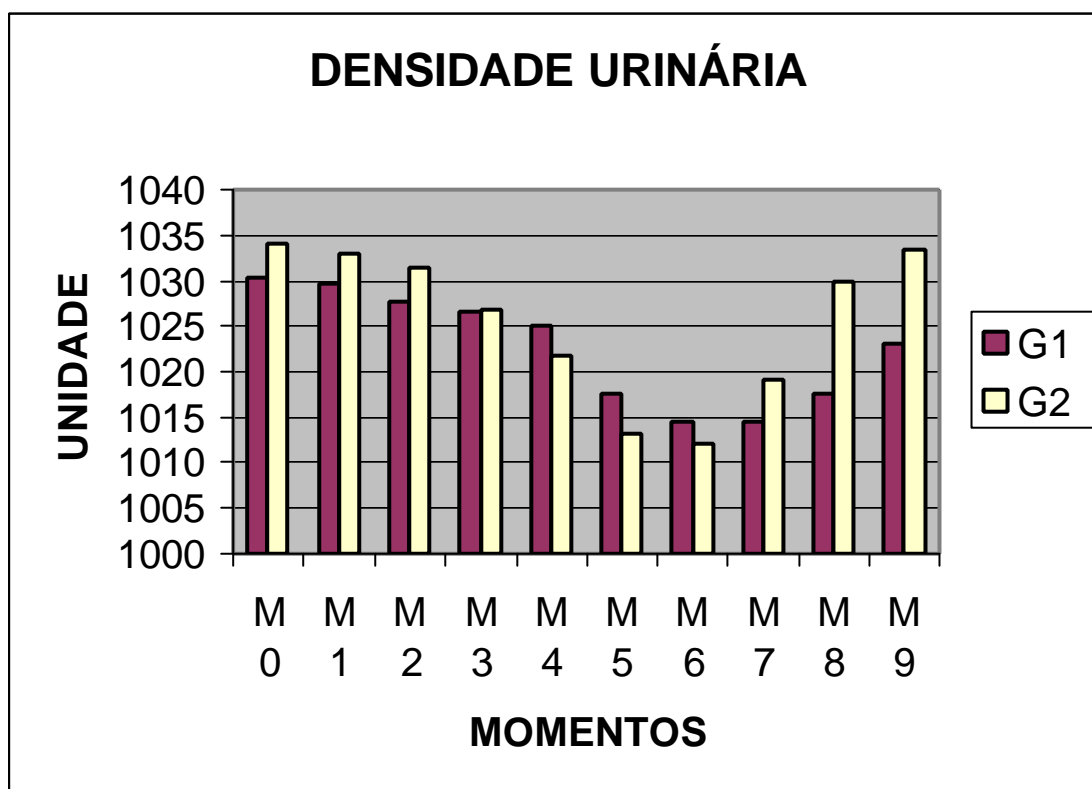


Figura 03 – Representação gráfica da média dos valores da densidade urinária de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol) em todos os momentos(M0 a M9)

Tabela 04 – Representação da média (desvios-padrão) dos valores do pH urinário, de cães do Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	6,65 (0,474)	7,3 (0,483)	7,0 (0,782)	7,35 (0,58)	7,3 (0,675)	7,0 (0,667)	6,75 (0,635)	7,1 (0,316)	6,6 (0,459)	7,05 (0,369)
Grupo 2	7,0 (0,527)	6,95 (0,643)	7,1 (0,699)	7,3 (0,483)	7,05 (0,685)	7,6 (0,516)	7,35 (0,337)	6,9 (0,316)	7,0 (0,408)	6,55 (0,497)

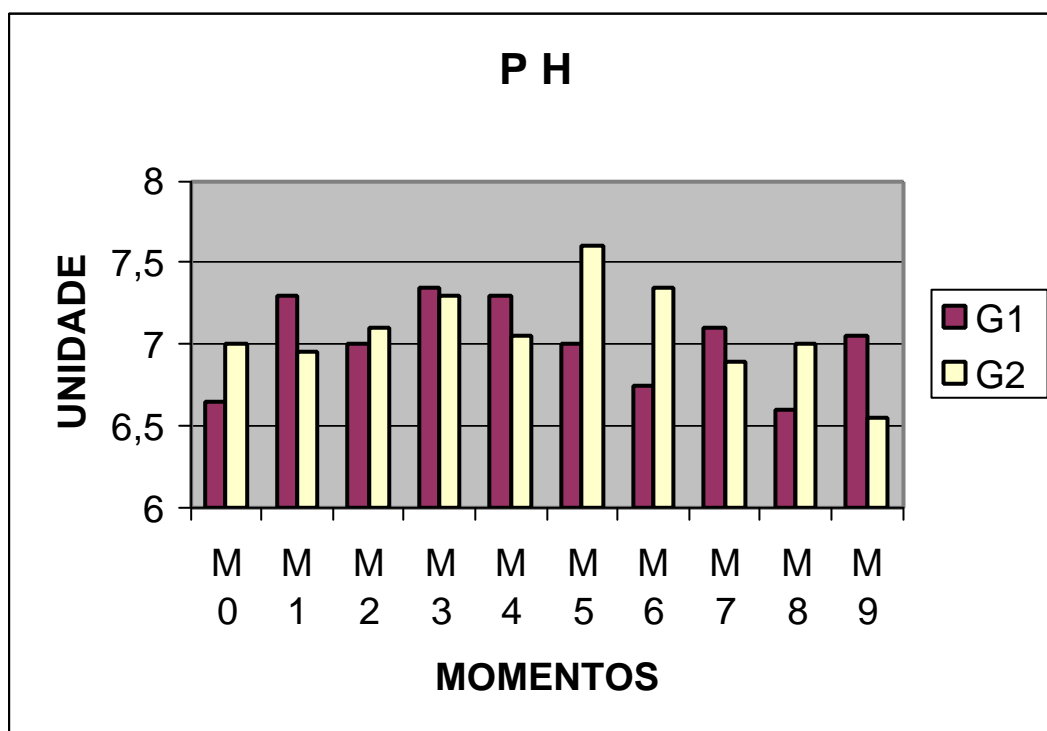


Figura 04- Representação gráfica da média dos valores do pH urinário de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

Tabela 05 – Representação da Mediana e percentis (P25; P75) da presença de células renais na urina, de cães do Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	1	1	1	2,5	2	2	2,5	2	0,75	0,5
	(0,5)	(1)	(0,5)	(2)	(1)	(1)	(2)	(2)	(0,5)	(0)
	(1)	(1)	(1)	(3)	(3)	(2)	(4)	(2)	(1)	(1)
Grupo 2	1	1	1	4	7	5	2	1,5	1	0,25
	(0,5)	(1)	(1)	(4)	(4)	(4)	(2)	(1)	(0)	(0)
	(1)	(2)	(2)	(6)	(8)	(7)	(4)	(2)	(1)	(1)

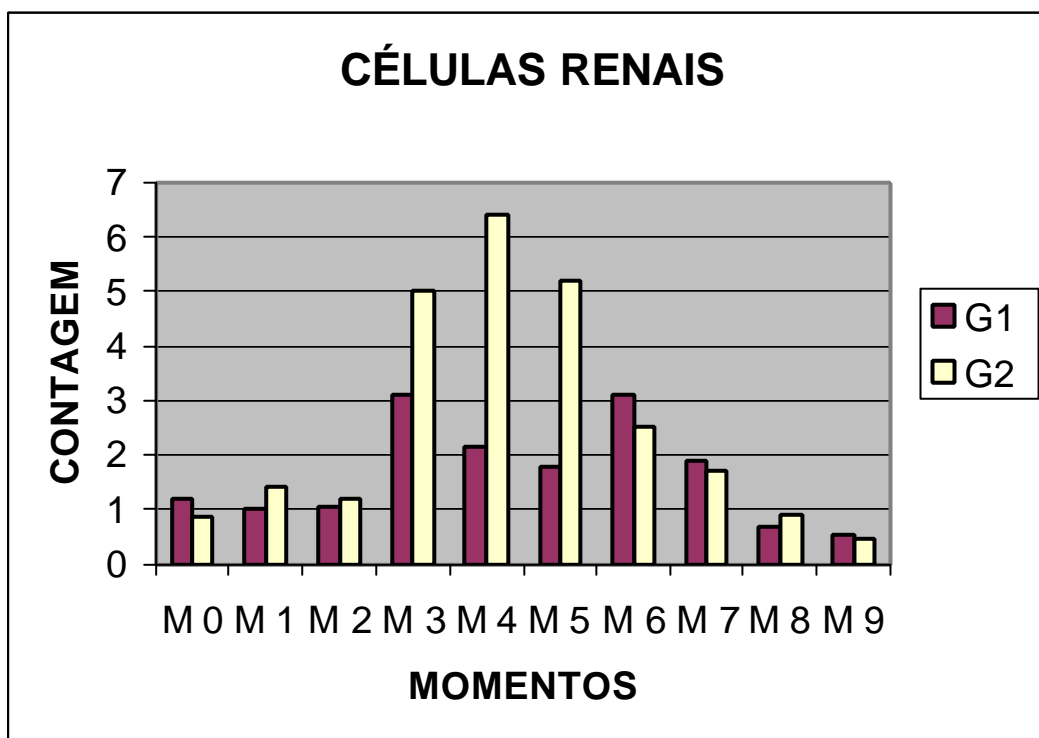


Figura 05 – Representação gráfica da mediana da presença de células renais presentes na urina de cães, do Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

Tabela 06 – Representação da mediana e percentis (P 25; P75) da presença de cilindros na urina, de cães do Grupo I (tratamento padrão) e Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

MOMENTOS										
GRUPOS	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9
Grupo 1	0	0	2	3	4	3	5	2	2	0
	(0)	(0)	(2)	(2)	(3)	(2)	(3)	(1)	(1)	(0)
	(0)	(0)	(3)	(4)	(6)	(4)	(5)	(2)	(2)	(1)
Grupo 2	0	0	2	3	5	5	4,5	1	0,5	0
	(0)	(0)	(2)	(3)	(4)	(4)	(3)	(1)	(0)	(0)
	(0)	(0)	(3)	(4)	(6)	(5)	(5)	(2)	(1)	(0)

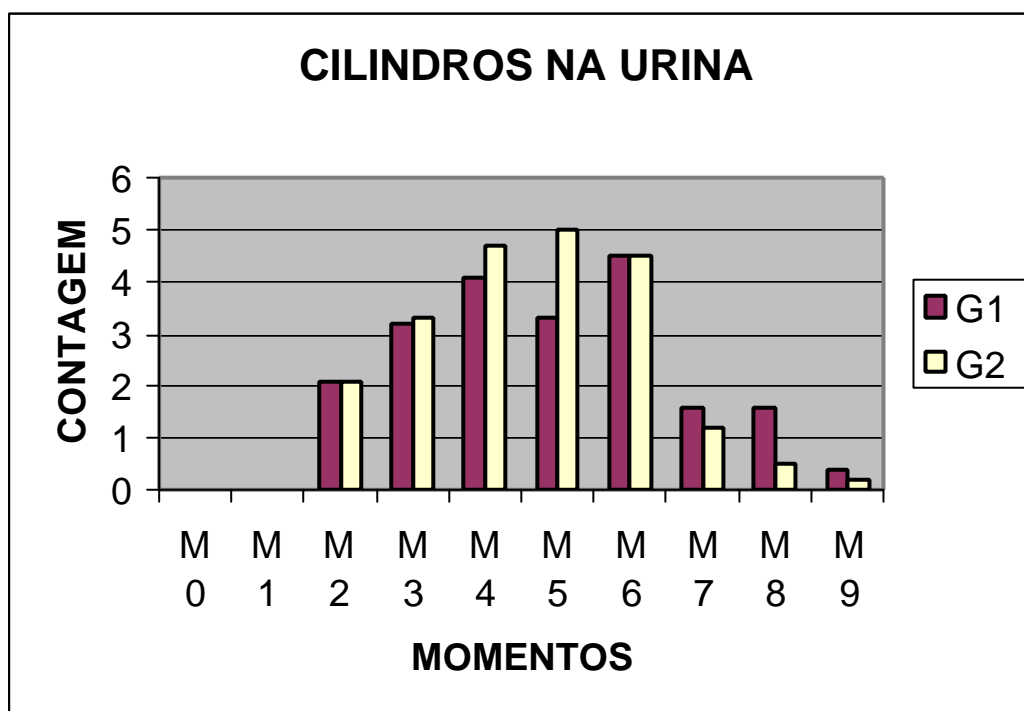


Figura 06 – Representação gráfica da mediana da presença de cilindros na urina de cães, no Grupo I (tratamento padrão) e no Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

9. DISCUSSÃO

Como referido por FINCO (1997), sabe-se que diversos fatores podem influenciar a concentração de uréia no sangue, entretanto, pode-se atribuir como causa principal do aumento desta substância, uma diminuição na taxa de filtração glomerular, uma vez que os valores mais altos de uréia estão acompanhados respectivamente de valores também mais altos de creatinina, afirmação esta corroborada por Harvey e Champe (1998), que atribuem o aumento da uréia e da creatinina sangüínea como sendo provocado pela toxicidade da gentamicina.

Os resultados da uréia e da creatinina demonstraram aumento dos valores após 4 dias (M1) da primeira aplicação do sulfato de gentamicina, assim como observados por BROWN *et al.* (1985), em um trabalho em cães com insuficiência renal aguda induzida pela gentamicina; sendo que o valor mais alto se observou após 24 dias (M6), demonstrando um declínio na função renal como apontado por GRAUER (1996) com conseqüente aumento dos níveis de uréia e creatinina com desenvolvimento de azotemia como referido por BROWN *et al.* (1985) e por BINNS (1994).

Nos dois grupos, os valores da uréia e da creatinina começaram a diminuir após 4 dias (M7) do início da terapia, sendo mais evidente no Grupo 2, principalmente para a creatinina, que apresentou valores, em M9, mais próximos ao normal, demonstrando aumento da taxa de filtração glomerular como citado por BINNS (1994), uma vez que a terapia foi instituída na fase de iniciação, quando ainda não existiam lesões irreversíveis, facilitando assim a recuperação do paciente como demonstrado por LANE *et al.*, (1994), reduzindo o insulto renal e impedindo ou prevenindo a progressão das lesões como afirmado por GRAUER (1996) e recuperando os néfrons alterados (GRAUER 1996) e a função vascular (BINNS, 1994).

Uma vez que GRAUER (1998) e LANE *et al.*, (1994) referem que o objetivo do tratamento da IRA é correção da hemodinâmica renal e do aumento do volume de água e solutos com reparação e compensação do néfron e na terapia dos dois grupos existe a aplicação de solução de Ringer, nota-se que o manitol associado ao Ringer, tem efeito terapêutico excelente e superior ao Ringer utilizado isoladamente, em aumentar o volume intravascular e o fluxo

tubular, evitando obstrução tubular antes da ocorrência de insultos isquêmicos ou tóxicos como observado por GRAUER & LANE (1997) e por LANE *et al.*, (1994).

Enquanto a fase de iniciação, como já foi discutido, concordando com as afirmações de BINNS (1994), foi caracterizada por mudanças na composição da urina, incluindo a diminuição da excreção da uréia e da creatinina e pelo desenvolvimento de azotemia (aumento da uréia e da creatinina sangüíneas). A fase de manutenção da IRA, concordando com as informações de GRAUER (1996), caracterizou-se por lesões tubulares e estabilização das injúrias renais e, principalmente por redução da concentração urinária como apontado também por BROWN (1990) e BINNS (1994). Os dois grupos apresentaram diminuição dos valores da densidade urinária após 4 dias (M1) da primeira aplicação do sulfato de gentamicina, sendo que o valor mais baixo nos dois grupos foi observado após 24 dias (M6), e após esse momento (M6), iniciou-se a terapia, com solução de Ringer (G1) e com o manitol mais Ringer (G2). A partir deste momento, após 32 dias (M8) no Grupo 1 e no Grupo 2 após os 28 dias (M7), apresentaram aumento nos valores da densidade urinária até o ultimo momento (M9). No grupo 2 o aumento foi muito mais rápido e evidente, voltando aos níveis iniciais antes do Grupo 1.

Como previamente descrito, sabe-se que a detecção de azotemia ocorre somente quando cerca de dois terços dos néfrons de ambos os rins encontram-se com sua função alterada, tornando este método, diagnóstico tardio no que se refere à possível prevenção de instalação de insuficiência renal aguda. Analisando-se os resultados do presente trabalho, nota-se que, precocemente, a uréia e a creatinina (Tabela 1 e 2) apresentaram valores aumentados a partir de 4 dias após o início da indução, e a densidade urinária (Tabela 3) apresentou-se diminuída no mesmo momento, embora os valores mais significativos tenham ocorrido em M6.

Estes resultados demonstram que para o acompanhamento da função renal de cães recebendo sulfato de gentamicina, tanto a urinálise quanto as dosagens séricas de creatinina e uréia devem ser realizadas, sempre que a droga for administrada aos animais, devido ao seu potente mecanismo nefrotóxico, que pode, agudamente alterar tanto a hemodinâmica quanto a função renal.

Neste trabalho, o sulfato de gentamicina, experimentalmente, causou uma insuficiência renal não oligúrica, assim como observado por CRONIN *et al.*, (1980), contrariando as afirmações de BINNS (1994). CRONIN *et al.*, (1980) concluíram em seu trabalho que a insuficiência renal aguda causada experimentalmente com a gentamicina é capaz de causar glicosúria, somente quando administrada em altas doses (acima de 12 mg/kg) e por vários dias, o que foi confirmado neste trabalho, embora BROWN (1990) refira a glicosúria como um achado freqüente.

Assim como OSBORNE & STEVENS (1981) e COLES (1986) não referem o pH urinário como um bom indicador da função renal em cães, nossos resultados demonstraram que estes valores não apresentaram variações importantes, oscilando irregularmente durante todo o experimento.

As células renais estiveram presentes em todos os momentos do experimento, embora o Grupo 2 tenha tido um aumento do décimo segundo até o vigésimo dia, este aparentemente não tem explicação.

Assim como no estudo de BROWN (1990) nossos resultados demonstram cilindúria nos dois grupos, com cilindros presentes na urina desde o oitavo dia (M2), no Grupo 1 os valores de M7 e M8 foram o mesmo encontrado no M2, já no Grupo 2 os valores encontrados no M7 e M8 foram inferiores ao M2. Nos dois grupos, os cilindros granulosos não foram mais encontrados no último momento (M9), com diminuição dos cilindros mais evidente e mais precoce no Grupo 2.

A diminuição dos valores séricos de uréia e creatinina e a alteração na capacidade de concentração urinária e a cilindúria encontrados neste trabalho, vêm corroborar o conceito de APPEL (1982) e PARKER *et al.* (1982), de que a gentamicina atua causando danos diretos nos túbulos distais renais, gerando uma necrose tubular, diminuindo a taxa de filtração glomerular, ou ainda de acordo com as afirmações de GRAUER e LANE (1997), atuaria afetando principalmente as células epiteliais dos túbulos distais e o ramo ascendente da alça de Henle. Como no trabalho de BROWN *et al.* (1985), observou-se que a ação da gentamicina ainda está presente nos túbulos renais, mesmo após cessar a aplicação da mesma. Assim como GRAUER & LANE (1997), foi também observada uma diminuição da perfusão renal, sendo a nefrotoxicidade

da gentamicina o fator responsável pelo desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

A utilização de fluidoterapia com solução de Ringer e com manitol mais Ringer como tratamento da IRA, foi com o objetivo de se obter expansão de volume de fluido extracelular, com conseqüente correção sérica de possíveis distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos e redução da azotemia, como também descrito por CHEW (2000), bem como melhorar a hemodinâmica renal, aumentar o fluido tubular e a taxa de filtração glomerular como indicado por EPSTEIN (1995).

O manitol é filtrado livremente nos glomérulos dentro dos túbulos renais, e é um agente osmótico que participa da reabsorção de água e sódio nos túbulos renais proximais e distais, aumentando a circulação sanguínea renal, o volume de fluido extracelular e diminuindo a resistência vascular renal, o qual previne assim a insuficiência renal como demonstrado por LAMPE (1965); LILIE *et al.*, (1963) e GRAUER (1997).

Como demonstrado neste trabalho, que após o tratamento os pacientes tiveram uma estabilização da filtração glomerular, que vem corroborar com o trabalho de BEHNIA (1996).

10. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nas condições em que foi realizado este trabalho permitem as seguintes conclusões:

- 1- A associação do manitol com a fluidoterapia com solução de Ringer corrige as alterações encontradas nas variáveis estudadas de maneira mais evidente, mais rápida e mais eficiente.
- 2- A fluidoterapia com solução de Ringer e a associação do manitol com fluidoterapia com Ringer corrigem as alterações encontradas nas variáveis estudadas.
- 3- A gentamicina na dose de 10mg/kg, aplicada por via subcutânea, diariamente e em intervalos de 12 horas é nefrotóxica e causa uma insuficiência renal aguda não oligúrica.
- 4- A fase de indução da nefrotoxicidade se inicia após 4 dias de uso da gentamicina, com acentuação destes efeitos aos 24 dias.
- 5- A fase de manutenção da nefrotoxicidade se inicia após 24 dias e se mantém mesmo após o término da utilização da gentamicina e início da terapia com fluidos.
- 6- A fase de recuperação se inicia com a instituição da terapia após os 24 dias, estendendo-se por mais de 36 dias nos animais que receberam apenas Ringer e até os 36 dias nos animais que receberam manitol mais Ringer.
- 7- Quando da utilização da gentamicina deve-se monitorar: Uréia e creatinina sanguíneas, densidade urinária e presença ou não de cilindros no sedimento urinário.
- 8- Os valores da Uréia e creatinina sanguíneas e da densidade urinária se alteram precocemente desde 4 dias após o início da aplicação da gentamicina, com alterações mais proeminentes após os 24 dias.
- 9- A cilindrúria ocorre após 8 dias do início da aplicação da gentamicina.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

APPEL, G. B., Aminoglycoside nephrotoxicity: physiologic studies of the sides of nephron damage. In: WHELTON, A., NEU, H. C., eds. **The aminoglycosides: microbiology, clinical use, and toxicology**. New York: Marcel Dekker, 1982; 269-282.

BEHNIA, R. *et al.* Effects of hyperosmotic mannitol infusion on hemodynamics of dog kidney. **Anesth. Analg.** v.82, p.902-08, 1996.

BINNS, S.H. Pathogenesis and pathophysiology of ischemic injury in cases of acute renal failure. **Compendium Continuing Education**. v. 16, p.31-43, 1994.

BROWN, J. Osmotic diuresis and proximal tubular lithium reabsorption in the dog. **Kidney International**. v.37,p.s67-s70, 1990.

BROWN, S.A. *et al.* Gentamicin-associated acute renal failure in the dog. **JAVMA**. v.186, p.686-90, 1985.

CHEW, D.J. Fluid therapy during intrinsic renal failure. In: DiBARTOLA, S.P. **Fluid Therapy In Small Animal Practice**. 2 ed, p. 410-27, 2000.

COLES, E. H., **Veterinary Clinical Pathology**, ed 4. Philadelphia , WB Saunders, 1986, p. 171-202.

CONSTANZO, L. S. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, 392p.

COLLETT, D. Modelling survival data in medical research. **Chapman & Hall**. London. 347p. 1994.

CRONIN, R. E., BULGER, R. E., HENRICH, W. L. Natural history of aminoglycoside nephrotoxicity in the dog. **J. Lab. Clin. Med.** , 1980; 95;63-474.

DiBARTOLA, S.P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da afecção renal. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. (Eds). **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, 1997. p. 2355-73.

DORMAN, H.R. *et al.* Mannitol-induced acute renal failure. **Medicine**. v.69, p.153-159, 1990.

EPSTEIN, F.H. Mechanisms of disease. **The New England Journal of Medicine**. v.332, p.647-55, 1995.

FINCO, D.R. Kidney function. In: KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5ed. San Diego: Academic Press, 1997. p. 441-84.

FLAMENBAUM, W. Pathophysiology of acute renal failure. **Archive Internal Medicine**, v.131, p.911-928, 1973.

FORRESTER, S.D. *et al.* Taking measures to prevent acute renal failure. **Veterinary Medicine**. p.231-36, March, 1994.

GELMAN, S. Does mannitol save the kidney? **Anesth.Analg.**, v.82, p.899-901, 1996.

GRAUER, G.F. Fluid therapy in acute and chronic renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.28, p.609-22, 1998.

GRAUER, G.F. Prevention of acute renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v 26, n 6, p.1447-59, nov., 1996.

GRAUER, G.F., LANE, I.F. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. (Eds). **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. São Paulo: Manole, 1997. v.2, p.2374- 93.

GRAUER, G.F., LANE, I.F. Acute renal failure: ischemic and chemical nephrosis. In: OSBORNE, C.A., FINCO, D.R. (Eds). **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 441-56.

GYTON, A. C.; HALL, J. E. Formação da urina pelos rins: II processamento tubular do filtrado glomerular. In: **_Tratado de fisiologia médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 280-296.

GYTON, A.C.; HALL, J. E. Regulação da osmolaridade do líquido extracelular e da concentração de sódio. In: **_Tratado de fisiologia médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 297-311.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. Fármacos antifúngicos. In: **Farmacologia ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 1998, p.337-345.

HUMES, H.D. *et al.* Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. **J. Clin. Invest.** v.73, p.134-47, 1984.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan., p. 315-331, 1999.

LAMEIRE, N., VANHOLDER, R., Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. **J. Am. Soc. Nephrol.** v.12, p. s20-s32, 2001.

LAMPE, W.T. Experiences with mannitol: an osmotic diuretic. **Angiology**, v.16, p.271-80, 1965.

LANE, I.F; GRAUER, G. F; FETTMAN, M. J. Acute renal failure. Part I. Risk factors, prevention, and strategies for Protection. **Compendium Continuing Education Article**, v.16, n1., p.15-29, jan., 1994.

LANE I.F. *et al.* Acute renal failure. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. **Compendium Continuing Education**. v.16, p. 625-45, 1994.

LILEN, O. M. *et al.* The mechanism of mannitol diuresis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.117, p.221-8, 1963.

MAXIMILIAN, J.R. *et al.* Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.** v.12, p.s33-s39, 2001.

McCURNIN, D.M., POFFENBARGER, E.M. Small animal physical diagnosis and clinical procedures. Philadelphia: **W. B. Saunders**, 1991. 222p.

MEYER, R.D. Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides. **The Journal of Medicine**. v.80, p.119-25, 1986.

MORRINSON, D.F. Multivariate statistical methods. **McGraw – Hill**. São Paulo. 450p. 1990.

NELSON, W. R.; COUTO, C.G. Insuficiência Renal. In: NELSON, W.R., COUTO, C.G. (Eds). **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.487-99.

OSBORNE, C. A., STEVENS, J. B., **Handbook of Canine and Feline Urinalysis**. St. Louis, Ralston Purina Co, 1981, p. 1-117.

PARKER, R.A., BENNETT, W.M., PORTER, G.A. Animal models in the study of aminoglycoside nephrotoxicity. In: WHELTON, A., NEU, H. C., eds. **The aminoglycosides: microbiology, clinical use, and toxicology**. New York: Marcel Dekker, 1982; 235-267.

SENIOR, D.F. Doenças do sistema urinário. In: DUNN, J K. (ed). **Tratado de medicina interna de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001, p. 607-644.

SENIOR, D.F. Drug therapy in renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.9, p.805-17, 1979.

SENIOR, D.F. Fluidoterapia, eletrólitos e controle ácido-básico. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. v.1, p. 420-445, 1997.

SUNDIN, D.P. *et al.* Gentamicin Inhibits renal protein and phospholipid metabolism in rats: implications involving intracellular trafficking. **J. Am. Soc. Nephrol.** v.12, p.114-123, 2001.

VARI, R.C. *et al.* Induction, prevention and mechanisms of contrast media-induced acute renal failure. **Kidney International**. v.33, p.699-707, 1988.

WILKES, B.M. *et al.* Acute renal failure – Pathogenesis and prevention. **The American Journal of Medicine**. v.80, p.1129-36, 1986.

YU, L. *et al.*, Insuficiência renal aguda. In: ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 261-82.

ZATZ, R. Distúrbios da filtração glomerular. In: **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Atheneu, 2000, p.3-20.

ZAR, J.H. Biostatistical Analysis. **Prentice Hall New Jersey**. 718p. 1996.

12.ANEXO

Anexo A – Quadros referentes ao exame clínico.

Quadro 1 – Temperatura retal (°C) de cães do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	38.9	38.6	38.8	39.2	39.0
02	39.0	39.0	39.0	39.3	39.1
03	38.9	39.2	39.1	38.8	38.7
04	39.2	38.6	38.7	38.6	39.2
05	39.2	38.2	39.2	39.2	39.0
06	39.0	39.1	38.6	38.6	38.7
07	39.0	39.0	38.2	38.3	39.0
08	39.1	38.4	38.8	39.3	39.1
09	39.2	38.2	39.0	39.0	39.0
10	39.0	39.1	39.1	38.7	38.6

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	38.9	38.5	38.9	38.2	39.0
02	39.0	39.1	39.0	39.0	38.2
03	39.1	39.2	39.0	38.3	37.9
04	39.2	39.0	38.7	39.0	38.2
05	38.2	39.2	38.8	38.5	38.8
06	39.1	39.0	39.0	39.1	39.1
07	39.0	39.5	39.2	38.4	38.3
08	39.1	39.2	39.1	39.0	39.0
09	39.2	39.3	38.8	38.8	38.7
10	39.2	38.6	38.2	39.0	39.1

Quadro 2 – Temperatura retal (°C) de cães do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	38.2	38.3	38.0	38.6	38.5
02	38.9	39.1	39.0	38.7	39.0
03	38.8	39.0	38.8	39.2	39.2
04	39.0	38.7	39.2	38.4	39.1
05	38.9	39.0	38.8	38.6	38.6
06	39.1	39.0	39.3	38.9	38.2
07	39.0	38.7	39.1	39.2	39.1
08	38.8	39.0	39.0	39.1	39.0
09	39.2	38.9	39.2	39.0	38.4
10	39.0	38.9	38.2	38.7	38.2

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	39.0	38.9	39.0	38.3	38.9
02	39.0	39.0	38.2	39.0	39.0
03	38.8	39.1	39.1	38.8	38.9
04	39.1	39.2	39.0	38.9	39.2
05	38.7	38.7	38.0	38.0	39.2
06	39.4	39.1	39.0	39.0	39.0
07	39.2	39.1	38.3	39.1	39.0
08	39.0	39.2	38.9	38.7	39.1
09	39.1	39.0	38.8	38.6	39.2
10	38.7	38.9	39.2	38.5	39.0

Quadro 3 – Frequência respiratória (mpm) de cães do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	38	40	34	32	38
02	40	28	44	38	38
03	32	30	28	40	36
04	28	28	36	42	40
05	36	28	32	32	39
06	34	32	42	36	39
07	28	30	36	42	41
08	32	36	28	32	29
09	22	26	40	42	28
10	24	38	42	34	28

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	40	28	40	36	38
02	40	30	40	32	38
03	29	28	28	34	38
04	32	32	38	35	40
05	34	34	32	35	42
06	36	34	22	40	22
07	39	40	36	42	26
08	40	36	34	42	28
09	42	39	35	36	30
10	28	32	36	32	30

Quadro 4 – Frequência respiratória (mpm) de cães do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	38	40	34	40	38
02	40	28	44	42	38
03	32	30	28	32	36
04	28	28	36	36	40
05	36	28	32	42	39
06	34	32	42	32	39
07	28	30	36	42	41
08	32	36	28	34	29
09	22	26	40	40	28
10	24	38	42	42	28

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	40	32	40	36	38
02	42	28	42	34	38
03	29	30	28	36	36
04	32	28	28	35	40
05	34	32	32	40	42
06	36	34	22	41	22
07	39	40	26	42	26
08	40	38	34	36	28
09	42	32	26	36	30
10	28	42	36	32	32

Quadro 5 – Frequência cardíaca (bpm) de cães do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9).

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	102	120	110	106	88
02	108	100	110	110	98
03	134	128	126	130	140
04	142	118	128	150	128
05	136	120	100	120	110
06	96	114	116	88	82
07	128	128	132	122	108
08	114	108	102	115	102
09	110	104	100	112	98
10	88	138	136	86	90

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	98	100	100	102	110
02	110	114	120	116	120
03	126	130	130	126	120
04	130	132	102	112	130
05	96	100	116	120	124
06	134	130	108	110	118
07	112	120	106	116	120
08	100	110	110	108	120
09	98	114	110	106	116
10	120	116	116	120	124

Quadro 6 – Frequência cardíaca (bpm) de cães do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9).

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	102	120	110	106	88
02	108	100	110	110	98
03	134	128	126	130	140
04	142	118	128	150	128
05	136	120	100	120	100
06	96	114	116	88	82
07	128	128	132	122	108
08	114	108	102	118	102
09	110	104	100	112	98
10	88	138	136	86	90

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	98	100	102	122	110
02	110	120	112	112	120
03	126	112	116	116	120
04	130	130	126	136	130
05	96	102	112	112	118
06	134	116	120	110	124
07	112	108	110	110	118
08	100	106	116	116	120
09	98	110	108	108	116
10	120	110	106	106	124

Anexo B – Quadros referentes a bioquímica sérica.

Quadro 7 – Concentração sérica de uréia (mg/dL) de cães do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	45,7	47,9	47,2	53,2	68,4
02	36,5	45,2	49,9	57,9	70,2
03	12,9	20,3	40,3	60,3	72,3
04	50,9	55,4	57,2	62,2	79,9
05	31,9	49,2	55,6	64,3	80,2
06	18,9	30,7	44,3	59,9	69,7
07	26,6	37,9	42,7	43,3	60,3
08	28,9	40,1	41,3	42,3	59,7
09	39,7	47,9	50,7	60,7	72,4
10	39,6	49,9	56,7	58,7	69,4

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	80,8	99,7	99,0	90,3	60,2
02	74,2	87,9	85,0	77,4	57,7
03	79,3	89,7	89,6	73,2	53,2
04	91,2	107,3	105,2	80,5	50,3
05	93,4	104,9	100,3	87,3	54,4
06	79,9	90,8	87,8	72,2	53,7
07	74,7	97,7	90,7	69,3	44,3
08	69,9	89,7	89,0	80,2	59,9
09	84,3	99,5	92,3	72,7	52,9
10	88,6	103,7	90,4	77,3	49,9

Quadro 8 – Concentração sérica de uréia (mg/dL) de cães do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	44,7	47,7	47,3	54,2	61,4
02	37,5	45,3	49,9	58,9	71,2
03	22,9	32,3	41,3	61,3	73,3
04	49,7	55,3	57,8	61,2	79,8
05	32,9	49,7	55,8	63,3	81,2
06	28,7	30,6	45,3	58,9	70,7
07	27,6	37,9	47,7	44,3	61,3
08	38,9	40,1	41,3	43,2	60,7
09	39,7	47,7	50,7	61,7	73,4
10	40,6	49,4	56,6	58,7	69,4

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	82,2	101,7	95,1	62,4	47,3
02	73,9	97,9	82,0	70,2	49,9
03	80,2	90,7	85,6	72,3	42,3
04	92,2	107,9	100,1	77,8	47,8
05	93,4	105,3	97,3	81,1	55,8
06	80,9	97,8	80,8	70,2	50,7
07	76,7	98,9	87,7	63,3	45,3
08	70,9	97,9	85,0	72,4	60,9
09	89,3	99,5	90,3	60,2	51,2
10	89,6	104,7	87,4	77,3	59,2

Quadro 9 – Concentração sérica de creatinina (mg/dL) de cães do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	1.2	1.1	1.3	1.6	1.9
02	1.1	1.0	1.2	1.3	2.1
03	0.9	1.0	1.2	1.2	2.3
04	0.8	1.2	1.1	1.6	2.1
05	1.3	1.2	1.3	1.2	2.0
06	1.2	1.1	1.2	1.4	2.1
07	1.2	1.0	1.2	1.3	1.9
08	1.1	1.2	1.3	1.6	2.0
09	1.3	1.2	1.4	1.3	1.9
10	0.9	1.0	1.2	1.8	1.9

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	2.6	3.7	3.9	2.6	1.4
02	2.7	3.6	3.5	2.8	1.3
03	2.9	3.9	3.8	2.8	1.4
04	2.5	3.7	3.8	3.0	1.2
05	2.7	3.2	3.3	3.2	1.3
06	2.6	3.5	3.6	3.3	1.2
07	2.3	4.3	4.2	4.0	1.9
08	2.6	3.9	3.8	3.7	1.0
09	2.3	6.0	4.9	4.0	1.9
10	2.4	6.2	6.0	5.0	2.0

Quadro 10 – Concentração sérica de creatinina (mg/dL) de cães do Grupo I (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	1.3	1.3	1.7	1.7	2.0
02	1.1	1.2	1.6	1.9	2.2
03	1.0	1.0	1.4	1.6	1.9
04	0.9	1.0	1.3	1.5	1.9
05	0.8	1.2	1.6	1.9	2.2
06	1.3	1.3	1.4	1.7	2.0
07	1.2	1.2	1.3	1.9	2.1
08	1.2	1.3	1.6	2.0	2.3
09	1.1	1.2	1.4	1.9	2.2
10	1.3	1.3	1.8	2.1	2.5

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	2.9	3.7	3.6	1.8	0.8
02	2.7	3.9	3.5	1.9	0.9
03	2.3	3.6	3.3	1.8	1.0
04	2.2	3.9	3.5	1.5	0.8
05	2.7	4.0	3.7	1.9	1.0
06	2.5	4.3	4.0	1.7	1.3
07	2.6	4.2	4.1	1.9	1.2
08	2.9	3.8	3.3	2.0	1.0
09	2.7	4.2	4.0	1.9	1.1
10	2.8	6.0	5.1	2.1	1.3

Anexo C – Quadros referentes a urinálise.

Quadro 11 – Cor da urina nos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
02	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
03	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
04	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
05	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
06	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
07	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
08	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
09	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
10	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
02	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
03	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
04	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
05	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
06	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
07	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
08	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
09	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
10	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo

Quadro 12 – Cor da urina nos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
02	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
03	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
04	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
05	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
06	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
07	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
08	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
09	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
10	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
02	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
03	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
04	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
05	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
06	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
07	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
08	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
09	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
10	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo

Quadro 13 – Concentração de proteína (mg/dL) na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	30	30	100	30	100
02	30	100	300	100	300
03	30	100	300	100	300
04	30	100	300	100	300
05	30	100	300	100	100
06	30	100	300	500	300
07	100	300	300	100	30
08	30	100	100	100	30
09	30	100	100	100	100
10	30	100	300	100	30

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	100	30	30	0	30
02	100	30	0	0	0
03	100	30	30	30	30
04	100	100	300	30	30
05	30	100	300	30	0
06	100	30	100	30	30
07	0	30	100	0	0
08	30	100	500	300	30
09	30	30	100	30	0
10	30	0	0	30	0

Quadro 14 – Concentração de proteína (mg/dL) na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	100	30	100	100	100
02	100	30	100	30	100
03	30	30	100	30	30
04	30	30	100	30	100
05	30	100	300	500	300
06	30	30	100	300	100
07	100	30	100	100	100
08	300	100	300	300	100
09	100	30	100	100	30
10	30	30	30	30	30

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	30	30	0	30	0
02	30	0	0	30	30
03	30	0	30	30	0
04	30	0	30	0	0
05	100	30	30	0	0
06	30	0	30	0	0
07	30	100	30	30	30
08	100	30	0	30	0
09	100	0	0	0	0
10	100	30	0	30	0

Quadro 15 – Presença de sangue oculto na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	+	++	+
02	0	0	0	0	0
03	0	0	0	+	0
04	0	0	0	0	0
05	0	0	0	0	0
06	0	0	0	0	0
07	+	+	+	++	++
08	0	0	0	0	0
09	+	0	+	++	+
10	0	0	0	0	0

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	++	+++	+++	+	0
02	+	++	++	0	0
03	0	+	++	0	0
04	0	0	0	0	0
05	0	+	+	0	0
06	0	0	+	+	0
07	+++	+++	++	+	0
08	0	0	0	0	0
09	++	++	+	++	0
10	+	++	+	+	0

Quadro 16 – Presença de sangue oculto na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	0	+	++
02	0	0	0	0	0
03	0	0	0	0	0
04	+	+	+	++	++
05	++	++	++	+++	+++
06	0	0	0	+	+
07	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0	+
09	0	+	++	++	++
10	0	0	0	0	0

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	+++	++	0	0	0
02	0	+	+	0	0
03	+	0	0	0	0
04	++	+	+	0	0
05	+++	++	+	0	0
06	++	++	0	0	0
07	+	+	+	0	0
08	+	+	0	0	0
09	+++	+++	++	+	0
10	0	+	0	0	0

Quadro 17 – Número de hemácias por campo (400x) na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	1	3	10	18	30
02	3	5	15	12	30
03	1	5	12	24	32
04	1	5	10	30	30
05	3	3	10	28	28
06	3	2	15	25	35
07	2	3	10	25	36
08	2	2	15	25	38
09	3	3	12	20	40
10	1	2	10	10	22

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	38	40	32	30	28
02	36	38	30	30	28
03	30	36	32	30	20
04	36	38	30	30	28
05	38	40	42	36	20
06	40	42	40	30	24
07	40	40	40	30	20
08	42	44	40	36	20
09	42	38	30	36	26
10	30	36	30	30	20

Quadro 18 – Número de hemácias por campo na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	2	4	10	20	38
02	2	3	10	20	40
03	2	3	10	22	44
04	4	6	20	24	38
05	4	4	12	26	28
06	3	4	12	24	40
07	2	5	16	20	44
08	3	6	6	30	32
09	4	6	6	20	28
10	6	10	12	20	32

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	44	50	40	30	22
02	50	60	42	30	20
03	48	50	38	30	20
04	40	48	32	36	18
05	80	100	60	38	30
06	44	50	38	32	18
07	48	60	42	38	12
08	44	50	40	30	12
09	40	48	38	30	16
10	40	48	40	32	12

Quadro 19 – Número de leucócitos por campo (400x) na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0,5	2	6	6	20
02	1	1	1	2	10
03	2	1	1	2	6
04	4	0,5	4	6	6
05	1	1	1	4	4
06	1	3	6	8	10
07	1	1	2	6	8
08	2	0,5	1	4	6
09	0	1	2	4	4
10	1	1	2	4	4

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	30	6	4	1	1
02	26	6	2	1	1
03	22	4	2	1	0
04	20	4	4	2	2
05	10	6	2	1	1
06	12	2	1	1	1
07	15	2	1	2	1
08	10	4	4	6	1
09	12	6	4	2	2
10	10	4	6	2	2

Quadro 20 – Número de leucócitos por campo na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	4	1	4	10
02	1	7	6	2	6
03	5	0	1	2	2
04	8	1	6	8	10
05	0	0,5	1	1	2
06	1	1	1	1	2
07	2	1	1	1	2
08	0,5	1	2	1	2
09	2	1	1	1	2
10	0,5	2	2	3	4

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	12	8	4	2	2
02	8	6	2	1	2
03	4	2	2	0	0
04	8	6	2	1	2
05	4	3	2	1	2
06	4	1	1	0	2
07	4	1	1	0	0
08	2	1	1	1	0
09	2	1	4	2	0
10	2	6	1	2	1

Quadro 21 – Número de células renais por campo na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	1	0,5	1	1
02	1	2	1	2	1
03	3	1	1	2	2
04	0,5	1	2	3	2
05	0	1	2	5	0,5
06	1	0,5	0,5	8	5
07	0,5	0,5	1	3	2
08	4	1	1	2	3
09	1	1	0,5	2	3
10	1	1	1	3	2

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	1	3	1	0,5	0
02	1	5	2	1	1
03	1	2	2	1	1
04	2	2	2	0,5	0
05	3	6	3	0,5	0,5
06	3	4	2	0,5	1
07	1	2	1	1	1
08	2	2	2	1	0,5
09	2	3	2	1	0,5
10	2	2	2	0	0

Quadro 22 – Número de células renais por campo na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	1	2	6	8
02	1	1	2	4	2
03	1	2	2	4	4
04	1	2	1	6	8
05	0,5	2	1	8	10
06	1	1	1	4	6
07	2	2	0	4	6
08	1	1	1	4	8
09	1	1	1	6	8
10	0	1	1	4	4

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	6	2	1	0	0
02	4	2	2	1	1
03	2	2	1	2	1
04	6	4	2	1	0,5
05	8	4	4	2	1
06	4	2	1	0	0
07	4	2	1	0	1
08	8	4	2	1	0
09	7	1	1	1	0
10	3	2	2	1	0

Quadro 23 – Número de células da pelve (400 x) na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	0	0	0
02	0,5	0	0	0	0,5
03	0,5	1	0	0,5	0
04	0	1	0	1	0
05	0	0	0	0	0
06	0	0	0	0	0
07	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0,5	0,5
09	0	0	0	0	0
10	0,5	0,5		0	0

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	0	0	0	0	0
02	0	0	0	0	0
03	0	0	0	0	0
04	1	0	0	0	0
05	0	0	0	0	0
06	0	0	0	1	0,5
07	0	0	0	0	0
08	0	0,5	0	0	0
09	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0,5	0

Quadro 24 - Número de células da pelve (400 x) na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	0	0	0
02	0	0	0	0	0
03	0	1	0	0	0
04	0	0	0	0,5	0
05	0	0	0	1	0
06	0	0	0	0	0
07	0	0	0,5	0	0
08	0	0	1	0	0
09	0	0	0	0	0
10	0,5	1	0	0	0

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	0	0	1	0	0
02	0	0	0	0	0
03	0	0	0	0	0
04	0,5	0	0	0	0
05	0	0	0,5	0	0
06	0	0	0	0	0
07	0	0	0	0	0
08	0	0	0	0	0
09	0	0	0	0	0
10	0	0	0,5	0	0

Quadro 25 – Presença de cilindros granulosos na urina dos animais do Grupo I (tratamento padrão), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	2	3	4
02	0	0	3	3	4
03	0	0	4	3	4
04	0	0	2	3	4
05	0	0	2	4	6
06	0	0	2	5	6
07	0	0	3	6	6
08	0	0	2	2	2
09	0	0	1	2	2
10	0	0	0	1	3

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	2	2	2	2	1
02	4	5	2	2	0
03	4	5	2	2	0
04	2	6	1	2	0
05	2	6	1	1	0
06	5	5	2	1	0
07	5	5	2	2	1
08	3	5	2	1	1
09	3	3	1	2	0
10	3	3	1	1	1

Quadro 26 – Presença de cilindros granulosos presentes na urina dos animais do Grupo II (tratamento com manitol) em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	0	0	1	3	6
02	0	0	1	3	6
03	0	0	2	4	5
04	0	0	2	2	3
05	0	0	2	3	5
06	0	0	2	3	5
07	0	0	3	4	3
08	0	0	3	4	4
09	0	0	3	5	6
10	0	0	2	2	4

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	6	5	1	1	1
02	8	7	1	1	0
03	5	6	2	1	0
04	5	5	1	0	0
05	4	3	0	0	0
06	5	5	2	1	1
07	4	3	1	0	0
08	3	3	1	0	0
09	5	4	2	1	0
10	5	4	1	0	0

Quadro 27 – Densidade urinária nos animais do Grupo I (tratamento padrão) em todos os momentos(M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	1032	1030	1028	1028	1026
02	1032	1032	1030	1028	1026
03	1032	1030	1028	1026	1026
04	1028	1030	1028	1024	1024
05	1032	1030	1028	1028	1024
06	1028	1028	1026	1024	1024
07	1028	1030	1028	1026	1024
08	1028	1026	1026	1028	1024
09	1032	1030	1028	1028	1026
10	1032	1030	1028	1026	1026

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	1020	1016	1016	1018	1020
02	1018	1012	1010	1016	1022
03	1016	1010	1012	1016	1024
04	1020	1016	1014	1018	1022
05	1016	1020	1018	1020	1020
06	1020	1016	1016	1018	1022
07	1012	1010	1016	1018	1026
08	1016	1012	1016	1020	1026
09	1018	1016	1014	1016	1028
10	1020	1016	1012	1016	1020

Quadro 28 – Densidade urinária dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	1032	1032	1032	1028	1020
02	1040	1038	1030	1028	1024
03	1028	1030	1030	1024	1020
04	1032	1030	1032	1028	1026
05	1040	1040	1032	1026	1022
06	1028	1030	1028	1026	1022
07	1032	1032	1032	1028	1022
08	1028	1030	1030	1028	1020
09	1040	1032	1036	1024	1022
10	1040	1036	1032	1028	1020

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	1016	1012	1020	1030	1308
02	1010	1012	1018	1032	1040
03	1016	1010	1020	1028	1028
04	1010	1014	1018	1032	1030
05	1014	1014	1016	1028	1032
06	1016	1010	1020	1030	1040
07	1010	1010	1022	1032	1032
08	1014	1010	1020	1028	1032
09	1010	1012	1016	1028	1030
10	1016	1016	1020	1030	1032

Quadro 29 – Ph urinário dos animais do Grupo I (tratamento padrão) em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO I	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	7	8	7,5	7	8
02	7	8	7	8	8
03	7	8	7,5	7	8
04	6	7	6	7	7
05	6	7	6	7	7
06	7	7	6	6,5	7
07	7	7	7	8	6
08	6,5	7	7	7	8
09	6	7	8	8	7
10	7	7	8	8	7

GRUPO I	M5	M6	M7	M8	M9
01	7	7,5	7	7	6,5
02	7	7,5	7	7	8
03	7	7	7	7	7
04	8	7	7	6	7
05	8	7,5	8	7	7
06	7	6	7	6	7
07	7	6	7	6	7
08	7	6	7	6,5	7
09	6	6,5	7	7	7
10	6	6,5	7	6,5	7

Quadro 30 – Ph urinário dos animais do Grupo II (tratamento com manitol), em todos os momentos (M0 a M9)

GRUPO II	CONTROLE	M1	M2	M3	M4
01	6,5	7	7	7	6
02	6	6,5	7	7	7
03	7	7	7	8	7
04	8	7	7	8	6
05	7	7	6	8	8
06	7	7,5	6	7	8
07	7	5,5	8	7	7
08	7,5	8	8	7	7
09	7	7	7,5	7	7,5
10	7	7	7,5	7	7

GRUPO II	M5	M6	M7	M8	M9
01	7	7,5	6,5	7	7
02	7	7,5	7	7	6
03	7	7	7	7	6,5
04	7	7,5	7	7	6
05	8	7	7	6,5	6
06	8	7	6,5	7	6
07	8	7	6,5	7	7
08	8	7,5	7	6,5	7
09	8	7,5	7	7	7
10	8	8	7,5	8	7

Quadro 31 – Valores de Normalidade*

Valores de Normalidade	Espécie: Canina
Creatinina	0,5 – 1,5 mg/dl
Uréia	21,4 – 59,9 mg/dl
PH urinário	7,31 – 7,42
Densidade urinária	1015 - 1045

*Valores utilizados pelo Laboratório Clínico da FMVZ – UNESP - Botucatu