

Mírian Rizza Campos Reis

**Efeitos do sevoflurano sobre rins isquêmicos.
Estudo experimental no cão**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Professora Titular Yara Marcondes Machado Castiglia

Botucatu – SP
2003

Dedico este trabalho

Aos meus pais,

por serem a minha origem

Ao meu marido,

por ser o meu grande amigo e companheiro

Aos meus filhos,

por serem a minha herança

Aos meus colegas e amigos,

por serem compreensivos e colaborarem comigo
nesta jornada

Agradecimento especial

À Professora Doutora Yara Marcondes Machado Castiglia pela prestimosa orientação para o desenvolvimento deste trabalho – tive o privilégio especial de tê-la como orientadora porque exerce com plenitude esta função – o meu muito obrigada.

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração direta ou indireta de muitas pessoas. Manifestamos nossa gratidão a todas elas e de forma particular:

à CAPES pelo incentivo, colaborando com o fornecimento da bolsa para o Programa de Incentivo à Capacitação de Docentes;

a todos os docentes e médicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu e do Serviço de Anestesiologia da Universidade Federal de Uberlândia, pelo incentivo e pela amizade;

aos Professores Doutores José Reinaldo Cerqueira Braz, Luiz Antonio Vane e Pedro Thadeu Galvão Vianna, pelo incentivo e vida acadêmica;

aos funcionários do Laboratório Experimental do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial ao Sr. Cristiano Corrêa de Oliveira, ao Sr. Jurandir Antônio e à Sr^a Mara Elizabeth Gaiotto Seabra, pelo auxílio na execução do procedimento experimental e das dosagens laboratoriais;

à Sr^a Selma Regina Guerra Valente, biomédica, funcionária do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, pelas dosagens laboratoriais da B₂-microglobulina;

ao Professor Doutor Arnaldo Moreira da Silva, do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, pela realização do estudo histológico através de microscópio de luz;

à Professora Doutora Kunie Iabuki Rabello Coelho, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pela realização do estudo histológico através da microscopia eletrônica de transmissão;

ao Professor Doutor Paulo Roberto Curi, pelo tratamento estatístico dos dados obtidos e pelas sugestões sempre pertinentes;

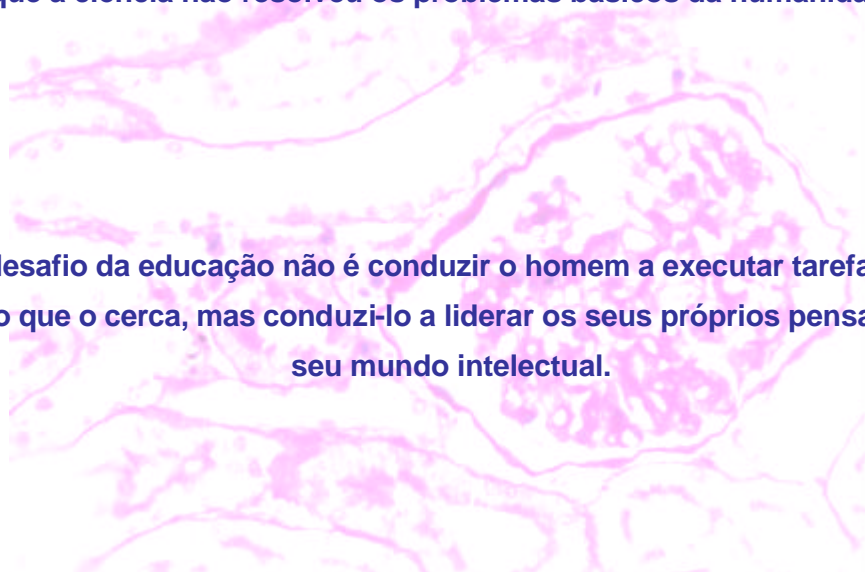
aos funcionários da Secretaria do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, em especial às Senhoras Neli Aparecida Pavan e Sônia Maria Martins da Silva e ao Sr. Danilo de Godoy;

à Sr^a Joana Jacirene Costa Teixeira, não só por sua ajuda valiosíssima na parte técnica da confecção do texto, mas também pela dedicação, solidariedade e paciência;

às bibliotecárias Luciana Pizanni e Rosemeire Aparecida Vicente, pela revisão bibliográfica e elaboração da ficha catalográfica;

aos Senhores Rogério Rodrigues Silva e Sílvio César Lavor Teixeira da Costa e às Senhoras Joana Jacirene Costa Teixeira e Lílian Figueiredo Silva, pela editoração final e encadernação deste trabalho.

O homem nunca usou tanto a ciência. No entanto, nunca desconfiou dela. Ele sabe que a ciência não resolveu os problemas básicos da humanidade.



O maior desafio da educação não é conduzir o homem a executar tarefas e dominar o mundo que o cerca, mas conduzi-lo a liderar os seus próprios pensamentos, o seu mundo intelectual.

Por que é que a memória humana não funciona como a memória dos computadores? Por que não nos recordamos do passado exatamente como ele foi? Aqui esconde um grande segredo da inteligência. Não recordamos o passado com exatidão não apenas por causa das dificuldades de registro cerebral, mas também porque um dos mais importantes papéis da memória não é transformar o homem num repetidor de informações do passado, mas um engenheiro de idéias, um construtor de novos pensamentos.

Augusto Jorge Cury

SUMÁRIO

Resumo	xxvi
Abstract	xxviii
1. Introdução	30
2. Objetivo	38
3. Material e Métodos	40
1. Animais utilizados	41
2. Grupos experimentais	42
3. Seqüência experimental	43
4. Atributos estudados	46
4.1 Hemodinâmicos	46
4.1.1 Freqüência cardíaca	46
4.1.2 Pressão arterial média	46
4.1.2 Pressão de cava inferior	46
4.1.3 <i>Clearance</i> de PAH	46
4.1.4 Fluxo sanguíneo renal	46
4.1.5 Resistência vascular renal	46
4.2 Sanguíneos	46
4.2.1 Hematócrito	46
4.2.2 Sódio plasmático	46
4.2.3 Potássio plasmático	46
4.2.4 Osmolalidade plasmática	46
4.3 De função renal	46
4.3.1 <i>Clearance</i> de creatinina	46
4.3.2 Fração de filtração	46
4.3.3 Volume urinário	46
4.3.4 Osmolalidade urinária	46
4.3.5 <i>Clearance</i> osmolar	46
4.3.6 <i>Clearance</i> de água livre	46
4.3.7 <i>Clearance</i> de sódio	47

4.3.8 Excreção urinária de sódio	47
4.3.9 Excreção fracionária de sódio	47
4.3.10 <i>Clearance</i> de potássio	47
4.3.11 Excreção urinária de potássio	47
4.3.12 Excreção fracionária de potássio	47
4.3.13 Proteinúria (β_2 -microglobulina)	47
4.4 Ventilatórios	47
4.4.1 pH	47
4.4.2 PaO ₂	47
4.4.3 PaCO ₂	47
4.4.4 P _{ET} CO ₂	47
4.5 De temperatura	47
4.5.1 Corporal	47
4.5.2 Do <i>canister</i> n° 1 da cal sodada	47
4.5.3 Do <i>canister</i> n° 2 da cal sodada	47
4.5.4 Ambiente	47
4.6 Estudo histológico dos rins	47
4.6.1 Microscopia de luz	47
4.6.2 Microscopia eletrônica de transmissão	47
5 Momentos estudados	49
6 Técnicas utilizadas	50
6.1 Preparo do animal	50
6.2 Administração de líquido e soluções	52
6.3 Medida dos atributos estudados	52
6.3.1 Medida da frequência cardíaca, da pressão arterial média, da pressão de cava inferior, da saturação da hemoglobina pelo O ₂ e do CO ₂ expirado e das temperaturas corporal, do <i>canister</i> 1 e do <i>canister</i> 2 da cal sodada e do ambiente ..	52
6.3.2 Medida do <i>clearance</i>	54
6.3.3 Dosagem de pH, PaO ₂ e PaCO ₂	54
6.4 Exame histológico	54
6.5 Métodos utilizados	55
6.5.1 Para-aminohipurato de sódio	55

6.5.2 Creatinina	56
6.5.3 Hematócrito	56
6.5.4 Osmolalidade urinária e plasmática	56
6.5.5 Sódio e potássio	56
6.5.6 pH, PaO ₂ , PaCO ₂	56
6.5.7 β ₂ -microglobulina	57
6.6 Fórmulas empregadas	57
6.6.1 <i>Clearance</i>	57
6.6.2 Excreção fracionária	57
6.6.3 Excreção urinária	57
6.6.4 Fluxo sanguíneo renal	58
6.6.5 Fração de filtração	58
6.6.6 <i>Clearance</i> osmolar	58
6.6.7 <i>Clearance</i> de água livre	58
6.6.8 Resistência vascular renal	59
7 Método estatístico	60
4. Resultados	62
1 – Frequência cardíaca	63
2 – Pressão arterial média	64
3 – Pressão de veia cava inferior	65
4 – Fluxo sanguíneo renal	66
5 – <i>Clearance</i> de para-aminohipurato de sódio	67
6 – <i>Clearance</i> de creatinina	68
7 – Resistência vascular renal	69
8 – Fração de filtração	70
9 – Volume urinário	71
10 – Hematócrito	72
11 – Sódio plasmático	73
12 – Potássio plasmático	74
13 – Osmolalidade plasmática	75
14 – Osmolalidade urinária	76
15 – <i>Clearance</i> osmolar	77
16 – <i>Clearance</i> de água livre	78

17 – <i>Clearance</i> de sódio	79
18 – Excreção urinária de sódio	80
19 – Excreção fracionária de sódio	81
20 – <i>Clearance</i> de potássio	82
21 – Excreção urinária de potássio	83
22 – Excreção fracionária de potássio	84
23 – pH do sangue arterial	85
24 – Pressão parcial do oxigênio arterial	86
25 – Saturação da hemoglobina pelo oxigênio	87
26 – Pressão parcial do dióxido de carbono arterial	88
27 – Pressão expirada final do dióxido de carbono	89
28 – Temperatura corporal	90
29 – Temperatura da cal sodada 1	91
30 – Temperatura da cal sodada 2	92
31 – Temperatura ambiente	93
32 – β_2 -microglobulina	94
33 – Microscopia de luz dos rins direito e esquerdo (GI)	95
34 – Microscopia de luz dos rins direito e esquerdo (GC)	98
35 – Microscopia eletrônica de transmissão	101
5. Discussão	105
1 Discussão da metodologia	106
1.1 Grupos experimentais	106
1.2 Hidratação	108
1.3 Ventilação	109
1.4 Administração de sevoflurano	110
2 Discussão dos resultados	111
2.1 Frequência cardíaca	111
2.2 Pressão arterial média	112
2.3 Pressão de veia cava inferior	115
2.4 Fluxo sanguíneo renal, <i>clearance</i> de PAH, <i>clearance</i> de creatinina, resistência vascular renal, fração de filtração e volume urinário.....	116
2.5 Hematócrito	140
2.6 Sódio plasmático, potássio plasmático e osmolalidade plasmática...	141

2.7	Osmolalidade urinária, <i>clearance</i> osmolar e <i>clearance</i> de água livre.....	145
2.8	<i>Clearance</i> de sódio, excreção urinária de sódio e excreção fracionária de sódio	149
2.9	<i>Clearance</i> de potássio, excreção urinária de potássio e excreção fracionária de potássio	156
2.10	pH do sangue arterial, pressão parcial de oxigênio arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão parcial do dióxido de carbono arterial e pressão expirada final do dióxido de carbono	158
2.11	Temperatura corporal	163
2.12	Temperatura da cal sodada 1, temperatura da cal sodada 2 e temperatura ambiente	169
2.13	β_2 -microglobulina	172
2.14	Estudo histológico dos rins à microscopia de luz e à microscopia eletrônica de transmissão	175
6.	Conclusão	183
7.	Referências bibliográficas	185
	Apêndice	203
	Tabela 1. Frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão veia cava inferior, fluxo sanguíneo renal, <i>clearance</i> de para-aminohipurato de sódio e <i>clearance</i> de creatinina (GI)	204
	Tabela 2. Resistência vascular renal, fração de filtração, volume urinário, hematócrito, sódio plasmático, potássio plasmático, osmolalidade plasmática (GI)	205
	Tabela 3. Osmolalidade urinária, <i>clearance</i> osmolar, <i>clearance</i> de água livre, <i>clearance</i> de sódio, excreção urinária de sódio e excreção fracionária de sódio (GI)	206

Tabela 4. <i>Clearance</i> de potássio, excreção urinária de potássio, excreção fracionária de potássio (GI)	207
Tabela 5. pH do sangue arterial, pressão parcial de oxigênio arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão parcial do dióxido de carbono arterial e pressão expirada final do dióxido de carbono (GI)	208
Tabela 6. Temperatura corporal, temperatura da cal sodada 1, temperatura da cal sodada 2 e temperatura ambiente (GI)	209
Tabela 7. Frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão veia cava inferior, fluxo sanguíneo renal, <i>clearance</i> de para-aminohipurato de sódio e <i>clearance</i> de creatinina (GC)	210
Tabela 8. Resistência vascular renal, fração de filtração, volume urinário, hematócrito, sódio plasmático, potássio plasmático, osmolalidade plasmática (GC)	211
Tabela 9. Osmolalidade urinária, <i>clearance</i> osmolar, <i>clearance</i> de água livre, <i>clearance</i> de sódio, excreção urinária de sódio e excreção fracionária de sódio (GC)	212
Tabela 10. <i>Clearance</i> de potássio, excreção urinária de potássio, excreção fracionária de potássio (GC)	213
Tabela 11. pH do sangue arterial, pressão parcial de oxigênio arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão parcial do dióxido de carbono arterial e pressão expirada final do dióxido de carbono (GC)	214
Tabela 12. Temperatura corporal, temperatura da cal sodada 1, temperatura da cal sodada 2 e temperatura ambiente (GC)	215

Lista de Figuras

Figura 1 -	Estrutura química do sevoflurano comparada com a de outros anestésicos inalatórios	32
Figura 2 -	Frequência cardíaca. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.....	63
Figura 3-	Pressão arterial média. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	64
Figura 4 -	Pressão de veia cava inferior. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	65
Figura 5 -	Fluxo sanguíneo renal. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	66
Figura 6 -	<i>Clearance</i> de PAH. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada um dos momentos nos dois grupos experimentais	67
Figura 7 -	<i>Clearance</i> de creatinina. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	68
Figura 8 -	Resistência vascular renal. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	69
Figura 9 -	Fração de filtração. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	70
Figura 10 -	Volume urinário. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	71
Figura 11 -	Hematócrito. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	72
Figura 12 -	Sódio plasmático. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	73
Figura 13 -	Potássio plasmático. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	74
Figura 14 -	Osmolalidade plasmática. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.....	75

Figura 15 -	Osmolalidade urinária. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	76
Figura 16 -	<i>Clearance</i> osmolar. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	77
Figura 17 -	<i>Clearance</i> de água livre. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	78
Figura 18 -	<i>Clearance</i> de sódio. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	79
Figura 19 -	Excreção urinária de sódio. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	80
Figura 20 -	Excreção fracionária de sódio. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	81
Figura 21 -	<i>Clearance</i> de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	82
Figura 22 -	Excreção urinária de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	83
Figura 23 -	Excreção fracionária de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	84
Figura 24 -	pH do sangue arterial. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	85
Figura 25 -	Pressão parcial de oxigênio arterial. Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	86
Figura 26 -	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	87
Figura 27 -	Pressão parcial do dióxido de carbono arterial. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	88
Figura 28 -	Pressão expirada final do dióxido de carbono. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	89

Figura 29 -	Temperatura corporal. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	90
Figura 30 -	Temperatura da cal sodada 1. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	91
Figura 31 -	Temperatura da cal sodada 2. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	92
Figura 32 -	Temperatura ambiente. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais	93
Figura 33 -	β_2 -microglobulina. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento	94
Figura 34 -	Rim direito do cão nº 2, do GI, apresentando glomérulo e túbulos proximais sem alterações histológicas, borda em escova preservada: 210X, ácido periódico de Schiff; e 420X, ácido periódico de Schiff ..	96
Figura 35 -	Rim esquerdo do cão nº 3, do GI, apresentando leucocitose discreta: 210X, hematoxilina-eosina; e 420X, hematoxilina-eosina	97
Figura 36 -	Rim direito do cão nº 1, do GC, apresentando glomérulo e túbulos proximais sem alterações histológicas, borda em escova preservada: 210X, ácido periódico de Schiff; e 420X, ácido periódico de Schiff ..	99
Figura 37 -	Rim esquerdo do cão nº 1, do GC, apresentando tumefação celular focal moderada: 210X, hematoxilina-eosina; e 420X, hematoxilina-eosina	100
Figura 38 -	Rim direito de cão, apresentando epitélio tubular normal contendo vesícula lisossomais claras e escuras no citoplasma (3000X)	101
Figura 39 -	Rim direito de cão, apresentando célula epitelial normal com microvilosidades regulares e mitocôndria preservadas (7000X)	101
Figura 40 -	Rim esquerdo de cão do GI, apresentando epitélio tubular com preservação de microvilosidades e de outras organelas, ao lado de discreta dilatação do retículo endoplasmático (3000X)	102
Figura 41 -	Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com perda focal de microvilosidades, fazendo protrusão luminal. Discreta degeneração hidrópica (7000X)	102

Figura 42 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com degeneração hidrópica e presença de mitocôndria livres na superfície luminal (7000X)	103
Figura 43 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com destruição focal da membrana citoplasmática apical e mitocôndria livres na superfície luminal (7000X)	103
Figura 44 - Rim esquerdo de cão do GC, apresentando epitélio tubular com discreta dilatação do retículo endoplasmático: microvilosidades regulares (3000X); mitocôndria; microvilosidades e lisossomos preservados (7000X)	104
Figura 45 - Rim esquerdo de cão do GC, apresentando degeneração hidrópica apical de uma célula epitelial com perda de microvilosidades (7000X)	104

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Frequência cardíaca. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	63
Tabela 2 -	Frequência cardíaca. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	63
Tabela 3 -	Pressão arterial média. Médias e desvios-padrão dos grupos obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	64
Tabela 4 -	Pressão arterial média. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	64
Tabela 5 -	Pressão de veia cava inferior. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	65
Tabela 6 -	Pressão de veia cava inferior. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	65
Tabela 7 -	Fluxo sanguíneo renal. Medianas dos grupos em cada momento	66
Tabela 8 -	Fluxo sanguíneo renal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	66
Tabela 9 -	<i>Clearance</i> de PAH. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	67
Tabela 10 -	<i>Clearance</i> de PAH. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	67
Tabela 11 -	<i>Clearance</i> de creatinina. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	68
Tabela 12 -	<i>Clearance</i> de creatinina. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	68

Tabela 13 - Resistência vascular renal. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	69
Tabela 14 - Resistência vascular renal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	69
Tabela 15 - Fração de filtração. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	70
Tabela 16 - Fração de filtração. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	70
Tabela 17 - Volume urinário. Medianas dos dois grupos em cada momento experimental	71
Tabela 18 - Volume urinário. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	71
Tabela 19 - Hematócrito. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	72
Tabela 20 - Hematócrito. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	72
Tabela 21 - Sódio plasmático. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	73
Tabela 22 - Sódio plasmático. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	73
Tabela 23 - Potássio plasmático. Medianas dos grupos em cada momento	74
Tabela 24 - Potássio plasmático. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	74
Tabela 25 - Osmolalidade plasmática. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	75
Tabela 26 - Osmolalidade plasmática. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	75

Tabela 27 - Osmolaridade urinária. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	76
Tabela 28 - Osmolalidade urinária. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	76
Tabela 29 - <i>Clearance</i> osmolar. Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais	77
Tabela 30 - <i>Clearance</i> osmolar. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	77
Tabela 31 - <i>Clearance</i> de água livre. Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais	78
Tabela 32 - <i>Clearance</i> de água livre. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	78
Tabela 33 - <i>Clearance</i> de sódio. Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais	79
Tabela 34 - <i>Clearance</i> de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	79
Tabela 35 - Excreção urinária de sódio. Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais	80
Tabela 36 - Excreção urinária de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	80
Tabela 37 - Excreção fracionária de sódio. Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais	81
Tabela 38 - Excreção fracionária de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	81
Tabela 39 - <i>Clearance</i> de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	82
Tabela 40 - <i>Clearance</i> de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	82

Tabela 41 - Excreção urinária de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	83
Tabela 42 - Excreção urinária de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	83
Tabela 43 - Excreção fracionária de potássio. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	84
Tabela 44 - Excreção fracionária de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	84
Tabela 45 - pH do sangue arterial. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	85
Tabela 46 - pH do sangue arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	85
Tabela 47 - Pressão parcial de oxigênio arterial. Medianas dos grupos em cada momento	86
Tabela 48 - Pressão parcial de oxigênio arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	86
Tabela 49 - Saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	87
Tabela 50 - Saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	87
Tabela 51 - Pressão parcial do dióxido de carbono arterial. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	88

Tabela 52 - Pressão parcial do dióxido de carbono arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	88
Tabela 53 - Pressão expirada final do dióxido de carbono. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	89
Tabela 54 - Pressão expirada final do dióxido de carbono. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	89
Tabela 55 - Temperatura corporal. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	90
Tabela 56 - Temperatura corporal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	90
Tabela 57 - Temperatura da cal sodada 1. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	91
Tabela 58 - Temperatura da cal sodada 1. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	91
Tabela 59 - Temperatura da cal sodada 2. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	92
Tabela 60 - Temperatura da cal sodada 2. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	92
Tabela 61 - Temperatura ambiente. Médias e desvios-padrão dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais	93
Tabela 62 - Temperatura ambiente. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários	93

Tabela 63 -	Valores de β_2 -microglobulina. Médias e desvios-padrão dos grupos em cada momento	94
Tabela 64 -	Resultados da microscopia de luz dos rins direitos dos cães do GI	95
Tabela 65 -	Resultados da microscopia de luz dos rins esquerdos dos cães do GI	95
Tabela 66 -	Resultados da microscopia de luz dos rins direitos dos cães do GC ...	98
Tabela 67 -	Resultados da microscopia de luz dos rins esquerdos dos cães do GC	98

Lista de Abreviaturas

6-ceto-PGF1 α	- Método para Medida da Síntese de Prostaglandina F1 α
°C	- Graus Célsius
%	- Percentagem
(s)	- Desvio-Padrão
(x)	- Média Aritmética
ADP	- Adenosina 5'-Difosfato
AMP	- Adenosina Monofosfato
AMP _C	- Adenosina Monofosfato Cíclico
AT ₁ , AT ₂	- Receptores de Angiotensina II
ATP	- Adenosina Trifosfato
ATPase	- Adenosina Trifosfatase
bat.min ⁻¹	- Batimentos por Minuto
$\beta_2\mu$	- β_2 -Microglobulina
C	- <i>Clearance</i>
Ca ²⁺	- Cálcio
CAM	- Concentração Alveolar Mínima
C _{Cr}	- <i>Clearance</i> de Creatinina
C _{H₂O}	- <i>Clearance</i> de Água Livre
C _K	- <i>Clearance</i> de Potássio
C _{Na}	- <i>Clearance</i> de Sódio
CO ₂	- Dióxido de Carbono
C _{Osm}	- <i>Clearance</i> Osmolar
C _{PAH}	- <i>Clearance</i> de Para-aminohipurato de Sódio
Cr	- Creatinina
DAG	- Diacilglicerol
ECG	- Eletrocardiograma
EF	- Excreção Fracionária
EF _K	- Excreção Fracionária de Potássio
EF _{Na}	- Excreção Fracionária de Sódio
ET ₁ , ET ₂ , ET ₃	- Endotelina 1, Endotelina 2 e Endotelina 3
ET _A , ET _B	- Receptores A e B da Endotelina
ET _{B1} , ET _{B2}	- Receptores B1 e B2 da Endotelina
ETCO ₂	- Pressão Expirada Final do Dióxido de Carbono
EUA / USA	- Estados Unidos da América (<i>United States America</i>)
FC	- Frequência Cardíaca
FF	- Fração de Filtração
FIO ₂	- Fração Inspirada de Oxigênio
FSR	- Fluxo Sangüíneo Renal
g%	- Grama Percentual
GC	- Grupo Controle
GI	- Grupo Isquemia
GMP _C	- Guanosina Monofosfato Cíclico
h	- Hora
HE	- Hematoxilina-Eosina
HFIP	- Metabólito Fluoreto Orgânico Hexafluoroisopropanol
Ht	- Hematócrito

IMP	- Inosina 5'-Monofosfato
IP3	- Trifosfato de Inositol
irpm	- Incursões Respiratórias por Minuto
K ⁺	- Potássio
KCl	- Cloreto de Potássio
kg	- Quilograma
KOH	- Hidróxido de Potássio
kV	- Quilovolt
L.min ⁻¹	- Litro por Minuto
Md	- Mediana
MEIA	- Imunoensaio Enzimático por Micropartículas
mEq.L ⁻¹	- Miliequivalente por Litro
MET	- Microscopia Eletrônica de Transmissão
mg.kg ⁻¹	- Miligrama por Quilograma
mg.L ⁻¹	- Miligrama por Litro
mg.mL ⁻¹	- Miligrama por Mililitro
min	- Minuto
mL	- Mililitro
mL.kg ⁻¹	- Mililitro por Quilograma
mL.kg ⁻¹ .h ⁻¹	- Mililitro por Quilograma por Hora
mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹	- Mililitro por Quilograma por Minuto
mL.min ⁻¹	- Mililitro por Minuto
mmHg	- Milímetro de Mercúrio
mmHg.min ⁻¹ .mL ⁻¹	- Milímetro de Mercúrio por Minuto por Mililitro
mmol.L ⁻¹	- Milimol por Litro
mol	- Mol
mOsm	- Miliosmol
mOsm.kgH ₂ O ⁻¹	- Miliosmol por Quilograma de Água
mov.min ⁻¹	- Movimentos Respiratórios por Minuto
mV	- Milivolt
μEq.min ⁻¹	- Microequivalente por Minuto
μEq.min ⁻¹ .kg ⁻¹	- Microequivalente por Minuto por Quilograma
μg	- Micrograma
μg.kg ⁻¹	- Micrograma por Quilograma
μg.L ⁻¹	- Micrograma por Litro
μm	- Micrômetro
μM	- Micromol
Na ⁺	- Sódio
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	- Enzima de Sódio Potássio ATPase
NaOH	- Hidróxido de Sódio
nm	- Nanômetro
O ₂	- Oxigênio
OsO ₄	- Tetróxido de Ósmio
P	- Concentração da Substância no Plasma
P450	- Citocromo P450
PaCO ₂	- Pressão Parcial do Dióxido de Carbono Arterial
PAF	- Fator Ativador Plaquetário
PAH	- Para-aminohipurato de Sódio
PAM	- Pressão Arterial Média

PAMS	-	Ácido Periódico de Methenamina-prata
PaO ₂	-	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
PAS	-	Ácido Periódico de Schiff
PEEP	-	Pressão Expiratória Final Positiva
P _{ET} CO ₂	-	Pressão Expirada Final do Dióxido de Carbono
PGD ₂	-	Prostaglandina D ₂
PGF ₂ α	-	Prostaglandina F ₂ α
PGI ₂ , PGE ₂	-	Prostaglandina I ₂ e Prostaglandina E ₂
P _K	-	Potássio Plasmático
pH	-	Concentração Hidrogeniônica
pHa	-	Concentração Hidrogeniônica do Sangue Arterial
P _{Na}	-	Sódio Plasmático
P _{Osm}	-	Osmolalidade Plasmática
ppm	-	Parte Por Milhão
PVCI	-	Pressão de Veia Cava Inferior
RVR	-	Resistência Vascular Renal
SpO ₂	-	Saturação da Hemoglobina pelo Oxigênio
T	-	Temperatura Corporal
T ₁ , T ₂	-	Temperatura da Cal Sodada 1 e 2
T _A	-	Temperatura Ambiente
TXA ₂	-	Tromboxano A ₂
U	-	Concentração da Substância na Urina
U _K V	-	Excreção Urinária de Potássio
U _{Na} V	-	Excreção Urinária de Sódio
UNESP	-	Universidade Estadual Paulista
U _{Osm}	-	Osmolalidade Urinária
UV	-	Excreção Urinária
V	-	Volume Urinário
X ²	-	Qui-quadrado

Reis MRC. Efeitos do sevoflurano sobre rins isquêmicos. Estudo experimental no cão. Botucatu, 2003. 215p. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina, campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Apesar das diversas evidências clínicas que garantem sua segurança, a questão dos potenciais efeitos adversos do sevoflurano sobre a função renal continua gerando controvérsias. Este estudo, prospectivo, foi realizado com 16 cães, submetidos à indução anestésica com fentanil ($20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e propofol (6mg.kg^{-1}), à manutenção com sevoflurano a 3% e à ventilação artificial dos pulmões com fluxo de L.min^{-1} e $\text{FIO}_2 = 0,3$. Foram realizados cateterismos, instalação de aparelhos de registro, preparação cirúrgica com lombotomia direita para nefrectomia e lombotomia esquerda para ligadura da artéria renal esquerda, por período de 30 minutos, com reperfusão, e cateterização do ureter esquerdo para coleta de urina. Para estudo do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular, foi infundida solução de para-aminohipurato de sódio (PAH) e de creatinina. Estudaram-se as alterações que poderiam ocorrer na função renal sob a ação do sevoflurano, após 30 minutos de isquemia renal e posterior reperfusão (GI), e sem isquemia (GC).

Foram estudados a frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão de veia cava inferior, fluxo sanguíneo renal, *clearance* de PAH e de creatinina, resistência vascular renal, fração de filtração, volume urinário, hematócrito, sódio e potássio plasmáticos, osmolalidade plasmática e urinária, *clearance* osmolar, de água livre e de sódio, excreção urinária e fracionária de sódio, *clearance*, excreção urinária e fracionária de potássio, pHa , PaO_2 , SpO_2 , PaCO_2 , ETCO_2 , temperatura corporal, da cal sodada 1 e 2 e ambiente e β_2 -microglobulina. Foram colhidos fragmentos para estudo histológico dos rins direito e esquerdo de cada animal, realizado por microscopia de luz e eletrônica de transmissão.

Estes atributos foram pesquisados em 4 momentos que tiveram duração de 30 minutos cada, sendo o primeiro momento (M1) o controle. Em seguida, procedeu-se à ligadura da artéria renal esquerda, durante 30 minutos, com posterior reperfusão do órgão, em GI. O momento M1 foi obtido 30 min após a administração do *prime* de PAH e creatinina (GI e GC), M2, 90 min após o *prime* de PAH e creatinina (GI e GC) e

imediatamente após a reperfusão, em GI, M3, 120 min após o *prime* de PAH e creatinina (GI e GC) e 30 min após a reperfusão (GI) e M4, 150 min após o *prime* de PAH e creatinina (GI e GC) e 60 min após a reperfusão, em GI.

Após a análise estatística dos resultados obtidos, verificou-se que: 1) GI apresentou maiores valores de frequência cardíaca, de sódio plasmático, de *clearance* de água livre, de PaCO₂ e ETCO₂; 2) GC apresentou maiores valores de *clearance* de PAH e osmolalidade urinária, em M1 e M2, do fluxo sanguíneo renal, em M1, do potássio plasmático, e, em M2, do volume urinário, *clearance* osmolar e de sódio e excreção urinária de sódio.

À microscopia de luz, foi encontrada, nos rins esquerdos de GI, leucocitose discreta, e, nos de GC, tumefação celular focal. À microscopia eletrônica de transmissão, foram encontradas, nos rins esquerdos de GI, discreta dilatação do retículo endoplasmático, degeneração hidrópica apical e de células do túbulo proximal, com perda focal de microvilosidades, fazendo protrusão luminal, e mitocôndrias livres na superfície luminal, e, nos de GC, discreta dilatação do retículo endoplasmático e degeneração hidrópica apical. Os rins direitos de ambos os grupos não mostraram alterações significativas.

Conclui-se, portanto, que a isquemia renal levou às alterações na morfologia e função renais, em GI, enquanto que o sevoflurano, se produziu as alterações observadas em GC, o fez de maneira discreta e reversível.

Palavras-chave: Anestésico, Cão, Histologia, Isquemia, Rim, Sevoflurano

Reis MRC. The effects of sevoflurane on ischemic kidneys. Experimental study in dogs. Botucatu, 2003. 215p. PhD in anesthesiology School of Medicine, campus of Botucatu, Paulista State University "Julio de Mesquita Filho".

ABSTRACT

Despite mounting clinical evidence that supports its safety, the question of the potential adverse effects of sevoflurane on renal function continues to generate some controversy. In a prospective study, sixteen dogs were submitted to anesthesia induction with fentanyl ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and propofol ($6 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and maintenance with 3% sevoflurane, and to the artificial ventilation with $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ flow and $\text{FIO}_2 = 0,3$. There were catheterizations and the installation of registration apparatus, surgical preparation with right lumbotomy to nephrectomy and left lumbotomy to clamping of left renal artery during a period of 30 minutes with reperfusion, and catheterization of the left ureter to urine collection. In order to study effective renal plasma flow and glomerular filtration rate, a solution containing para-aminohippurate sodium (PAH) and creatinine was infused. The changes that could happen in the renal function under sevoflurane effect and after 30 min of renal ischemia and reperfusion (GI), and without ischemia (GC) were studied.

The following attributes were studied: heart rate, mean arterial blood pressure, inferior vena cava pressure, renal blood flow, PAH and creatinine clearance, renal vascular resistance, filtration fraction, urinary flow, hematocrit, serum sodium and potassium, serum and urinary osmolalities, osmolar, free water and sodium clearance, urinary and fractionary sodium excretions, potassium clearance, urinary and fractionary potassium excretions, pHa , PaO_2 , SpO_2 , PaCO_2 , ETCO_2 , body, soda lime 1 and 2, and room temperatures and β_2 -microglobuline. Right and left renal fragments were collected to histological studies through light and electronic transmission microscopies.

The attributes were studied in four 30 minutes moments, with control being the first moment (M1). After that moment, the left renal artery was clamped for 30 min with reperfusion, in GI. The M1 moment was taken 30 min after the prime of PAH and creatinine (GI and GC); M2, 90 min after the prime of PAH and creatinine (GI and GC) and immediately after reperfusion, in GI; M3, 120 min after the prime of PAH and creatinine (GI and GC) and 30 min after reperfusion, and M4, 150 min after the prime of PAH and creatinine (GI and GC) and 90 min after reperfusion, in GI.

Statistical analysis of the results verified: 1) GI presented higher values of heart rate, serum sodium, free water clearance, PaCO₂ and ETCO₂; 2) GC presented higher values of PAH clearance and urinary osmolality; renal blood flow, in M1 and M2; serum potassium, in M1; and urinary flow, osmolar and sodium clearance, and sodium urinary excretion, in M2.

The light microscopy of the left kidneys of GI found mild leucocitose, and of GC, focal cellular tumefaction. The electronic microscopy of transmission found, in the left kidneys of GI, mild endoplasmic reticulum dilatations, hydropic apical and proximal tubular cells degeneration, with focal loss of microvilli, making luminal protrusion and free mitochondria in the luminal surface, and in the left kidneys of GC, mild dilatations of endoplasmic reticulum and hydropic apical degeneration. The right kidneys of both groups didn't show significant changes.

In summary, renal ischemia brought alterations to renal morphology and function in GI. Sevoflurane, if caused the alterations observed in GC, did it in a mild and reversible manner.

Key- words: Anesthetic; dog; histology; ischemia; kidney; sevoflurane.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Reis, Mirian Rizza Campos.

Efeito do sevoflurano sobre rins isquêmicos: estudo experimental no
cão / Mirian Rizza Campos Reis. – 2003.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista, 2003.

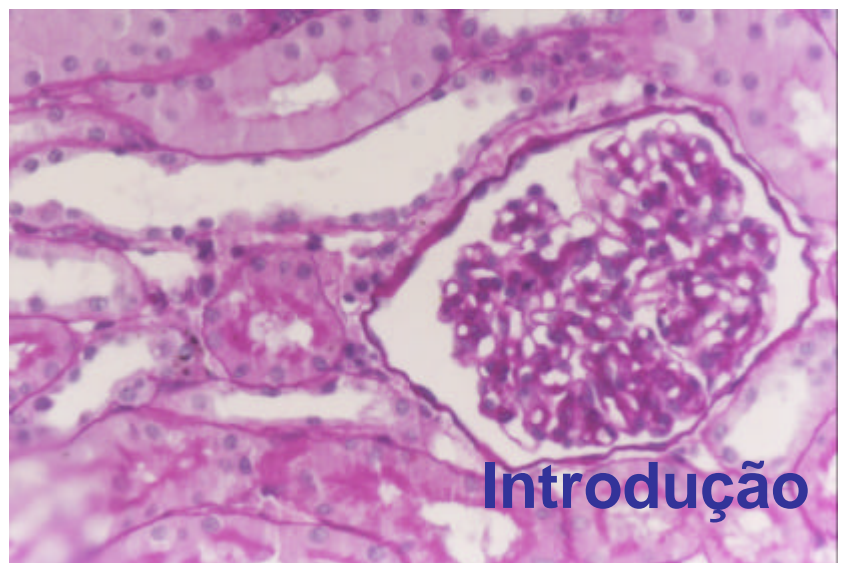
Orientador: Yara Marcondes Machado Castiglia

Assunto CAPES: 40102130

1. Anestesiologia. 2. Rins

CDD 617.96

Palavras-chave: Anestésico, Cão, Histologia, Isquemia, Rim, Sevoflurano.



As pesquisas para desenvolver um agente anestésico inalatório seguro, não inflamável, começaram em 1930 quando químicos descobriram que a substituição do flúor por outros halogêneos “diminui o ponto de ebulição, aumenta a estabilidade, e geralmente diminui a toxicidade” (BOOTH e BIXBY, 1932). Este trabalho foi continuado por McBee, que usou seu conhecimento da química dos fluoretos, obtido pelo trabalho no projeto da bomba atômica de “Manhattan”, para investigar o número de compostos que contém flúor, já que nenhum deles estava disponível para uso clínico. Em 1951, Suckling sintetizou o halotano e rapidamente iniciou-se a pesquisa por outros anestésicos clinicamente úteis. O sevoflurano (fig 1) foi primeiramente sintetizado em 1968 pelos Laboratórios Regan e Travenol, Illinois, quando investigavam uma série de éteres halometil poli-fluoroisopropil. O composto foi inicialmente publicado pelos seus co-trabalhadores, em 1971 (WALLIN e NAPOLI, 1971). O grupo do Travenol descreveu os resultados dos experimentos animais que caracterizaram as propriedades clínicas importantes do novo anestésico (WALLIN *et al.*, 1975). O seu desenvolvimento foi impedido, mais tarde, pelos aparentes efeitos tóxicos, mostrados finalmente ser consequência do modelo experimental inadequado (HITT *et al.*, 1977). Os primeiros estudos em voluntários, relatados por Holaday e Smith (1981), foram encorajadores. No entanto, os trabalhos posteriores sofreram demora por causa dos problemas de biotransformação e estabilidade com os absorvedores do dióxido de carbono. Naquela época, teve-se a impressão de que o isoflurano seria a droga mais disponível para desenvolvimento comercial (BROWN Jr e FRINK Jr, 1992). Baxter Travenol venderam os direitos do sevoflurano para o Anaquest (Ohmeda/BOC), que por sua vez os venderam para a Companhia Maruishi. A Maruishi continuou a pesquisa, liberando finalmente o sevoflurano para uso clínico no Japão, em maio de 1990. Ao final de 1993, foi estimado que um milhão de

pacientes já tinham recebido sevoflurano (EGER II, 1994). A pesquisa contínua por um agente inalatório com características de indução, despertar e recuperação rápidos estimulou os recentes novos exames do sevoflurano (SMITH, NATHANSON e WHITE, 1996).

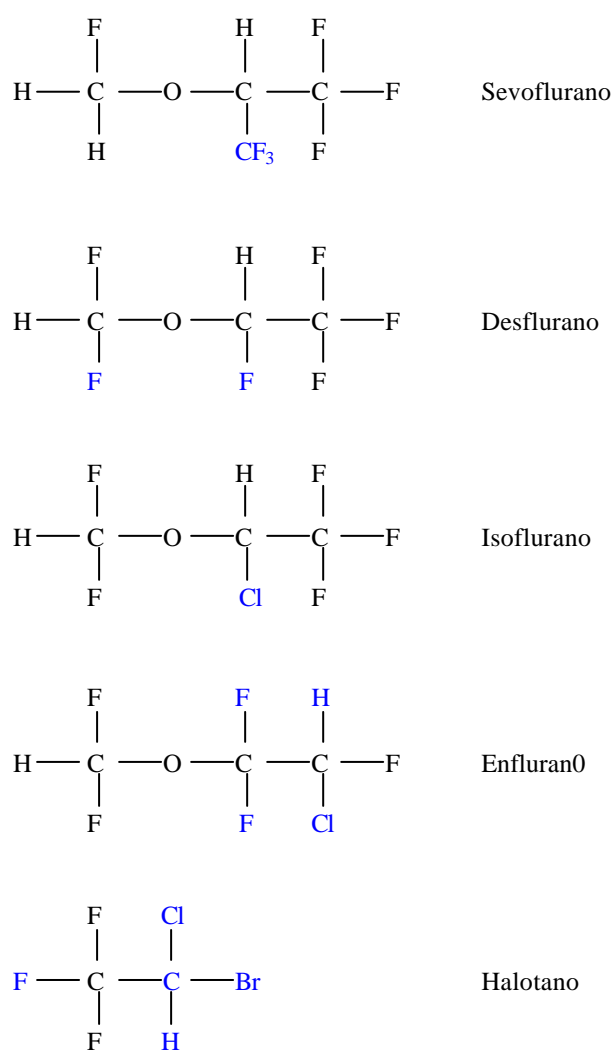


Figura 1 –Estrutura química do sevoflurano comparada com a de outros anestésicos inalatórios.

O sevoflurano (fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propil éter) foi sintetizado no final dos anos 1960, mas tornou-se disponível para o uso clínico nos anos 1990. Duas

características “não-ideais”, a liberação de íon fluoreto e a instabilidade da base na presença de absorvedor de dióxido de carbono, fizeram com que houvesse demora na sua liberação para uso clínico. No entanto, a experiência com o sevoflurano (mais de 2 milhões de anestésias) sugere que a toxicidade do fluoreto e do composto A seja menor do que a que se acreditava existir quando da sua fabricação (BROWN Jr, 1995).

O sevoflurano é um metil etil éter fluorado. Por causa desta fluoração tanto o desflurano (0,42) como o sevoflurano (0,66-0,69) têm baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás o qual se aproxima daquele do óxido nitroso (0,47) (MALVIYA e LERMAN, 1990). O sevoflurano tem ponto de ebulição (58,6°C) e pressão de vapor (185mmHg) semelhantes aos do isoflurano (48,5°C e 240mmHg), enflurano (56,5°C e 172mmHg) e halotano (50,2°C e 244mmHg) e, por isso, pode ser usado em vaporizadores convencionais (HOLADAY e SMITH, 1981; BROWN Jr, 1995).

As propriedades físicas do sevoflurano, que produzem seu perfil cinético, nos dão uma droga que tem significativa vantagem sobre o isoflurano e enflurano e é semelhante ao desflurano e ao propofol. A baixa solubilidade sangue/gás do sevoflurano (0,66) permite sua rápida captação pelos pulmões e recuperação da anestesia geral. Além disso, os efeitos farmacodinâmicos e a utilidade clínica desse agente são excelentes. A ausência de irritação respiratória, combinada com bom perfil cardiovascular, e o fato de ser anestésico de ação rápida e possuir odor agradável fazem com que seja bem aceito como agente inalatório, tanto por adultos, como por crianças (MALVIYA e LERMAN, 1990).

O sevoflurano é metabolizado no fígado (3% a 6%), do mesmo modo que os outros anestésicos voláteis de uso corrente (KHARASCH e THUMMEL, 1993). Além disso, alguns anestésicos voláteis sofrem metabolismo em outros órgãos, como, por exemplo, o rim.

Assim como todos os anestésicos voláteis utilizados atualmente, o sevoflurano é degradado pelos absorvedores de dióxido de carbono nos aparelhos de anestesia (BITO e IKEDA, 1995).

O sevoflurano é metabolizado a fluoreto inorgânico e a metabólito fluoreto orgânico hexafluoroisopropanol (HFIP) (HOLADAY e SMITH, 1981). A concentração plasmática ou sérica de fluoreto em um adulto normal varia de 10-20 μ M após 1-2 CAM-h de sevoflurano, 20-40 μ M após 2-7 CAM-h e 20-90 μ M após grandes exposições ao sevoflurano, e geralmente com o pico dentro da primeira hora após o final da anestesia (KHARASCH, 1995). O HFIP é conjugado a HFIP-glucoronídeo, que é rapidamente excretado na urina e parece não ser tóxico. O metabolismo do sevoflurano não contribui para o término clínico do efeito da droga, diferentemente do que acontece com o halotano (KHARASCH *et al.*, 1995b). O pico de concentração do fluoreto após sevoflurano é aproximadamente 1,5 a 2 vezes maior do que aquele após enflurano. No entanto, as concentrações de fluoreto após sevoflurano diminuem de modo significativamente mais rápido do que aquela após enflurano e marcadamente mais rápido do que aquela após metoxiflurano. As taxas relativas de metabolismo anestésico em estudos clínicos em seres humanos, avaliadas a partir do pico sérico das concentrações de fluoreto, são, em ordem decrescente, as de metoxiflurano, sevoflurano, enflurano, isoflurano e desflurano. A extensão do metabolismo do sevoflurano, análoga à área sob a curva de tempo concentração-metabólito ou excreção total do metabólito, tem sido estimada em 2% a 5% da dose captada (HOLADAY e SMITH, 1981; KHARASCH *et al.*, 1995a). A extensão do metabolismo do sevoflurano é menor do que a do enflurano (8,5%), halotano (46%) e metoxiflurano (75%), e maior do que a do isoflurano e desflurano (menor que 1%) (CARPENTER *et al.*, 1986). Em geral, o perfil da concentração do fluoreto plasmático em relação ao tempo, para o sevoflurano, lembra o do enflurano.

O citocromo P450 2E1 tem sido identificado como a enzima hepática humana responsável pelo maior metabolismo do sevoflurano *in vitro* (KHARASCH e THUMMEL, 1993) e *in vivo* (KHARASCH *et al.*, 1995b). Alguns pacientes obesos com valores hepáticos potencialmente elevados de P450 2E1 exibem metabolismo aumentado do sevoflurano (HIGUCHI *et al.*, 1993). Inibição da atividade do P450 2E1 em seres humanos pelo dissulfiran diminui marcadamente o metabolismo do sevoflurano (KHARASCH *et al.*, 1995b). Indução enzimática com fenobarbital não tem efeito sobre o metabolismo do sevoflurano em seres humanos. A atividade do P450 2E1 é maior quando do uso crônico de etanol e isoniazida e o metabolismo do sevoflurano pode estar aumentado por essas drogas. Não há nenhum efeito clínico observado, até o momento, particularmente efeito sobre a função renal, tanto do aumento como da diminuição do metabolismo do sevoflurano.

Metoxiflurano, enflurano, isoflurano e sevoflurano podem todos resultar em concentrações plasmáticas de fluoreto excedendo 50 μ M, limiar acima do qual o metoxiflurano causou toxicidade renal (COUSINS e MAZZE, 1973). No entanto, nenhum desses outros anestésicos tem sido associado com toxicidade renal quando as concentrações de fluoreto excedem 50 μ M. Porque as drogas freqüentemente causam toxicidade no órgão no qual elas são metabolizadas a metabólitos tóxicos, uma investigação recente examinou o metabolismo renal dos anestésicos voláteis (KHARASCH *et al.*, 1995a). A desfluoração do metoxiflurano pelo rim humano foi substancialmente maior do que a do sevoflurano e exibiu grande variabilidade entre os indivíduos. Três tipos de citocromo P450 humano metabolizaram o metoxiflurano três a 10 vezes mais rapidamente do que o sevoflurano. Se o fluoreto gerado no rim ou outros metabólitos são nefrotóxicos, então o metabolismo renal pode contribuir para a nefrotoxicidade do metoxiflurano, enquanto que a relativa ausência de nefrotoxicidade clínica do sevoflurano pode estar relacionada com o metabolismo renal

mínimo, apesar de as concentrações do fluoreto plasmático poderem exceder a 50 μ M (KHARASCH *et al.*, 1995a).

Os absorvedores de dióxido de carbono contêm bases fortes que degradam todos os anestésicos voláteis de uso corrente. Os produtos de degradação de interesse são o monóxido de carbono e os compostos de difluorovinil, tal como o Composto A, que é oriundo do sevoflurano e B, C, D, F e E que são originários do halotano (FINKELSTEIN, BAGGS e ANDERS, 1992; MORIO *et al.*, 1992). O sevoflurano, diferentemente do isoflurano, enflurano e particularmente desflurano, não é degradado a monóxido de carbono (FANG *et al.*, 1995).

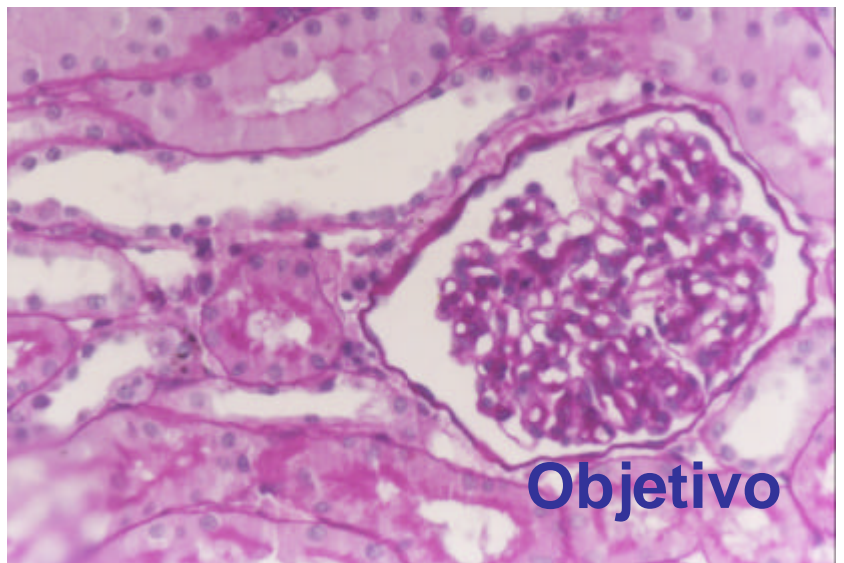
São conhecidos vários fatores que afetam a taxa de degradação do sevoflurano e a formação do Composto A em aparelhos de anestesia. Altas concentrações de Composto A ocorrem com elevadas temperaturas do absorvedor de CO₂ e elevada produção de CO₂, embora a insuflação do CO₂ durante cirurgia laparoscópica não leve a aumento da formação de Composto A. Quando se utiliza sevoflurano em altas concentrações, ocorre maior formação de Composto A com cal baritada e baixos fluxos de gás fresco, do que com cal sodada (BITO e IKEDA, 1995).

O Composto A é nefrotóxico em ratos, causando necrose tubular proximal corticomedular, que se manifesta por elevação sérica da uréia e creatinina, glicosúria e proteinúria, com dose letal média de 330-420 ppm e limiar de lesão estimado em 50-114 ppm para uma exposição de três horas (MORIO *et al.*, 1992; GONSOWSKI *et al.*, 1994; KELLER *et al.*, 1995). O pico da concentração do Composto A durante a anestesia com sevoflurano em circuito fechado com baixos fluxos em seres humanos é de 8-24 ppm e 20-32 ppm com cal sodada e cal baritada, respectivamente, em todos os estudos publicados até a presente data (JIN *et al.*, 1995; BITO e IKEDA, 1996).

Em seres humanos, a produção de Composto A durante a anestesia com sevoflurano em circuito fechado ou vigência de baixos fluxos de gases não mostrou efeito na função renal pós-operatória em nenhuma investigação publicada até o momento (JIN *et al.*, 1995; BITO e IKEDA, 1996). Bito e Ikeda (1996) examinaram 50 pacientes, verificaram as concentrações de Composto A, estudaram a função renal durante 14 dias de pós-operatório e não encontraram nenhum caso de lesão renal associado ao Composto A.

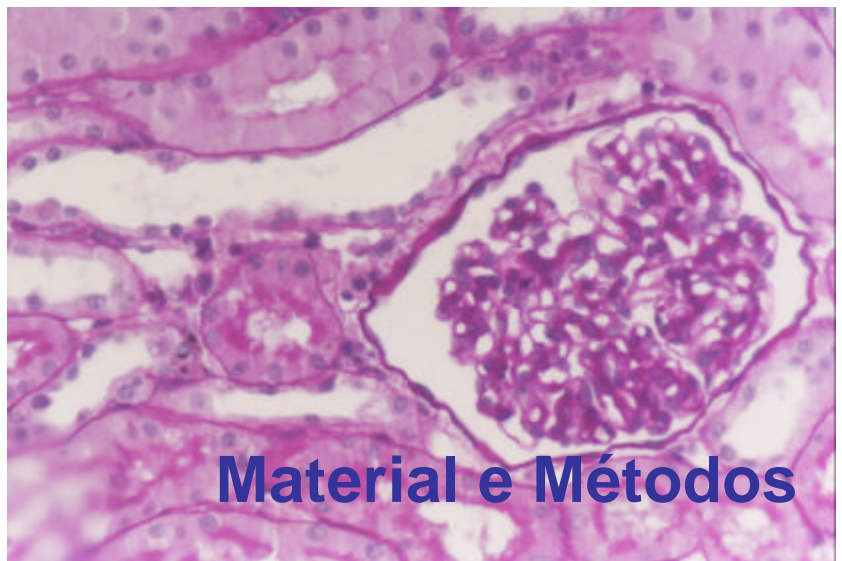
O Composto A passa por várias vias do metabolismo. Como o sevoflurano, ele é desfluorado no fígado, embora se pense que esta via não seja significativa durante a anestesia clínica. O Composto A também passa pela conjugação glutatônica e clivagem a um conjugado sistêmico, que pode ser nefrotóxico quando metabolizado pela enzima cisteína conjugada β -liase renal. Podem ocorrer diferenças entre os ratos e os seres humanos quanto ao metabolismo do Composto A, assim como quanto ao dos Compostos B, C, D, F e E, pela ausência de toxicidade renal observada até o momento em seres humanos anestesiados com sevoflurano e halotano, sob condições nas quais os Compostos A e B, C, D, F e E são formados (JIN *et al.*, 1995). Diante de tais investigações e da vasta literatura sobre o tema, ainda existe campo a ser explorado.

Do ponto de vista da prática clínica da anestesiologia, em nosso meio, a cal sodada é bastante utilizada e os baixos fluxos de gás fresco não são os mais empregados. Por outro lado, são muito comuns as eventualidades clínicas do ato operatório que são de risco para o rim. Dentre estas, a isquemia renal decorrente de hemorragia, de ligadura arterial ou de hipotensão prolongada devem ser mencionadas (MÓDOLO *et al.*, 2000). Diante da possibilidade de ocorrência dessas agressões ao rim, qual seria o efeito do sevoflurano?



Objetivo

Esta pesquisa estudou, em cães, os efeitos do sevoflurano sobre a função e histologia renais em modelo de isquemia e reperfusão.



Material e Métodos

1 ANIMAIS UTILIZADOS

A Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu deu o aval para a realização desta pesquisa. Foram utilizados 16 cães adultos, machos, sem raça definida, cujos pesos variaram de 13 a 23 kg ($19,06 \pm 2,54$ kg), fornecidos pelo Biotério do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Os cães foram distribuídos pelos grupos experimentais, obedecendo ao critério de sorteio.

2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram criados dois grupos de estudo com oito animais em cada grupo:

Grupo Isquemia (GI) - Cães submetidos à ação do fentanil e do propofol, para indução anestésica, e do sevoflurano, em sistema semifechado, para a manutenção anestésica, à realização de lombotomia direita para nefrectomia e lombotomia esquerda para ligadura da artéria renal por período de 30 minutos e à cateterização do ureter para coleta de urina.

Grupo Controle (GC) - Cães submetidos à ação do fentanil e do propofol, para indução anestésica, e do sevoflurano, em sistema semifechado, para a manutenção anestésica, à realização de lombotomia direita para nefrectomia e lombotomia esquerda para cateterização do ureter para coleta de urina.

3 SEQÜÊNCIA EXPERIMENTAL

- 3.1 Jejum alimentar de aproximadamente 14 horas, embora o cão continuasse com livre acesso à água
- 3.2 Pesagem dos animais
- 3.3 Ajuste do sistema de manutenção da temperatura da sala de experiência
- 3.4 Indução anestésica com fentanil e propofol
- 3.5 Intubação traqueal
- 3.6 Passagem de sensor esofágico de temperatura
- 3.7 Colocação do sensor do oxímetro de pulso na língua do animal
- 3.8 Ventilação artificial dos pulmões
- 3.9 Conexão do tubo traqueal a capnógrafo
- 3.10 Manutenção anestésica com sevoflurano
- 3.11 Introdução de agulhas no subcutâneo torácico que foram conectadas a eletrodos para leitura do eletrocardiograma (ECG)
- 3.12 Colocação dos sensores na superfície externa do *canister* 1 e do *canister* 2 de cal sodada
- 3.13 Dissecção e cateterismo da veia femoral direita
- 3.14 Infusão intravenosa de solução de Ringer
- 3.15 Administração de cloreto de alcurônio
- 3.16 Dissecção e cateterismo da artéria e veia femorais esquerdas para instalação dos aparelhos de registro
- 3.17 Realização de lombotomia direita
- 3.18 Nefrectomia direita e coleta de fragmentos para estudo histológico

- 3.19 Realização de lombotomia esquerda
- 3.20 Cateterização do ureter esquerdo
- 3.21 Exposição da artéria renal esquerda para posterior colocação de *clamp* vascular atraumático
- 3.22 Cobertura do animal com manta térmica
- 3.23 Após 15 minutos de infusão da solução de Ringer, injeção do *prime* de para-aminohipurato de sódio (PAH) e creatinina
- 3.24 Gotejamento contínuo da solução de PAH e creatinina, imediatamente após a injeção do *prime*
- 3.25 Realização do primeiro período do *clearance*, 30 minutos após a administração do *prime*
- 3.26 Coleta de sangue
- 3.27 Determinação da frequência cardíaca, da pressão arterial média e de veia cava inferior, da saturação periférica de O₂, do CO₂ expirado, da pressão de pico ao final da inspiração e das temperaturas da cal sodada e ambiente
- 3.28 Determinação da temperatura corporal
- 3.29 Medida do volume urinário
- 3.30 Ligadura da artéria renal esquerda, nos animais do grupo I, por período de 30 minutos, imediatamente após o término do primeiro período do *clearance*
- 3.31 Retirada da ligadura da artéria renal esquerda
- 3.32 Realização do segundo período do *clearance*, 90 minutos após a administração do *prime*
- 3.33 Coleta de sangue

- 3.34 Determinação da frequência cardíaca, da pressão arterial média e de veia cava inferior, da saturação periférica de O₂, do CO₂ expirado, da pressão de pico ao final da inspiração e das temperaturas da cal sodada e ambiente
- 3.35 Determinação da temperatura corporal
- 3.36 Medida do volume urinário
- 3.37 Realização do terceiro período do *clearance* 120 minutos após a administração do *prime*
- 3.38 Coleta de sangue
- 3.39 Determinação da frequência cardíaca, da pressão arterial média e de veia cava inferior, da saturação periférica de O₂, do CO₂ expirado, da pressão de pico ao final da inspiração e das temperaturas da cal sodada e ambiente
- 3.40 Determinação da temperatura corporal
- 3.41 Medida do volume urinário
- 3.42 Realização do quarto período do *clearance*, 150 minutos após a administração do *prime*
- 3.43 Coleta de sangue
- 3.44 Determinação da frequência cardíaca, da pressão arterial média e de veia cava inferior, da saturação periférica de O₂, do CO₂ expirado, da pressão de pico ao final da inspiração e das temperaturas da cal sodada e ambiente
- 3.45 Determinação da temperatura corporal
- 3.46 Medida do volume urinário
- 3.47 Retirada do rim esquerdo e coleta de fragmentos para estudo histológico
- 3.48 Sacrifício do animal com KCl sob anestesia geral

4 ATRIBUTOS ESTUDADOS

Foram estudados os seguintes atributos:

4.1 Hemodinâmicos

- 4.1.1 Frequência cardíaca
- 4.1.2 Pressão arterial média
- 4.1.3 Pressão de cava inferior
- 4.1.4 *Clearance* de PAH
- 4.1.5 Fluxo sanguíneo renal
- 4.1.6 Resistência vascular renal

4.2 Sanguíneos

- 4.2.1 Hematócrito
- 4.2.2 Sódio plasmático
- 4.2.3 Potássio plasmático
- 4.2.4 Osmolalidade plasmática

4.3 De função renal

- 4.3.1 *Clearance* de creatinina
- 4.3.2 Fração de filtração
- 4.3.3 Volume urinário
- 4.3.4 Osmolalidade urinária
- 4.3.5 *Clearance* osmolar
- 4.3.6 *Clearance* de água livre

- 4.3.7 Clearance de sódio
- 4.3.8 Excreção urinária de sódio
- 4.3.9 Excreção fracionária de sódio
- 4.3.10 Clearance de potássio
- 4.3.11 Excreção urinária de potássio
- 4.3.12 Excreção fracionária de potássio
- 4.3.13 Proteinúria (β 2 microglobulina)

4.4 Ventilatórios

- 4.4.1 pH
- 4.4.2 PaO₂
- 4.4.3 PaCO₂
- 4.4.4 P_{ET}CO₂

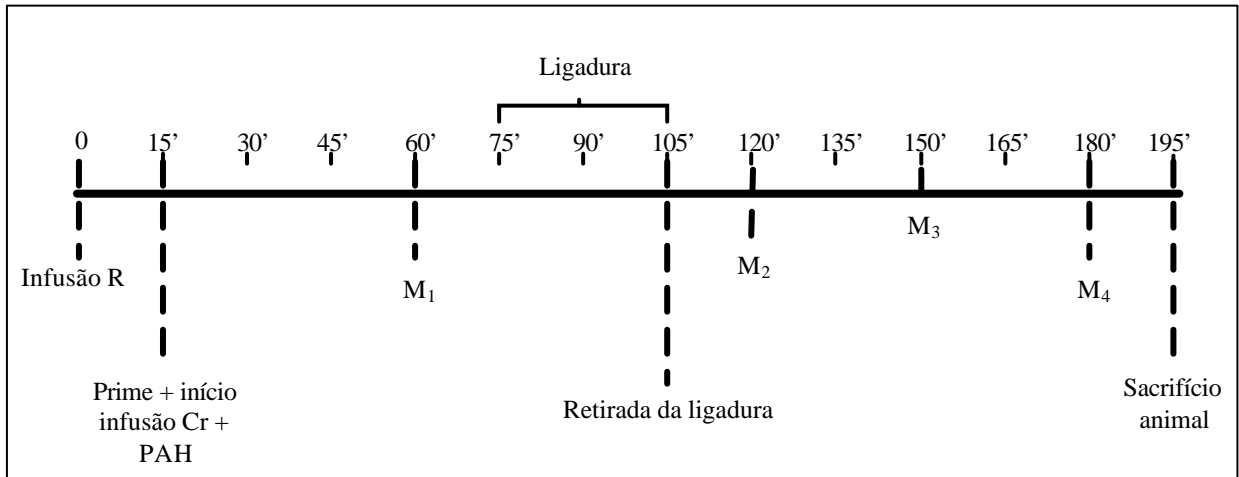
4.5 De temperatura

- 4.5.1 Corporal
- 4.5.2 Do *canister* n° 1 da cal sodada
- 4.5.3 Do *canister* n° 2 da cal sodada
- 4.5.4 Ambiente

4.6 Estudo histológico dos rins

- 4.6.1 Microscopia de luz
- 4.6.2 Microscopia eletrônica de transmissão

Seqüência experimental



5 MOMENTOS ESTUDADOS

Os momentos estudados tiveram a duração de 30 minutos e iniciaram-se:

M1 - 30 minutos após o *prime* (GI e GC);

M2 - 90 minutos após o *prime* (GI e GC) e imediatamente após a retirada da ligadura, em GI;

M3 - 120 minutos após o *prime* (GI e GC) e 30 minutos após a retirada da ligadura, em GI;

M4 - 150 minutos após o *prime* (GI e GC) e 60 minutos após a retirada da ligadura, em GI.

6 TÉCNICAS UTILIZADAS

6.1 Preparo do animal

6.1.1 Após período de jejum de 14 horas, com livre acesso à água, os cães foram anestesiados com injeção na veia cefálica de fentanil na dose de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de peso corporal e, após 5 min, de propofol, na dose de 6mg.kg^{-1} de peso corporal e colocados em decúbito dorsal horizontal sobre goteira de Claude Bernard. Foi realizada, a seguir, intubação endotraqueal com sonda de Rush nº 38 provida de manguito para ventilação mecânica dos pulmões com oxigênio em $\text{FIO}_2 = 0,3$. Para este fim, foi empregado o aparelho de anestesia Ohmeda Excel™ 210 SE com ventilador Ohmeda 7900 (Finlândia). O volume corrente usado foi de 15mL.kg^{-1} de peso corporal, a frequência respiratória de $15 \text{movimentos.min}^{-1}$ e reajustada para manutenção de P_{ETCO_2} de 30-35mmHg. Para facilitar a ventilação artificial e para a manutenção da constância do volume corrente, foi administrado cloreto de alcurônio, $0,2 \text{mg.kg}^{-1}$ de peso corporal. A anestesia foi mantida com sevoflurano, fornecido por vaporizador Ohmeda Sevotec 5, a uma concentração de 3% ($\text{CAM} \cong 1,25$). O absorvedor de dióxido de carbono foi a cal sodada, trocada antes da anestesia de cada animal.

6.1.2 Foram realizados dissecação e cateterismo das veias femorais direita e esquerda e da artéria femoral esquerda, as quais foram cateterizadas com cateter de polietileno PE 240. Pelo cateter da veia femoral direita foram administradas soluções de Ringer, na velocidade de $0,2 \text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, e

de PAH e creatinina, durante todo o experimento, e administração de $0,2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso de dialil-bis-nortoxiferina (alcurônio). A artéria femoral esquerda foi utilizada para a mensuração da pressão arterial média, sendo, para tanto, ligada, através de cateter, a domo e transdutor de pressão conectado ao aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia). Por esta artéria, também se colheu amostra de sangue para gasometria. A extremidade do cateter da veia femoral esquerda foi acoplada a torneira de três vias, sendo que uma das vias foi ligada a domo e transdutor de pressão conectado ao aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia) para medida da pressão de veia cava inferior. Como referência do zero da pressão de cava inferior foi sempre utilizado o ponto em que o cateter penetrava na veia. O cateter da veia femoral esquerda serviu, também, para colheita de sangue. A reposição do sangue para as amostras foi feita com igual volume de solução de Ringer heparinizada, que também lavou os cateteres.

6.1.3 Após tricotomia da região, foi realizada lombotomia à direita para a retirada do rim e lombotomia à esquerda para a cateterização do ureter e dissecação do pedículo renal. Expôs-se, assim, a artéria renal esquerda para passagem de um *clamp* vascular não-traumático, o qual permaneceu aberto até o momento da ligadura da artéria renal nos cães de GI e durante todo o experimento nos cães de GC. O cateterismo ureteral, por sua vez, foi realizado com sonda de polivinil de números 6 ou 8, dependendo do

animal. A urina produzida fluiu continuamente pela sonda durante o experimento.

6.2 Administração de líquidos e soluções

6.2.1 Os animais dos dois grupos foram hidratados com infusão intravenosa de solução de Ringer na dose de $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$

6.2.2 Quinze minutos após a infusão de solução de Ringer foi injetado o *prime* de creatinina (30 mg.kg^{-1} de peso corporal) e para-aminohipurato de sódio (4mg.kg^{-1} de peso corporal). Foi instalada, a seguir, até o término da experiência, a infusão contínua da solução de creatinina (0,15g%) e PAH (0,06g%) em solução de Ringer, sendo administrados, por minuto, 0,6mg de creatinina e 0,24mg de PAH por quilograma de peso do animal. Para as infusões intravenosas foi utilizada bomba de infusão ANNE série 97590529, Abbott Laboratories North Chicago (USA), em duas vias.

6.3 Medida dos atributos estudados

6.3.1 Medida da frequência cardíaca, da pressão arterial média, da pressão de cava inferior, da saturação da hemoglobina pelo O_2 e do CO_2 expirado e das temperaturas corporal, do *canister 1* e do *canister 2* da cal sodada e do ambiente

Foram introduzidas agulhas no tecido celular subcutâneo do tórax do animal que foram conectadas a eletrodos para acompanhamento de eletrocardiograma. Foi utilizada a derivação DII, sendo observados a frequência e o ritmo cardíacos no aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia).

As medidas da pressão arterial média e pressão de veia cava inferior foram obtidas através de domos próprios ligados à artéria e veia femoral esquerdas e conectados aos sensores do aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia).

A saturação da hemoglobina pelo O₂ foi obtida com sensor próprio colocado na língua do animal e conectado ao aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia).

A medida da pressão expiratória final de CO₂ e a análise dos gases no sistema, ou seja, fração inspirada de O₂ e concentrações inaladas e exaladas do anestésico, foram realizadas por meio de amostra dos gases colhida na extremidade proximal do tubo endotraqueal, sendo a leitura apresentada pelo aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia).

A temperatura corporal foi medida por um sensor de temperatura colocado através de tubo traqueal no esôfago distal e conectado ao aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia).

Os animais foram cobertos ao término da instrumentação cirúrgica com manta térmica Warm Touch, modelo 5200, série 1373, Mallinckrodt Medical (USA), com temperatura controlada entre 36°C e 40°C, permanecendo cobertos durante todo o experimento.

A temperatura do *canister* 1 e do *canister* 2 da cal sodada foi medida pelo termômetro Full Gauge Controls de 4 sensores modelo T1-4s (Brasil), sendo que um canal foi fixado na parede externa do *canister* 1 (superior) e outro na parede externa do *canister* 2 (inferior) de cal sodada, em sua parte superior, local em que a temperatura é mais elevada.

A temperatura ambiente foi controlada durante todo o experimento e para isso utilizou-se sistema de aquecimento do Air Master Cònsul 18000 (Brasil) para manutenção

entre 22°C e 24°C. A medida desta temperatura foi feita por um sensor do aparelho Datex Engstrom AS/3 tipo D-VCN 15-00-02 S/N 763177 (Finlândia) exposto ao ar ambiente.

6.3.2 Medida do *clearance*

O sangue foi coletado em provetas graduadas para a realização dos períodos do *clearance* (30 minutos de duração). Na metade do período foram colhidos, em tubos de centrífuga, contendo duas gotas de heparina cada um, 12mL de sangue venoso, sendo desprezadas as primeiras gotas.

A urina fluiu livremente pela sonda colocada no ureter esquerdo drenando para uma proveta graduada de 40mL e volume total aferido no fim dos períodos do *clearance*.

6.3.3 Dosagem do pH, PaO₂ e PaCO₂

Na metade dos períodos do *clearance* foi retirado 1mL de sangue arterial em seringa heparinizada, destinado às medidas de pH, pressão parcial de oxigênio arterial e de pressão parcial de dióxido de carbono. As leituras dos gases sanguíneos e do pH foram realizadas imediatamente após.

6.4 Exame histológico

No início do experimento, imediatamente após a nefrectomia direita, foram separados fragmentos para microscopia de luz e eletrônica de transmissão.

No término do experimento, retirou-se o rim esquerdo, separando-se fragmentos do mesmo para exame histológico. Em seguida, o animal foi sacrificado com injeção de KCl, 20mL, por via venosa, ainda sob efeito anestésico.

Para microscopia de luz, houve um fragmento de cada rim, englobando córtex e medula renal, sendo colocado em formalina 10%. Após fixação por no mínimo 24 horas, os fragmentos foram desidratados em etanol absoluto (99,5%), diafanizados em xilol, embebidos

e incluídos em parafina. Foram feitos cortes histológicos de 3µm e corados por hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrômico de Masson e ácido periódico de methenamina-prata (PAMS).

Os cortes histológicos foram examinados dentro da seguinte seqüência: glomérulos, vasos, túbulos e interstício.

Para microscopia eletrônica de transmissão (MET), foram coletados cinco fragmentos de cada rim, sendo três do córtex e dois da medular. Eles foram fixados em glutaraldeído a 2,5% durante 24 horas, pós-fixados em tetróxido de ósmio (OsO₄) a 1% durante duas horas e submetidos à desidratação em álcool a 50%, 70%, 80%, 90%, 95% por 10 min e 100% (3x) por 15 min e óxido de propileno (3x) por 20 min. Cada amostra foi dividida em seis blocos que foram submetidos à pré-inclusão 1/1 *overnight*, 2/1 por 4h em estufa a 37°C e resina pura por 4h a 37°C. Em seguida, as amostras foram incluídas em resina pura e submetidas à polimerização a 60°C por 72h. Os blocos foram aparados obtendo-se cortes semifinos de 300nm em ultramicrotomo Reichert-Jung/Supernova, corados com azul de metileno, para seleção de dois blocos de cada amostra. Estes foram cortados no mesmo microtomo na espessura de 70nm, submetidos à coloração com acetato de uranila a 2% e citrato de chumbo a 0,2%. Para avaliação dos espécimens e obtenção de fotomicrografias foi utilizado o Microscópio Eletrônico de Transmissão Zeiss LEO 900 (Alemanha), operado a 80 kV.

Foram submetidos à microscopia eletrônica de transmissão rins esquerdos de quatro animais de cada grupo e rins direitos de dois animais de cada grupo.

6.5 Métodos utilizados

6.5.1 Para-aminohipurato de sódio (PAH)

Para a dosagem de PAH empregou-se o método proposto por Smith *et al.*, em 1945, e descrito por Malnic e Marcondes (1986), empregando-se para a leitura o espectrofotômetro 20 Genesys da Spectronic Instruments (EUA).

6.5.2 Creatinina

Realizou-se as dosagens de creatinina segundo o método proposto por Shoch e Câmara, em 1957, e adotados por Malnic e Marcondes (1986), empregando-se para a leitura o espectrofotômetro 20 Genesys da Spectronic Instruments (EUA).

6.5.3 Hematócrito

Na determinação do hematócrito foi utilizado o método do microhematócrito (WINTROBE, 1967), utilizando-se o aparelho Centremicro da Fanem (Brasil), sendo o resultado expresso em porcentagem.

6.5.4 Osmolalidade urinária e plasmática

Na determinação da osmolalidade urinária e plasmática utilizou-se o osmômetro Osmette II da Precisyon Systems (EUA) que se baseia no método de diminuição do ponto de congelamento (BOWMAN, TRANTHAN e CAUFIELD, 1954), empregando-se 0,1mL de plasma ou urina e expressando o resultado em $\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$.

6.5.5 Sódio e Potássio

Para as dosagens de sódio e potássio plasmáticos e urinários empregou-se o aparelho Analisador de Eletrólitos 9180 da AVL Instruments (EUA).

6.5.6 pH, PaO₂ e PaCO₂

Para a determinação do pH e dos valores de PaO₂ e PaCO₂, foi utilizado o aparelho Stat Profile 5 Plus da Nova Biomedical (Nova Zelândia). Os resultados foram dados em valores absolutos para o pH e em mmHg para os gases. Não se utilizou a correção dos valores pela temperatura corporal dos animais.

6.5.7 β_2 -microglobulina

As dosagens da β_2 -microglobulina foram feitas na urina, cujas amostras foram coletadas em provetas graduadas, utilizando-se reagente AxSYM para β_2 -microglobulina, que tem como princípio biológico imunoenensaio enzimático por micropartículas (MEIA), sendo utilizado o aparelho AxSYM, Laboratórios Abbott (Alemanha).

6.6 Fórmulas empregadas

6.6.1 Clearance (C)

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

Sendo

- C = clearance (mL.min⁻¹)
- U = concentração da substância na urina (mg.mL⁻¹)
- V = volume urinário (mL.min⁻¹)
- P = concentração da substância no plasma (mg.mL⁻¹)

6.6.2 Excreção fracionária (EF)

$$EF = \frac{C}{C_{cr}} \times 100$$

Sendo

- EF = excreção fracionária (%)
- C = clearance do eletrólito (mL.min⁻¹)
- C_{cr} = clearance de creatinina (mL.min⁻¹)

6.6.3 Excreção urinária (UV)

$$UV = U \times V$$

Sendo

- UV = excreção urinária (μEq.min⁻¹)
- U = concentração do eletrólito na urina (mEq.L⁻¹)
- V = volume urinário (mL.min⁻¹)

6.6.4 Fluxo sanguíneo renal (FSR)

$$\text{FSR} = \frac{C_{\text{PAH}}}{1 - \text{Ht}}$$

Sendo

FSR = fluxo sanguíneo renal (mL.min⁻¹)C_{PAH} = *clearance* de PAH (mL.min⁻¹)

Ht = hematócrito

6.6.5 Fração de filtração (FF)

$$\text{FF} = \frac{C_{\text{cr}}}{C_{\text{PAH}}}$$

Sendo

FF = fração de filtração

C_{cr} = *clearance* de creatinina (mL.min⁻¹)C_{PAH} = *clearance* de PAH (mL.min⁻¹)**6.6.6 Clearance osmolar (C_{Osm})**

$$C_{\text{Osm}} = \frac{U_{\text{Osm}} \times V}{P_{\text{Osm}}}$$

Sendo

C_{Osm} = *clearance* osmolar (mL.min⁻¹)V = volume urinário (mL.min⁻¹)U_{Osm} = osmolalidade urinária (mOsm.kgH₂O⁻¹)P_{Osm} = osmolalidade plasmática (mOsm.kgH₂O⁻¹)**6.6.7 Clearance de água livre (C_{H₂O})**

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{Osm}}$$

Sendo

C_{H₂O} = *clearance* de água livre (mL.min⁻¹)V = volume urinário (mL.min⁻¹)C_{Osm} = *clearance* osmolar (mL.min⁻¹)

6.6.8 Resistência vascular renal (RVR)

$$\text{RVR} = \frac{\text{PAM}}{\text{FSR}}$$

Sendo

- RVR = resistência vascular renal ($\text{mmHg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$)
- PAM = pressão arterial média (mmHg)
- FSR = fluxo sanguíneo renal ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)

7 MÉTODO ESTATÍSTICO

Foram utilizados dois grupos experimentais com oito repetições por grupo. As variáveis foram avaliadas em quatro momentos ao longo do experimento. Para algumas variáveis, considerou-se, além dos quatro momentos, um momento pré-experimental.

Para caracterizar a tendência central dos dados, foi calculada a média aritmética (\bar{x}) e o desvio-padrão (s) foi usado para indicar a variabilidade.

Para a maior parte das variáveis utilizou-se a análise de perfil (MORRISON, 1967) com os testes das hipóteses estatísticas, a seguir:

- Ho₁**: interação entre grupos e momentos - esta hipótese verifica se ocorre ou não similaridade entre os perfis dos dois grupos (similaridade = ausência de interação);
- Ho₂**: diferença entre os grupos no conjunto dos momentos - esta hipótese será testada no caso de ausência de interação e verifica se os perfis dos dois grupos, além das similaridades, podem ser considerados iguais ou em níveis diferentes;
- Ho₃**: diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos - esta hipótese, também, só será testada no caso de ausência de interação e verifica efeito de momento de avaliação, no conjunto dos dois grupos;
- Ho₄**: diferença entre grupos, em cada um dos momentos;
- Ho₅**: diferença entre momentos, dentro de cada grupo.

Para a apresentação dos resultados será seguida a orientação seguinte:

- a) em caso de ausência de interação em Ho₁ serão utilizadas as hipóteses Ho₂ e Ho₃ e, em situações particulares, as hipóteses Ho₄ e Ho₅, quando seus resultados

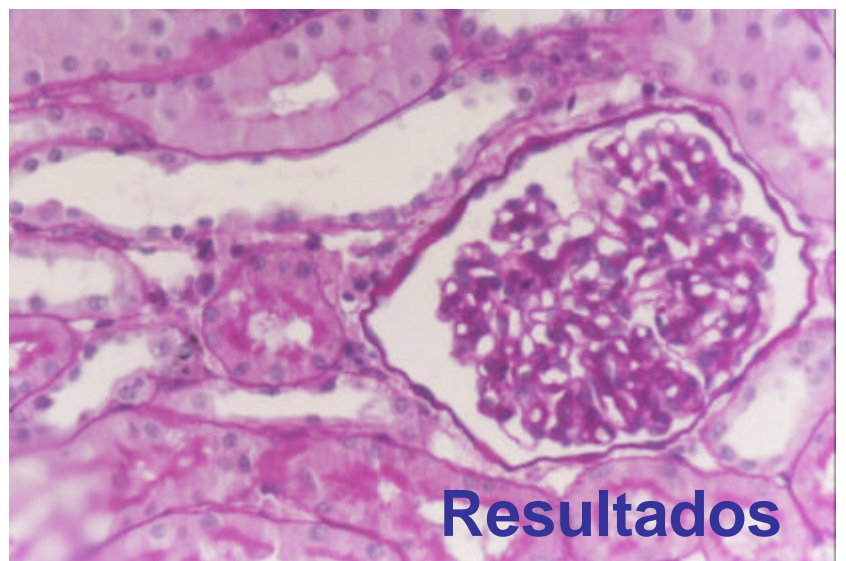
acrescentarem informações além daquelas discutidas com o uso das hipóteses H_{01} , H_{02} e H_{03} ;

- b) quando ocorrer interação significativa em H_{01} , serão apresentados na seqüência os resultados dos testes das hipóteses H_{04} e H_{05} já que as hipóteses H_{02} e H_{03} deixarão de ter sentido.

Em todas as hipóteses testadas serão calculadas as estatísticas F e p. As estatísticas F calculadas serão consideradas significativas quando $p < 0,05$. Será ressaltada tendência à significância quando $0,05 < p < 0,10$ (p é a possibilidade de erroneamente se concluir pela significância).

Para algumas variáveis a média não é, necessariamente, uma boa medida de tendência central. Neste caso será calculada, também, a mediana (Md) e serão utilizados dois métodos não-paramétricos (SIEGEL, 1975) para os testes de hipóteses similares, a H_{04} e H_{05} já descritos:

- i) prova de Mann-Whitney para a comparação dos dois grupos em cada momento, com o cálculo da estatística U;
- ii) prova de Friedman, com o cálculo da estatística χ^2 , para a comparação dos momentos dentro de cada grupo.



Resultados

1 - Frequência Cardíaca (FC)

Tabela 1- Frequência cardíaca (bat.min⁻¹). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	104,00 ± 20,06	124,00 ± 14,76	126,00 ± 13,32	126,00 ± 11,90	120,00
GC	80,00 ± 18,88	97,00 ± 20,26	96,00 ± 21,29	100,00 ± 25,21	93,00
Média do momento	92,00	110,00	111,00	113,00	-

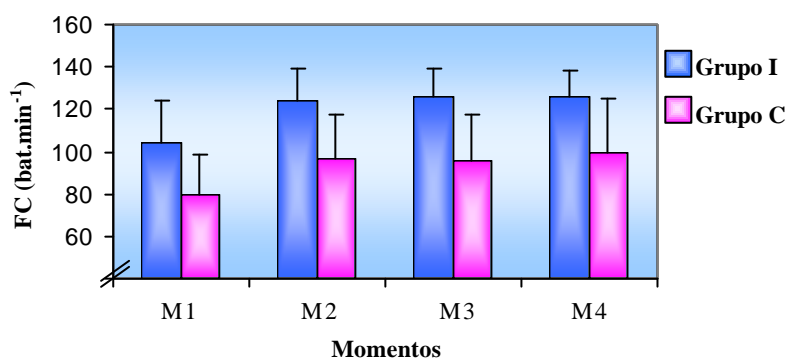


Figura 2 - Frequência cardíaca (bat.min⁻¹). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 2 - Frequência cardíaca. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,25 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 9,91 p < 0,05	GI > GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 17,75 p < 0,05	M1 < (M2 = M3 = M4)

2 - Pressão Arterial Média (PAM)

Tabela 3- Pressão arterial média (mmHg). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	84,62 \pm 13,22	95,00 \pm 13,16	99,50 \pm 11,93	98,00 \pm 14,33	94,28
GC	78,87 \pm 8,06	89,50 \pm 13,31	92,50 \pm 7,15	93,25 \pm 8,78	88,53
Média do momento	81,75	92,25	96,00	95,63	-

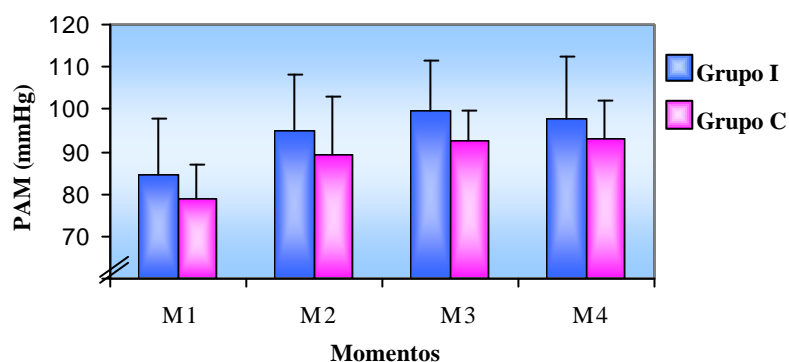


Figura 3- Pressão arterial média (mmHg). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 4- Pressão arterial média. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,06 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 1,48 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 12,04 p < 0,05	M1 < (M2 = M3 = M4)

3 - Pressão de Veia Cava Inferior (PVCI)

Tabela 5 - Pressão de veia cava inferior (mmHg). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos valores obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	1,87 \pm 1,64	1,63 \pm 1,60	1,87 \pm 1,46	2,25 \pm 1,83	1,91
GC	1,12 \pm 2,10	0,86 \pm 2,36	0,88 \pm 1,96	1,00 \pm 2,26	0,97
Média do momento	1,50	1,25	1,38	1,63	-

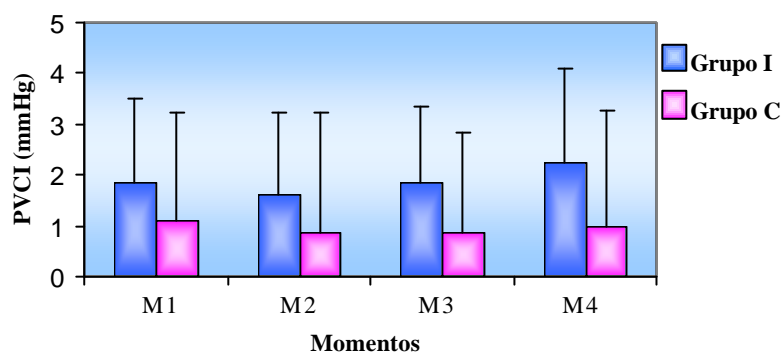


Figura 4 - Pressão de veia cava inferior (mmHg). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 6 - Pressão de veia cava inferior. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,68 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 1,02 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 1,24 p > 0,10	M1 = M2 = M3 = M4

4 - Fluxo Sangüíneo Renal (FSR)

Tabela 7 - Fluxo sangüíneo renal ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos grupos em cada momento.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	3,79	4,58	4,78	5,60
GC	10,85	9,69	9,71	7,16

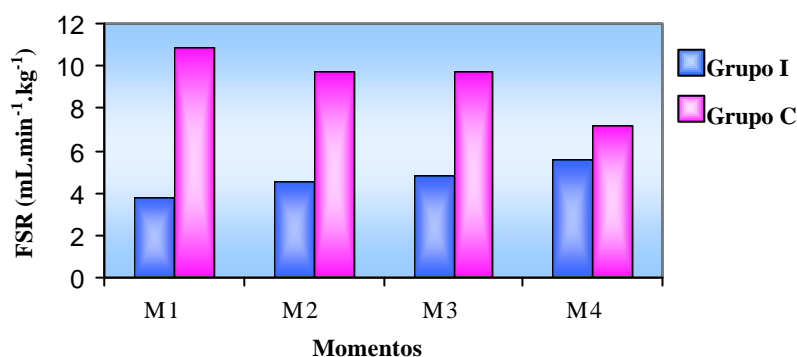


Figura 5 - Fluxo sangüíneo renal ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 8 - Fluxo sangüíneo renal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 2,91$ $p < 0,05$	Perfis não similares.
4. Diferença entre grupos em cada momento	M1: $F = 5,09$; $p < 0,05$ M2: $F = 9,26$; $p < 0,05$ M3: $F = 1,79$; $p > 0,10$ M4: $F = 1,57$; $p > 0,10$	GI < GC GI < GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: $F = 1,75$; $p > 0,10$ GC: $F = 4,19$; $0,05 < p < 0,10$	M1 = M2 = M3 = M4 Tendência M1 \geq M4, M2 = M3 intermediários

5 – Clearance de Para-aminohipurato de Sódio (C_{PAH})

Tabela 9 - Clearance de PAH ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos valores obtidos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$3,05 \pm 2,40$	$2,77 \pm 0,99$	$3,52 \pm 2,07$	$3,38 \pm 1,45$	3,18
GC	$5,42 \pm 2,23$	$5,33 \pm 2,23$	$4,82 \pm 1,87$	$4,43 \pm 2,05$	5,00
Média do momento	4,24	4,05	4,17	3,91	-

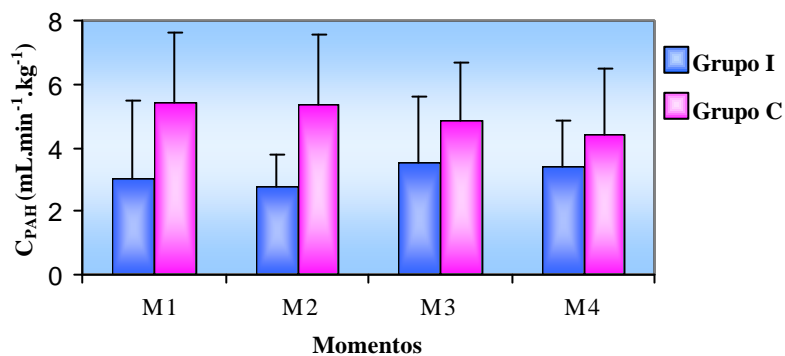


Figura 6 - Clearance de PAH ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada um dos momentos nos dois grupos experimentais.

Tabela 10 - Clearance de PAH. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 1,98$ $p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 4,49$ $p < 0,05$	$GI < GC$
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	$F = 0,28$ $p > 0,50$	$M1 = M2 = M3 = M4$

6 - Clearance de Creatinina (C_{Cr})

Tabela 11 – Clearance de creatinina ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$1,25 \pm 1,03$	$1,00 \pm 0,47$	$2,62 \pm 4,05$	$2,80 \pm 4,33$	1,92
GC	$1,97 \pm 0,78$	$1,93 \pm 0,65$	$1,79 \pm 0,73$	$1,74 \pm 0,69$	1,86
Média do momento	1,61	1,47	2,21	2,27	-

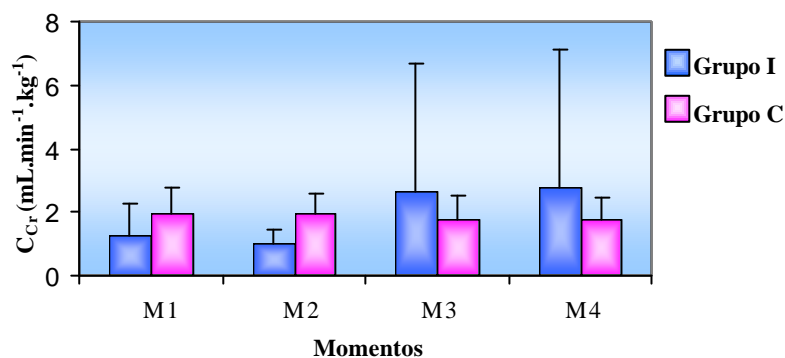


Figura 7 - Clearance de creatinina ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 12 - Clearance de creatinina. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 1,46$ $p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,01$ $p > 0,50$	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	$F = 0,92$ $p > 0,10$	M1 = M2 = M3 = M4

7 - Resistência Vascular Renal (RVR)

Tabela 13- Resistência vascular renal ($\text{mmHg.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$1,68 \pm 1,14$	$1,60 \pm 0,79$	$1,41 \pm 0,65$	$1,49 \pm 0,86$	1,54
GC	$0,95 \pm 1,33$	$0,76 \pm 0,68$	$1,03 \pm 1,17$	$0,95 \pm 0,65$	0,92
Média do momento	1,31	1,18	1,22	1,22	-

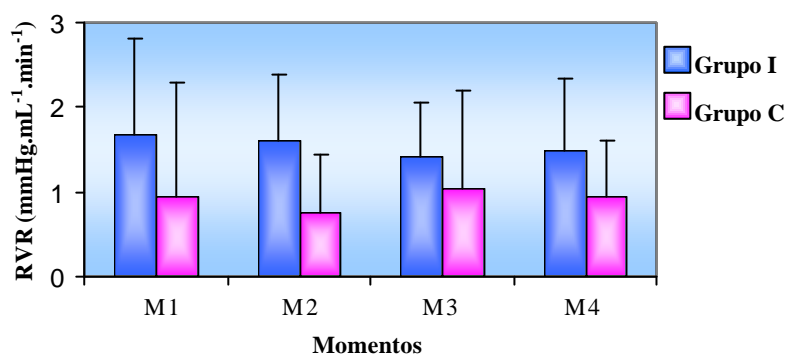


Figura 8- Resistência vascular renal ($\text{mmHg.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 14- Resistência vascular renal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 0,65 \quad p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 2,19 \quad p > 0,10$	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	$F = 0,20 \quad p > 0,50$	M1 = M2 = M3 = M4

8 - Fração de Filtração (FF)

Tabela 15- Fração de filtração. Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$0,42 \pm 0,12$	$0,37 \pm 0,12$	$0,77 \pm 1,16$	$0,81 \pm 1,18$	0,59
GC	$0,38 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,06$	$0,40 \pm 0,11$	$0,41 \pm 0,04$	0,39
Média do momento	0,40	0,38	0,58	0,61	-

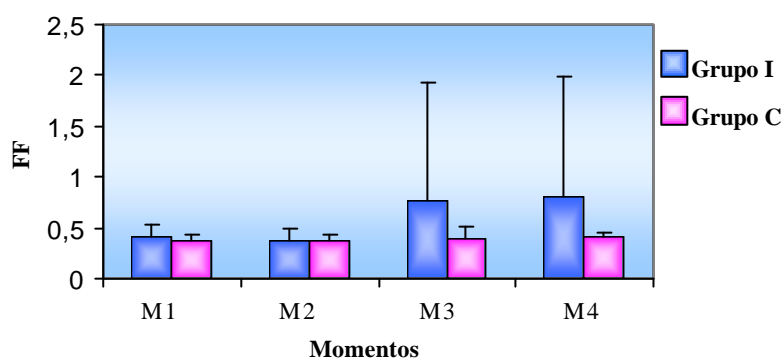


Figura 9- Fração de filtração. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 16- Fração de filtração. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 0,81$ $p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,95$ $p > 0,10$	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	$F = 0,98$ $p > 0,10$	M1 = M2 = M3 = M4

9 - Volume Urinário (V)

Tabela 17 - Volume urinário ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Medianas dos dois grupos em cada momento experimental.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	0,02	0,04	0,05	0,03
GC	0,03	0,06	0,06	0,05

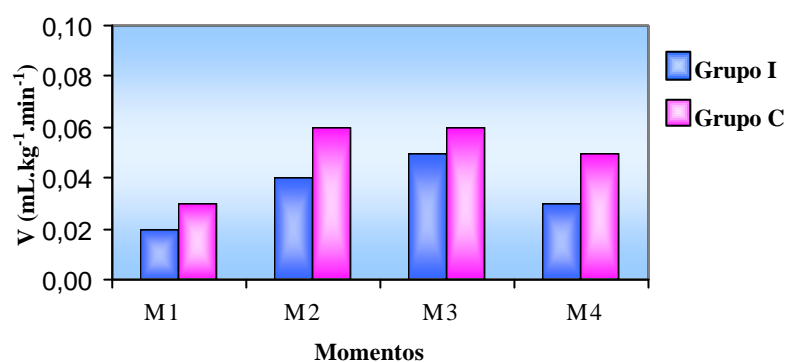


Figura 10 - Volume urinário ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 18 - Volume urinário. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 3,67$ $p < 0,01$	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: $F = 0,17$ $p > 0,50$ M2: $F = 5,64$ $p < 0,05$ M3: $F = 1,06$ $p > 0,10$ M4: $F = 2,29$ $p > 0,10$	GI = GC GI < GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: $F = 6,76$ $p < 0,05$ GC: $F = 13,01$ $p < 0,05$	M3 > M4 M1 = M2 (intermediárias) M1 < (M2 = M3 = M4)

10 – Hematócrito (Ht)

Tabela 19- Hematócrito (%). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	38,38 ± 3,38	38,37 ± 4,17	37,63 ± 3,77	36,75 ± 3,58	37,78
GC	38,50 ± 6,41	38,00 ± 6,68	36,88 ± 7,85	36,63 ± 6,28	37,50
Média do momento	38,43	38,19	37,25	36,69	-

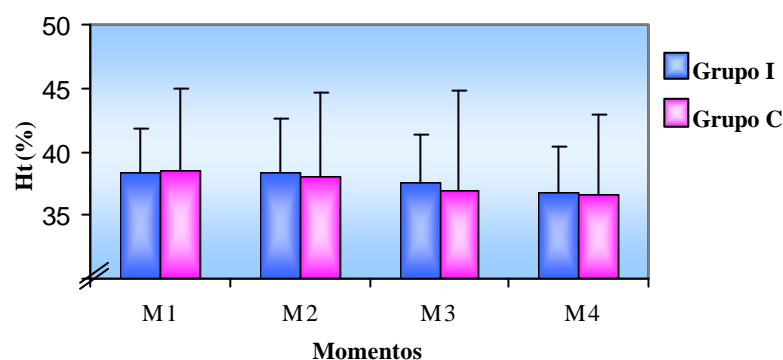


Figura 11 - Hematócrito (%). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 20 - Hematócrito. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,23 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 0,10 p > 0,50	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 4,46 p < 0,05	(M1 = M2) > M4 M3 é intermediário

11 - Sódio Plasmático (P_{Na})

Tabela 21 - Sódio plasmático ($mEq.L^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	144,25 \pm 1,91	144,00 \pm 1,77	144,88 \pm 2,90	145,00 \pm 2,27	144,53
GC	141,75 \pm 1,67	141,50 \pm 1,41	141,50 \pm 1,60	141,00 \pm 1,31	141,44
Média do momento	143,00	142,75	143,19	143,00	-

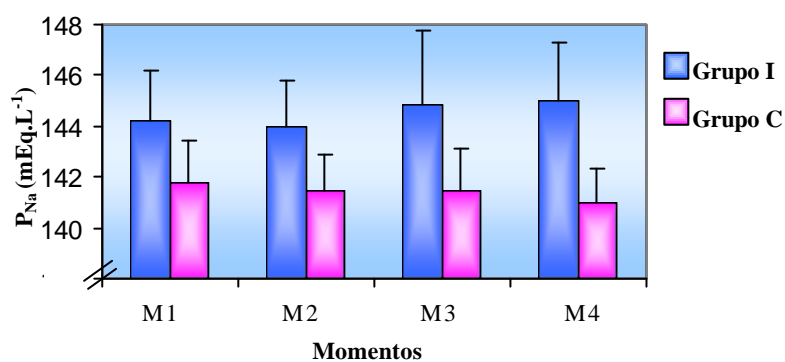


Figura 12 - Sódio plasmático ($mEq.L^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 22 - Sódio plasmático. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 2,15 p > 0,10	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 13,10 p < 0,05	GI > GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 0,50 p > 0,50	M1 = M2 = M3 = M4

12 - Potássio Plasmático (P_K)

Tabela 23- Potássio plasmático (mEq.L^{-1}). Medianas dos grupos em cada momento.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	3,70	3,60	3,70	3,70
GC	4,10	3,90	3,90	4,00

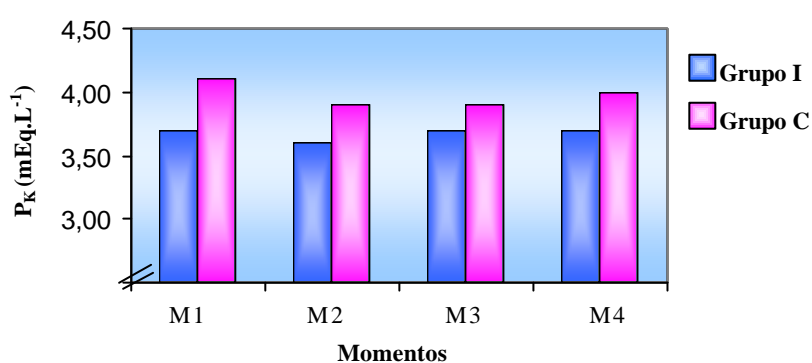


Figura 13- Potássio plasmático (mEq.L^{-1}). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 24- Potássio plasmático. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 3,95 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F= 6,89 p < 0,05 M2: F= 3,11 p > 0,05 M3: F= 0,37 p > 0,50 M4: F= 0,60 p > 0,50	GI < GC GI = GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F= 7,45 p < 0,05 GC: F= 9,62 p < 0,05	M2 < (M3 = M4) M1 é intermediário M1 > (M2 = M3) M4 é intermediário

13- Osmolalidade Plasmática (P_{Osm})

Tabela 25 - Osmolalidade plasmática ($mOsm.kgH_2O^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	306,63 \pm 7,21	304,25 \pm 10,55	301,63 \pm 9,00	290,50 \pm 36,01	300,75
GC	303,00 \pm 2,73	300,63 \pm 4,75	300,75 \pm 5,80	299,25 \pm 2,82	300,91
Média do momento	304,81	302,44	301,19	294,87	-

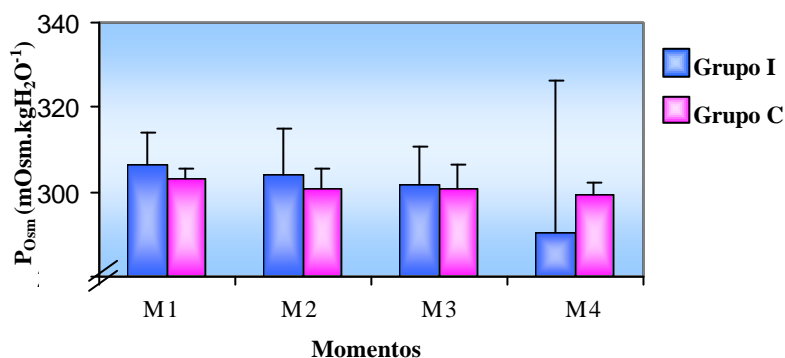


Figura 14 - Osmolalidade plasmática ($mOsm.kgH_2O^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 26 - Osmolalidade plasmática. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,88 p > 0,10	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 0,02 p > 0,50	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 1,83 p > 0,10	M1 = M2 = M3 = M4

14 - Osmolalidade Urinária (Uosm)

Tabela 27 - Osmolaridade urinária ($\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$633,88 \pm 142,25$	$504,00 \pm 88,80$	$465,50 \pm 133,70$	$537,25 \pm 139,47$	535,17
GC	$811,88 \pm 167,06$	$664,88 \pm 192,22$	$637,75 \pm 171,74$	$681,63 \pm 162,10$	699,03
Média do momento	722,88	584,44	551,63	609,44	-

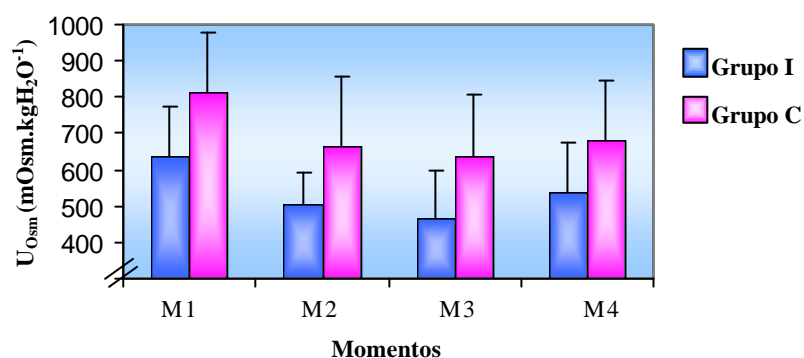


Figura 15 - Osmolalidade urinária ($\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 28 - Osmolalidade urinária. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 0,14 \quad p > 0,50$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 5,74 \quad p < 0,05$	$GI < GC$
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	$F = 14,62 \quad p < 0,05$	$M1 > (M2 = M3 = M4)$

15 - Clearance Osmolar (C_{Osm})

Tabela 29 - Clearance osmolar ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	0,05	0,05	0,07	0,06
GC	0,08	0,12	0,14	0,12

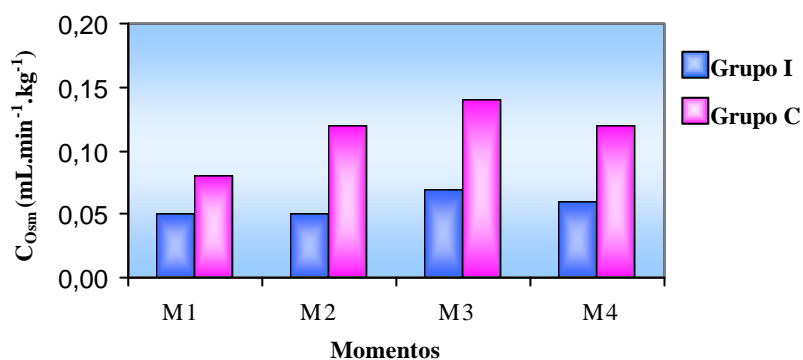


Figura 16 - Clearance osmolar ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 30 - Clearance osmolar. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 5,21$ $p < 0,05$	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: $F = 0,61$ $p > 0,50$ M2: $F = 16,14$ $p < 0,05$ M3: $F = 3,65$ $p > 0,10$ M4: $F = 3,83$ $p > 0,10$	GI = GC GI < GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: $F = 6,61$ $p < 0,05$ GC: $F = 12,80$ $p < 0,05$	M2 < (M3 = M4) M1 é intermediário M1 < (M2 = M3 = M4)

16 - Clearance de Água Livre (C_{H_2O})

Tabela 31 - Clearance de água livre ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$). Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	-0,45	-0,25	-0,20	-0,40
GC	-0,92	-1,29	-1,01	-1,25

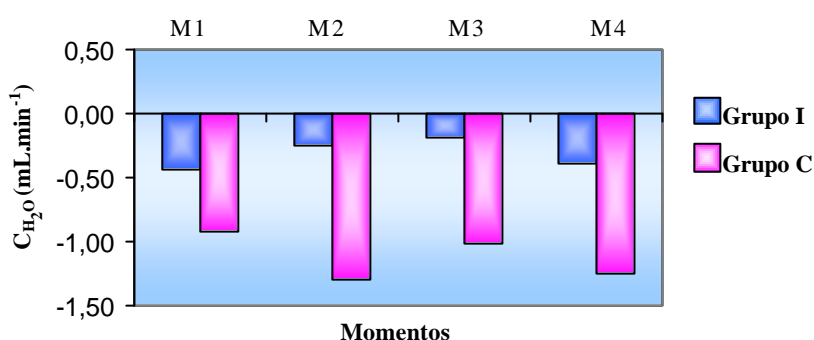


Figura 17 - Clearance de água livre ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 32 - Clearance de água livre. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 5,88 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: F = 5,10 p < 0,05 M2: F = 20,61 p < 0,05 M3: F = 10,81 p < 0,05 M4: F = 9,34 p < 0,05	GI > GC GI > GC GI > GC GI > GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F = 5,92 p < 0,05 GC: F = 8,41 p < 0,05	(M2 = M3) > M4 M1 é intermediário M1 > (M2 = M3 = M4)

17 - Clearance de Sódio (C_{Na})

Tabela 33- Clearance de sódio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	0,02	0,02	0,04	0,03
GC	0,02	0,06	0,07	0,05

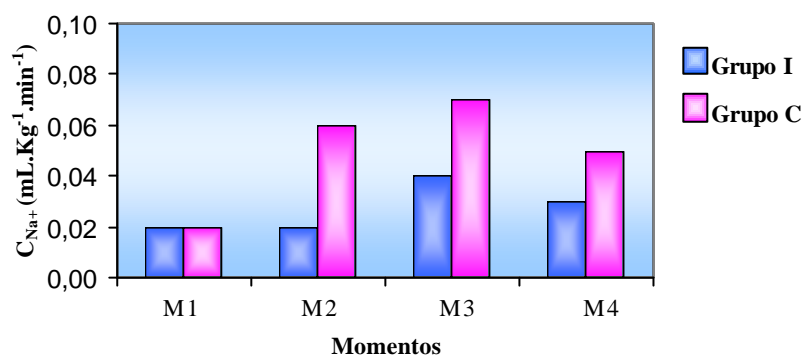


Figura 18- Clearance de sódio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 34- Clearance de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 6,99 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: F = 0,10 p > 0,50 M2: F = 9,19 p < 0,05 M3: F = 2,62 p > 0,10 M4: F = 2,77 p > 0,10	GI = GC GI < GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F = 6,32 p < 0,05 GC: F = 13,80 p < 0,05	M2 < M3 M1 = M4 são intermediários M1 < (M2 = M3 = M4)

18 - Excreção Urinária de Sódio (U_{NaV})

Tabela 35 - Excreção urinária de sódio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	2,96	2,70	5,05	4,05
GC	3,22	8,61	9,63	7,80

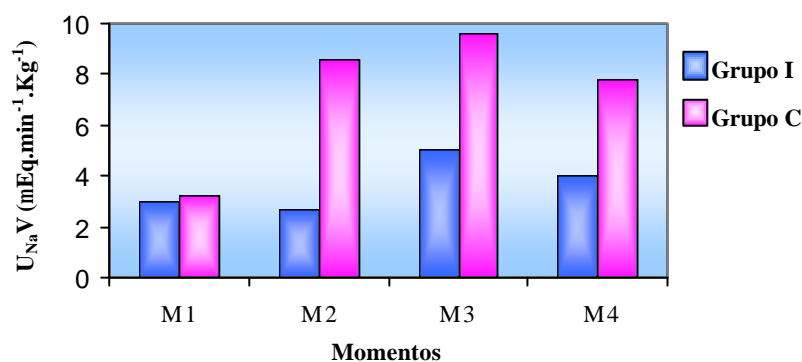


Figura 19 - Excreção urinária de sódio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 36 - Excreção urinária de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 5,52 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: F = 0,05 p > 0,50 M2: F = 8,40 p < 0,05 M3: F = 2,24 p > 0,10 M4: F = 2,64 p > 0,10	GI = GC GI < GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F = 5,73 p < 0,05 GC: F = 13,10 p < 0,05	(M1 = M2 = M4) < M3 M1 < M4 < (M2 = M3)

19 - Excreção Fracionária de Sódio (EF_{Na})

Tabela 37 - Excreção fracionária de sódio (%). Medianas dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	1,32	1,86	3,42	3,06
GC	1,03	2,68	3,40	3,06

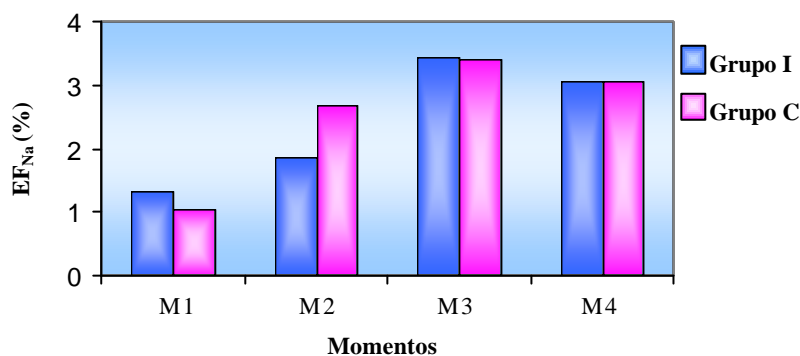


Figura 20 - Excreção fracionária de sódio (%). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 38 - Excreção fracionária de sódio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 2,88 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: F = 0,04 p > 0,50 M2: F = 0,47 p > 0,50 M3: F = 0,85 p > 0,10 M4: F = 1,47 p > 0,10	GI = GC GI = GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F = 1,39 p > 0,10 GC: F = 11,33 p < 0,05	M1 = M2 = M3 = M4 M1 < (M2 = M3 = M4)

20 – Clearance de Potássio (C_K)

Tabela 39 - Clearance de potássio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$0,68 \pm 0,45$	$0,78 \pm 0,39$	$1,03 \pm 0,41$	$0,91 \pm 0,33$	0,85
GC	$0,56 \pm 0,25$	$0,89 \pm 0,51$	$0,84 \pm 0,46$	$0,86 \pm 0,42$	0,79
Média do momento	0,62	0,83	0,93	0,89	-

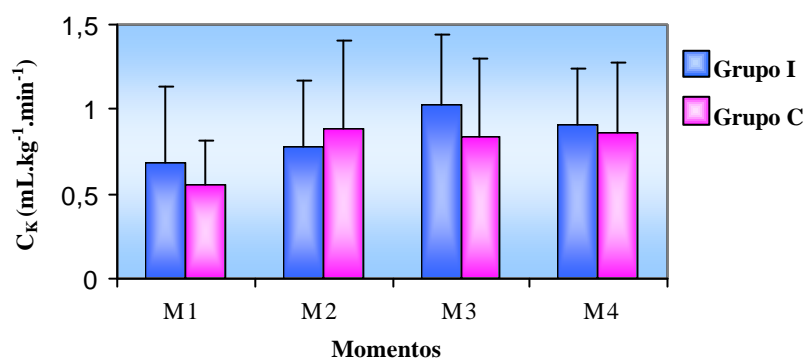


Figura 21 - Clearance de potássio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 40 - Clearance de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 1,35$ $p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,12$ $p > 0,10$	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos	$F = 6,92$ $p < 0,05$	$M1 < (M2 = M3 = M4)$

21 - Excreção Urinária de Potássio (U_{K^+V})

Tabela 41 - Excreção urinária de potássio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	$2,02 \pm 1,34$	$2,36 \pm 1,17$	$3,09 \pm 1,24$	$2,73 \pm 0,99$	2,55
GC	$2,34 \pm 1,13$	$3,42 \pm 2,04$	$3,30 \pm 1,82$	$3,42 \pm 1,69$	3,12
Média do momento	2,18	2,89	3,19	3,08	-

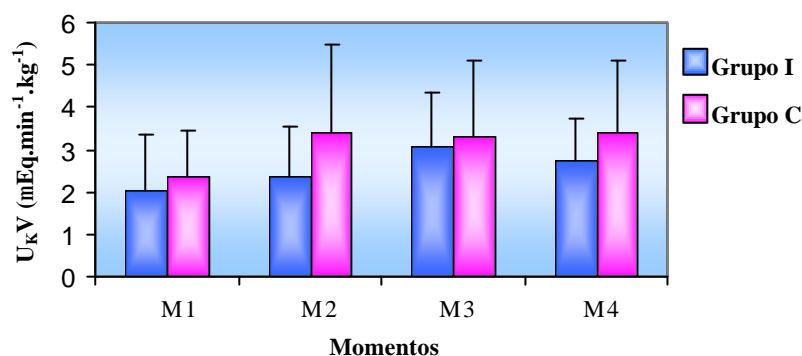


Figura 22 - Excreção urinária de potássio ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 42 - Excreção urinária de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	$F = 1,24 \quad p > 0,10$	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	$F = 0,72 \quad p > 0,10$	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos	$F = 6,87 \quad p < 0,05$	Existe efeito de momento
4. Diferença entre os grupos em cada momento	M1: $F = 0,27 \quad p > 0,50$ M2: $F = 1,63 \quad p > 0,10$ M3: $F = 0,07 \quad p > 0,50$ M4: $F = 0,97 \quad p > 0,10$	GI = GC GI = GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: $F = 5,65 \quad p < 0,05$ GC: $F = 9,79 \quad p < 0,05$	M1 < M3 M2 = M4 são intermediários M1 < (M2 = M3 = M4)

22 - Excreção Fracionária de Potássio (EF_K)

Tabela 43 - Excreção fracionária de potássio (%). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	75,00 \pm 65,98	94,63 \pm 65,83	125,96 \pm 133,54	97,06 \pm 91,67	98,16
GC	47,70 \pm 62,83	64,81 \pm 70,66	70,44 \pm 90,36	66,66 \pm 60,75	62,40
Média do momento	61,35	79,72	98,20	81,86	-

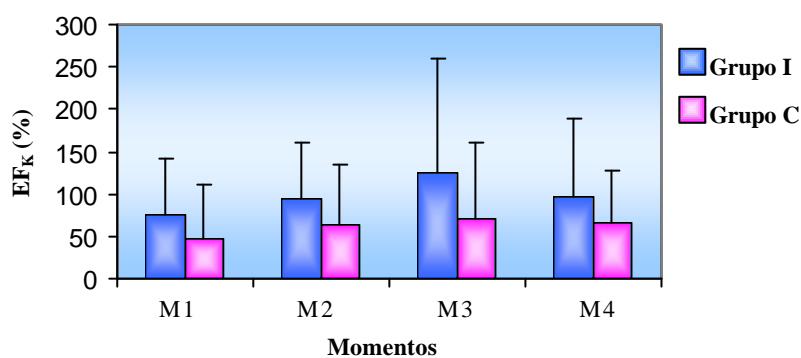


Figura 23 - Excreção fracionária de potássio (%). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 44 - Excreção fracionária de potássio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,24 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 1,08 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos	F = 1,22 p > 0,10	M1 = M2 = M3 = M4

23 - pH do Sangue Arterial (pHa)

Tabela 45 – pH do sangue arterial. Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	7,38 \pm 0,06	7,37 \pm 0,07	7,36 \pm 0,07	7,35 \pm 0,07	7,37
GC	7,41 \pm 0,03	7,39 \pm 0,04	7,39 \pm 0,04	7,38 \pm 0,04	7,39
Média do momento	7,39	7,38	7,38	7,37	-

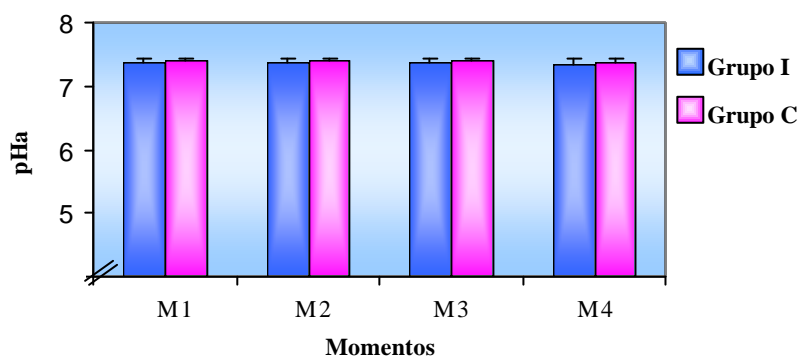


Figura 24 - pH do sangue arterial. Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 46 - pH do sangue arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,28 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 0,82 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 7,56 p < 0,05	M1 > M4 (M2 = M3) são intermediários

24 - Pressão Parcial de Oxigênio Arterial (PaO₂)

Tabela 47 - Pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg). Medianas dos grupos em cada momento.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	M4
GI	164,15	158,35	166,00	165,70
GC	157,65	161,60	157,06	147,10

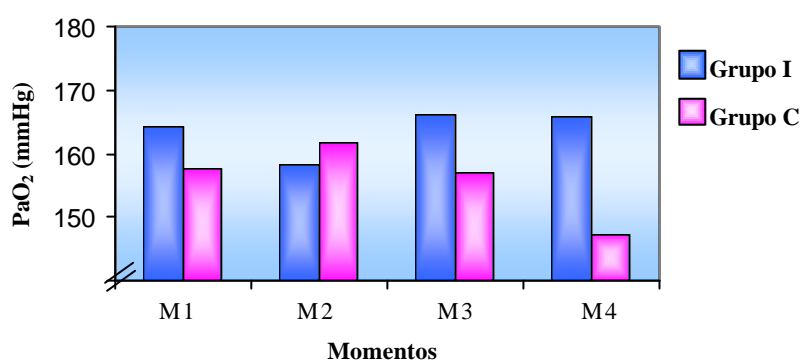


Figura 25 - Pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg). Medianas dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 48 - Pressão parcial de oxigênio arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 2,93 p < 0,05	Perfis não similares
4. Diferença entre grupos em cada momento	M1: F= 0,10 p > 0,50 M2: F= 1,36 p > 0,10 M3: F= 0,01 p > 0,50 M4: F= 0,20 p > 0,50	GI = GC GI = GC GI = GC GI = GC
5. Diferença entre momentos dentro de cada grupo	GI: F= 4,64 0,05 < p < 0,10 GC: F= 9,33 p < 0,05	Tendência de (M1 = M2) ≤ M3 M3 > M4 (M1 = M2) são intermediários

25 - Saturação da Hemoglobina pelo Oxigênio (SpO₂)

Tabela 49 - Saturação da hemoglobina pelo oxigênio (%). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	99,00 ± 0,92	99,00 ± 1,30	98,00 ± 1,06	98,00 ± 1,06	99,00
GC	99,00 ± 0,64	98,00 ± 0,74	99,00 ± 0,93	98,00 ± 1,06	99,00
Média do momento	99,00	99,00	98,00	98,00	-

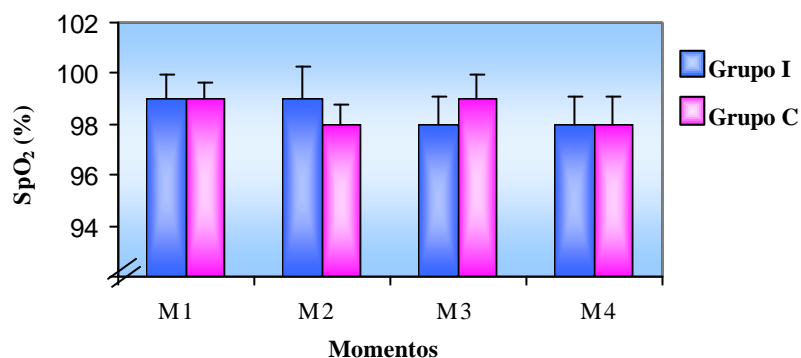


Figura 26 - Saturação da hemoglobina pelo oxigênio (%). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 50 - Saturação da hemoglobina pelo oxigênio. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,31 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 0,05 p > 0,50	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 5,72 p < 0,05	No conjunto dos grupos M1 > (M2 = M3 = M4)

26 – Pressão Parcial do Dióxido de Carbono Arterial (PaCO₂)

Tabela 51 – Pressão parcial do dióxido de carbono arterial (mmHg). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	36,66 ± 4,53	36,11 ± 4,01	37,26 ± 4,01	39,78 ± 7,25	37,46
GC	33,58 ± 3,54	33,25 ± 4,56	30,91 ± 7,28	31,49 ± 3,77	32,31
Média do momento	35,13	34,68	34,09	35,64	-

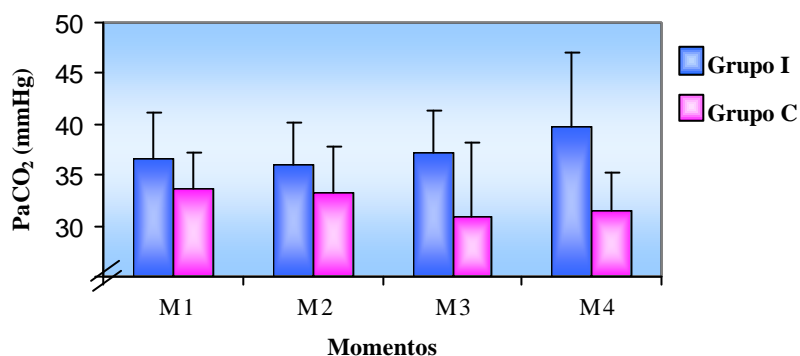


Figura 27 - Pressão parcial do dióxido de carbono arterial (mmHg). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 52 - Pressão parcial do dióxido de carbono arterial. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 2,06 p > 0,10	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 6,79 p < 0,05	GI > GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 0,51 p > 0,50	M1 = M2 = M3 = M4

27 - Pressão Expirada Final do Dióxido de Carbono ($P_{ET}CO_2$)

Tabela 53- Pressão expirada final do dióxido de carbono (mmHg). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS				Média do grupo
	M1	M2	M3	M4	
GI	31,50 \pm 1,69	32,00 \pm 1,60	32,50 \pm 1,60	32,63 \pm 1,30	32,16
GC	29,75 \pm 0,46	30,37 \pm 0,92	30,00 \pm 1,07	30,63 \pm 0,92	30,19
Média do momento	30,63	31,19	31,25	31,63	-

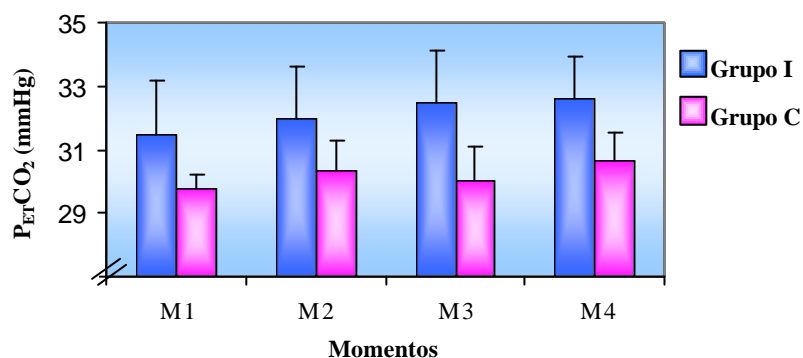


Figura 28- Pressão expirada final do dióxido de carbono (mmHg). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 54- Pressão expirada final do dióxido de carbono. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,64 p > 0,10	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 17,42 p < 0,05	GI > GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 2,91 p < 0,05	M1 < (M2 = M3 = M4)

28 - Temperatura Corporal (T)

Tabela 55 - Temperatura corporal (°C). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS					Média do grupo
	I	M1	M2	M3	M4	
GI	37,21 ± 0,46	36,11 ± 0,85	35,84 ± 1,03	35,89 ± 1,08	35,98 ± 1,19	36,21
GC	37,13 ± 0,72	36,24 ± 0,68	36,14 ± 0,80	36,16 ± 0,87	36,24 ± 0,95	36,38
Média do momento	37,17	36,18	35,99	36,03	36,12	-

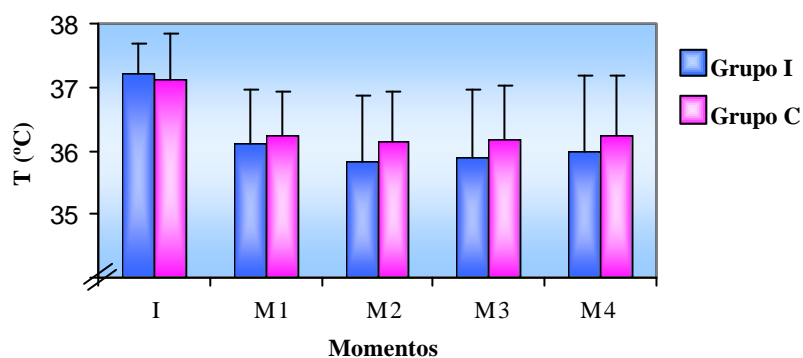


Figura 29 - Temperatura corporal (°C). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 56 - Temperatura corporal. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,55 p > 0,10	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 0,20 p > 0,50	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 20,63 p < 0,05	I > M1 > (M2 = M3 = M4)

29 - Temperatura da Cal Sodada 1 (T_1)

Tabela 57 - Temperatura da cal sodada 1 ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS					Média do grupo
	I	M1	M2	M3	M4	
GI	23,94 \pm 2,80	25,96 \pm 1,87	27,56 \pm 1,49	28,00 \pm 1,49	28,26 \pm 1,60	26,75
GC	25,26 \pm 3,61	27,54 \pm 2,56	29,05 \pm 1,99	29,46 \pm 1,79	29,69 \pm 1,74	28,20
Média do momento	24,6	26,75	28,31	28,73	28,98	-

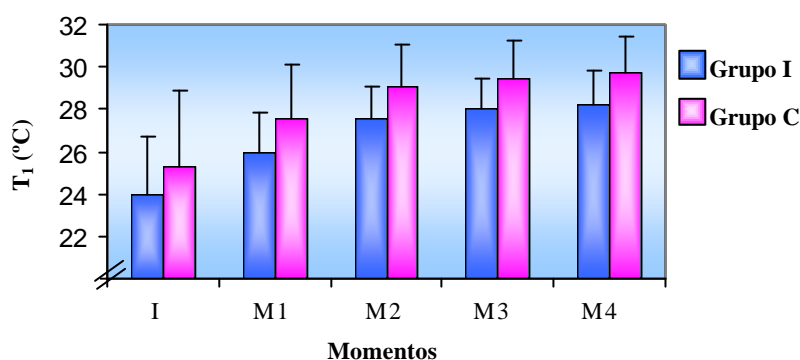


Figura 30 – Temperatura da cal sodada 1 ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 58 – Temperatura da cal sodada 1. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,04 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 2,06 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos grupos	F = 59,81 p < 0,05	I < M1 < M2 < M3 < M4

30 - Temperatura da Cal Sodada 2 (T_2)

Tabela 59 - Temperatura da cal sodada 2 ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS					Média do grupo
	I	M1	M2	M3	M4	
GI	21,58 \pm 2,71	22,51 \pm 2,38	24,31 \pm 1,64	25,09 \pm 1,45	25,63 \pm 1,26	23,82
GC	23,29 \pm 2,88	24,41 \pm 2,42	26,18 \pm 2,11	26,85 \pm 1,81	27,20 \pm 1,93	25,59
Média do momento	22,43	23,46	25,24	25,97	26,41	-

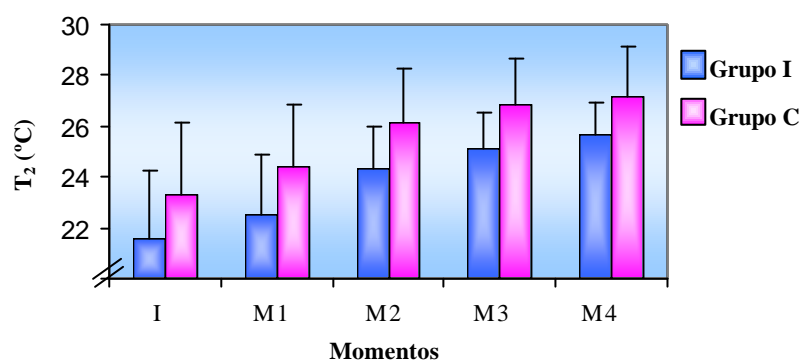


Figura 31 - Temperatura da cal sodada 2 ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 60 - Temperatura da Cal Sodada 2. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,11 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 3,10 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos	F = 75,24 p < 0,05	I < M1 < M2 < M3 < M4

31 - Temperatura Ambiente (T_A)

Tabela 61 - Temperatura ambiente ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão ($\bar{x} \pm s$) dos valores obtidos em cada momento nos dois grupos experimentais. Médias dos grupos no conjunto dos momentos e médias dos momentos no conjunto dos dois grupos experimentais.

GRUPOS	MOMENTOS					Média do grupo
	I	M1	M2	M3	M4	
GI	21,50 \pm 1,69	22,61 \pm 1,26	23,28 \pm 1,04	23,46 \pm 0,78	23,65 \pm 0,84	22,90
GC	22,29 \pm 2,21	23,78 \pm 1,20	24,44 \pm 0,95	24,31 \pm 1,01	24,4 \pm 0,87	23,84
Média do momento	21,89	23,19	23,86	23,89	24,03	-

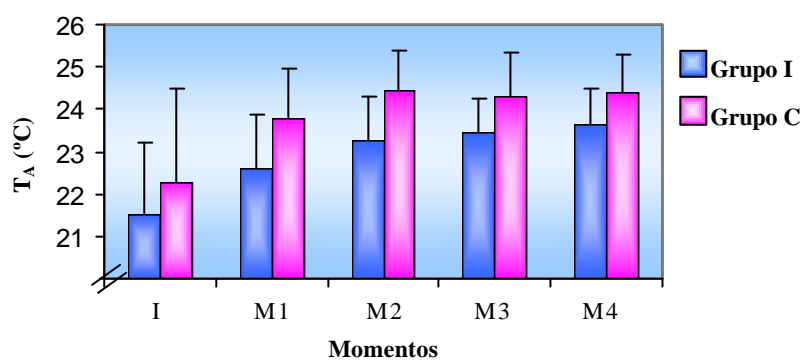


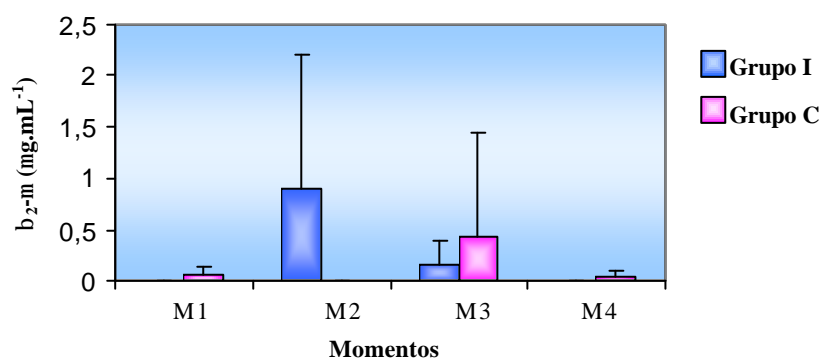
Figura 32 - Temperatura ambiente ($^{\circ}\text{C}$). Médias e desvios-padrão dos valores observados em cada momento nos dois grupos experimentais.

Tabela 62 - Temperatura ambiente. Hipóteses testadas, estatísticas calculadas e comentários.

Hipótese	Estatística	Comentário
1. Interação entre grupos e momentos	F = 0,33 p > 0,50	Perfis similares
2. Diferença entre grupos no conjunto dos momentos	F = 3,00 p > 0,10	GI = GC
3. Diferença entre momentos no conjunto dos dois grupos	F = 25,08 p < 0,05	I < M1 < (M2 = M3 = M4)

32 - β_2 -Microglobulina (b_2m)**Tabela 63** - Valores de β_2 -microglobulina ($\mu\text{g.mL}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento.

Momentos Cão	Grupo I				Grupo C			
	M1	M2	M3	M4	M1	M2	M3	M4
1	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,10	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	3,50	0,80	0,00	0,00	0,00	0,40	0,00
6	0,00	0,50	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00
7	0,00	2,70	0,10	0,00	0,00	0,00	3,10	0,20
8	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Média	0,00	0,90	0,15	0,00	0,05	0,00	0,43	0,03
Desvio-padrão	0,00	1,30	0,25	0,00	0,09	0,00	1,01	0,07

**Figura 33** - β_2 -microglobulina ($\mu\text{g.mL}^{-1}$). Médias e desvios-padrão ($x \pm s$) dos grupos em cada momento.

33 – Microscopia de Luz dos Rins Direito e Esquerdo (GI)

Tabela 64 - Resultados da microscopia de luz dos rins direitos dos cães do GI.

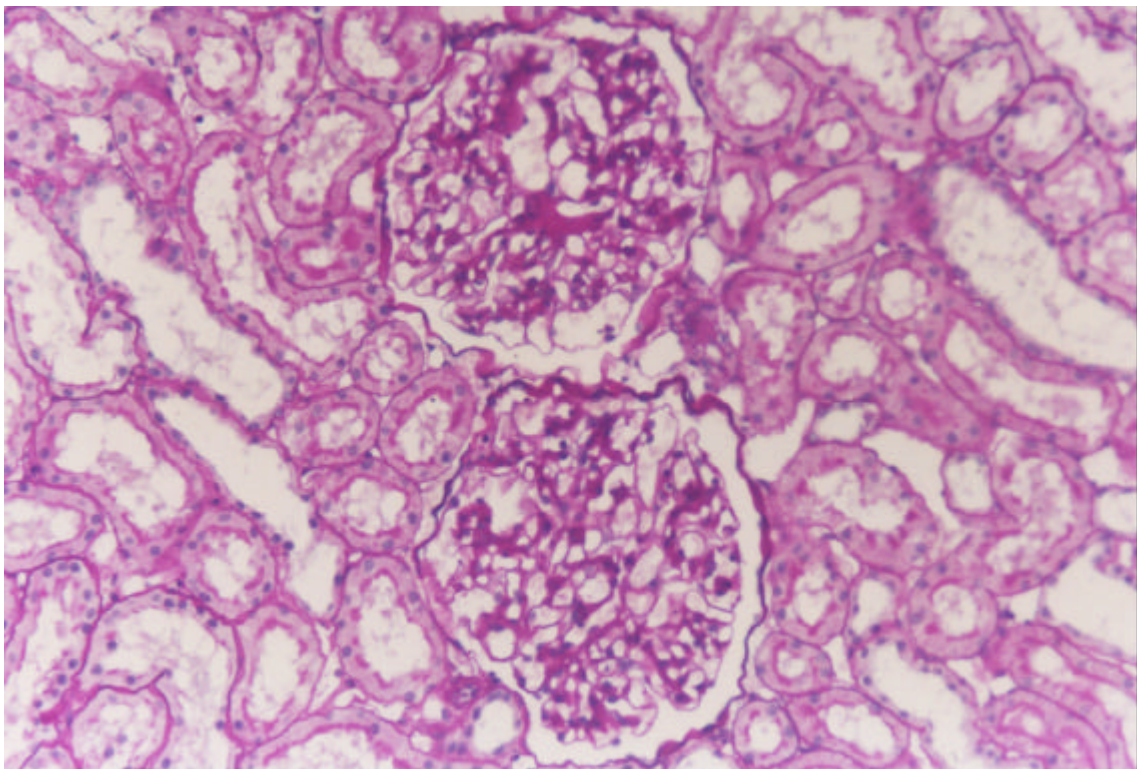
Cão	Glomérulos	Vasos	Túbulos	Interstício
1	SAH	SAH	SAH	SAH
2	SAH	SAH	SAH	IMF, discreto
3	SAH	SAH	AP	IMF, discreto; GR
4	SIN (1)	SAH	SAH	IMF, discreto
5	HCseg (1); EG (2)	SAH	TC focal, discreta	SAH
6	SAH	SAH	SAH	SAH
7	SAH	SAH	SAH	IMF, acentuado
8	Leucocitose discreta	SAH	TC focal, discreta	SAH

SAH – sem alterações histológicas; SIN – sinéquia; () – número de glomérulos comprometidos; HCseg – hiper celularidade segmentar; EG – esclerose global; AP – artefato de processamento; TC – tumefação celular; IMF – infiltrado mononuclear focal (predominantemente linfo-plasmocitário); GR – granuloma envolvendo helminto, localizado na cortical.

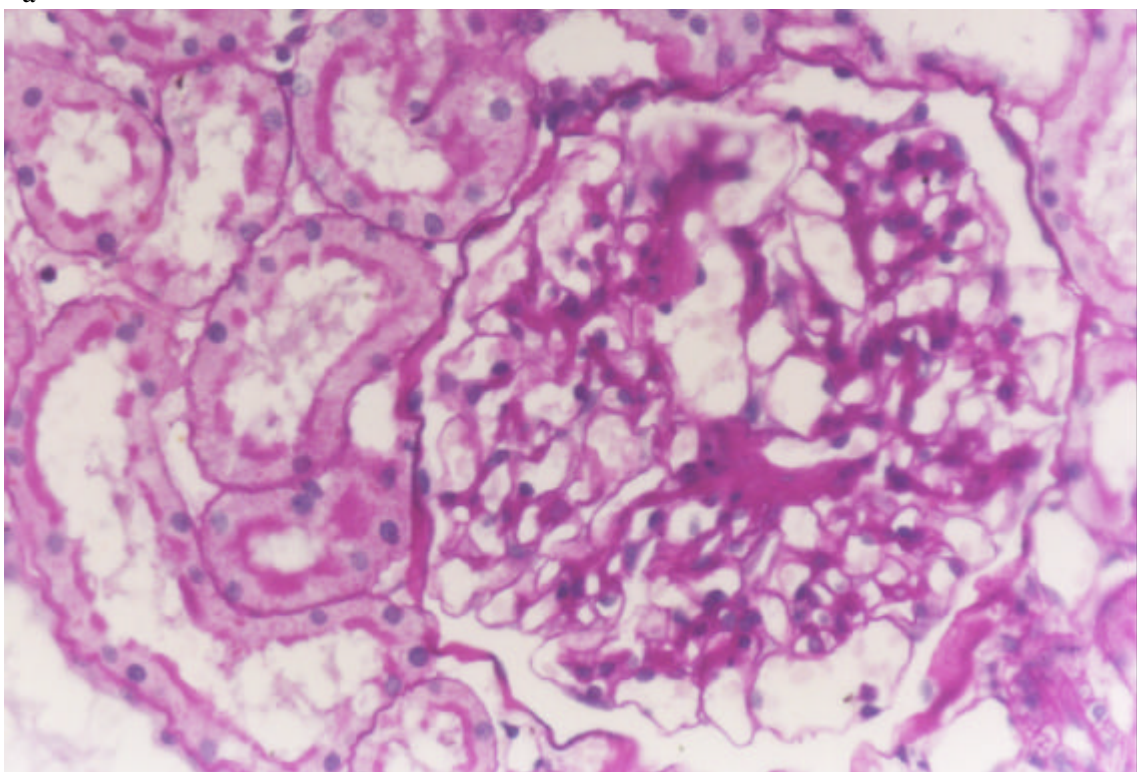
Tabela 65 - Resultados da microscopia de luz dos rins esquerdos dos cães do GI.

Cão	Glomérulos	Vasos	Túbulos	Interstício
1	HCseg (1)	SAH	SAH	SAH
2	Leucocitose discreta	SAH	SAH	SAH
3	Leucocitose discreta	SAH	AP	IMF, discreto
4	SAH	SAH	SAH	IMF, discreto
5	Leucocitose discreta	SAH	TC focal, discreta	SAH
6	Leucocitose discreta	SAH	TC focal, discreta	SAH
7	SAH	SAH	HF na medular	IMF, moderado; #
8	SAH	SAH	TC focal, discreta; *	SAH

HCseg – hiper celularidade segmentar; () – número de glomérulos comprometidos; SAH – sem alterações histológicas; AP – artefato de processamento; TC – tumefação celular; IMF – infiltrado mononuclear focal (predominantemente linfo-plasmocitário); HF – hipotrofia focal; * - dilatação de túbulos coletores na medular; # - fibrose nos focos de hipotrofia tubular.

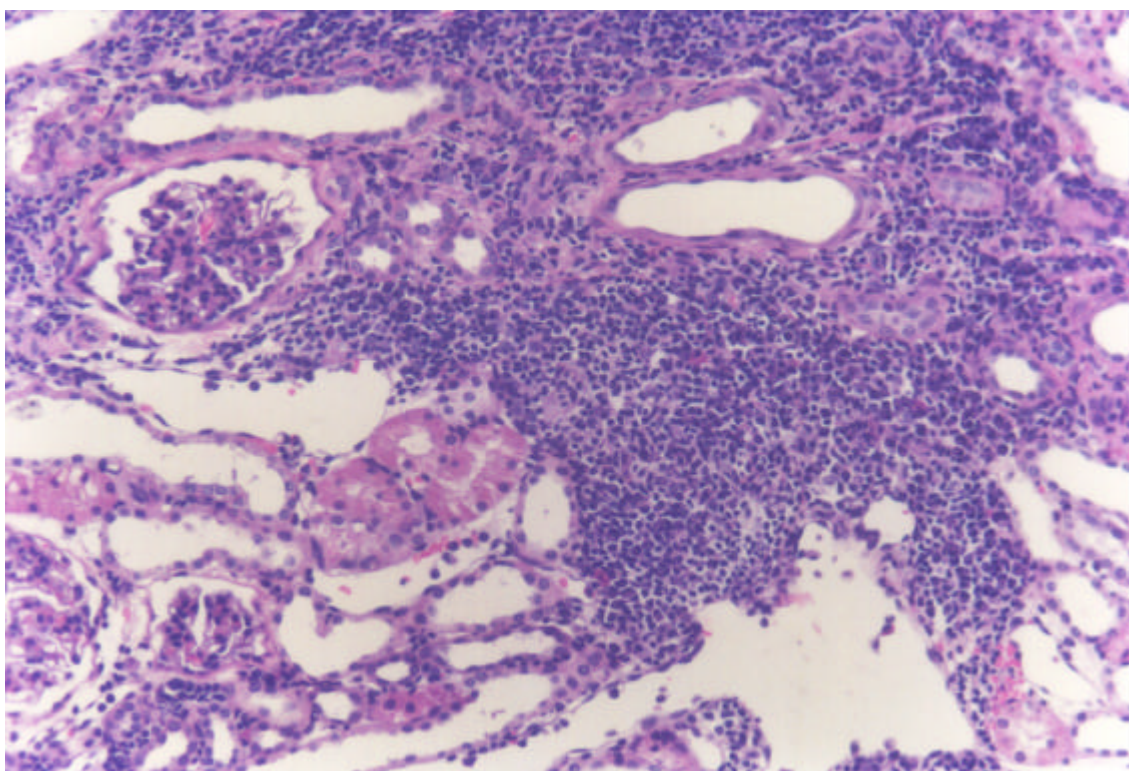


a

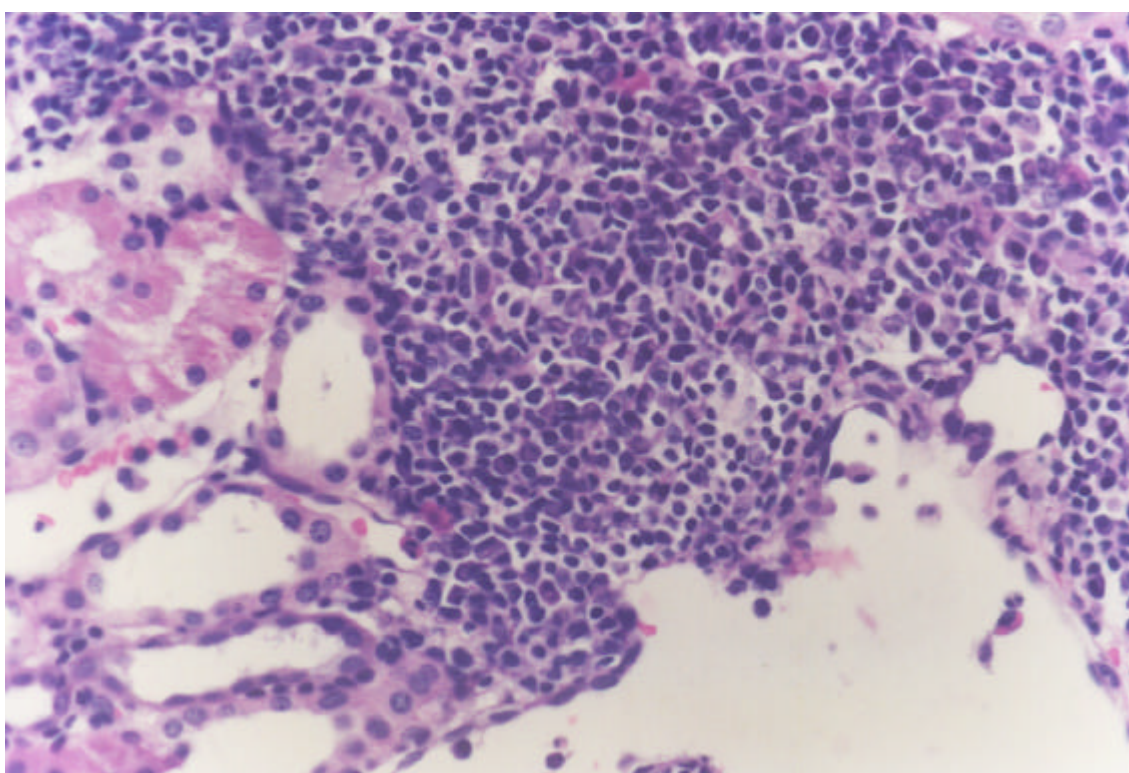


b

Figura 34 - Rim direito do cão nº 2, do GI, apresentando glomérulo e túbulos proximais sem alterações histológicas, borda em escova preservada. **a)** 210X, ácido periódico de Schiff (PAS); **b)** 420X, ácido periódico de Schiff (PAS).



a



b

Figura 35 - Rim esquerdo do cão nº 3, do GI, apresentando leucocitose discreta. **a)** 210X, hematoxilina-eosina (HE); **b)** 420X, hematoxilina-eosina (HE)

34 – Microscopia de Luz dos Rins Direito e Esquerdo (GC)

Tabela 66 - Resultados da microscopia de luz dos rins direitos dos cães do GC.

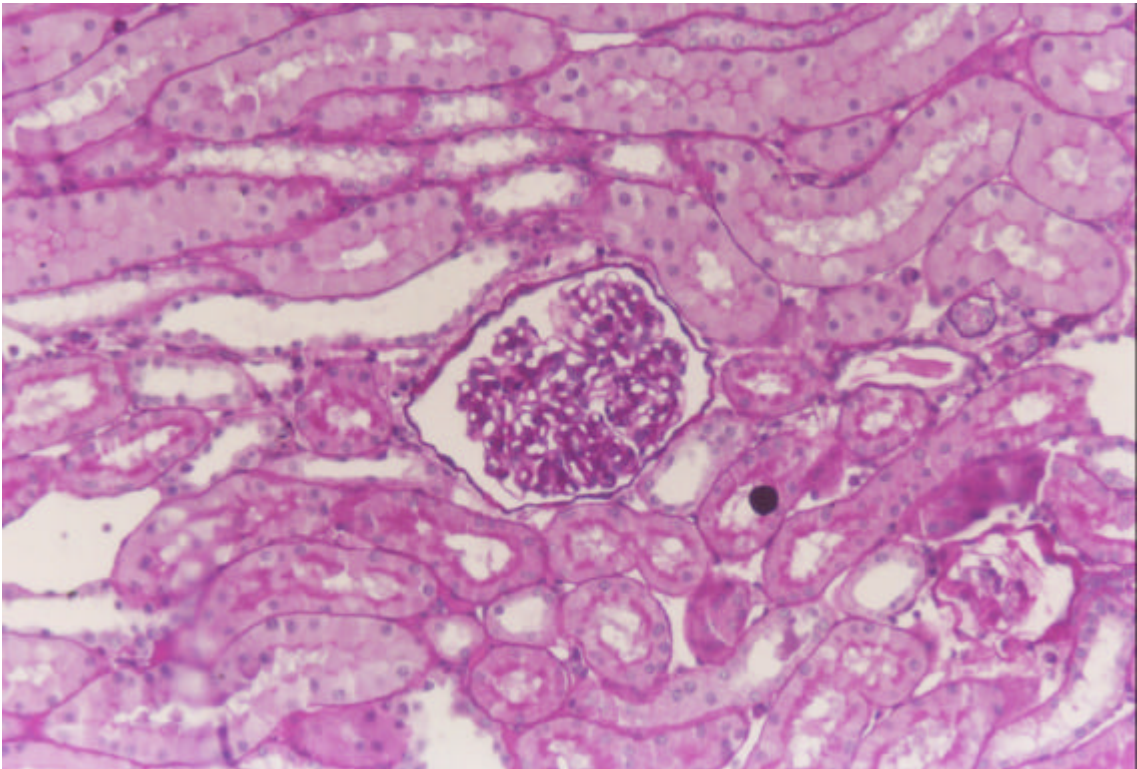
Cão	Glomérulos	Vasos	Túbulos	Interstício
1	Leucocitose discreta	SAH	TC focal, moderada	IMF, discreto
2	Leucocitose discreta	SAH	TC focal, moderada	SAH
3	SAH	SAH	SAH	SAH
4	SAH	SAH	TC focal, moderada	SAH
5	SAH	SAH	TC focal, moderada	IMF, discreto
6	SAH	SAH	SAH	SAH
7	SAH	SAH	SAH	SAH
8	SAH	SAH	TC focal, discreta	SAH

SAH – sem alterações histológicas; TC – tumefação celular; IMF – infiltrado mononuclear focal (predominantemente linfoplasmocitário).

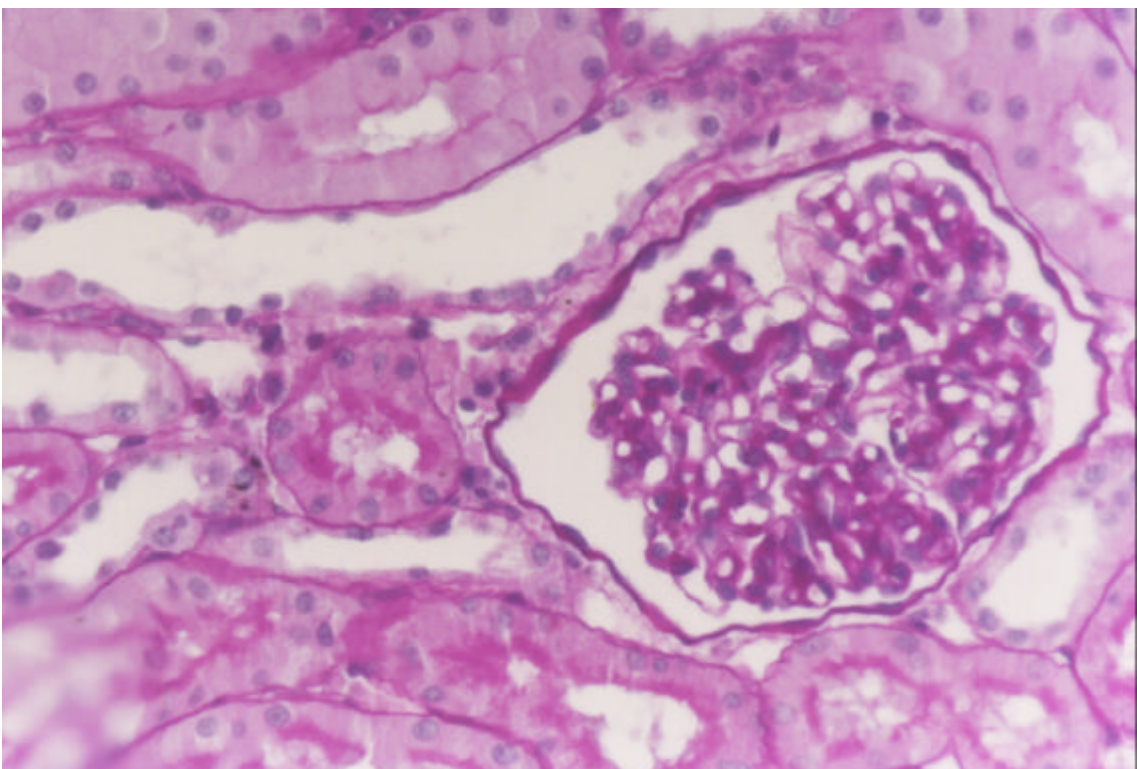
Tabela 67 - Resultados da microscopia de luz dos rins esquerdos dos cães do GC.

Cão	Glomérulos	Vasos	Túbulos	Interstício
1	SAH	SAH	TC focal, moderada	IMF, discreto
2	SAH	SAH	TC focal, moderada	IMF, discreto
3	SAH	SAH	TC focal, discreta	SAH
4	SAH	SAH	TC focal, discreta	SAH
5	SAH	SAH	TC focal, discreta	SAH
6	SAH	SAH	SAH	IMF, discreto
7	SAH	SAH	TC focal, discreta; §	SAH
8	SAH	SAH	TC focal, discreta	SAH

SAH – sem alterações histológicas; TC – tumefação celular; IMF – infiltrado mononuclear focal (predominantemente linfoplasmocitário); § - túbulos apresentando citoplasma finamente vacuolado, podendo representar esteatose microvesicular.

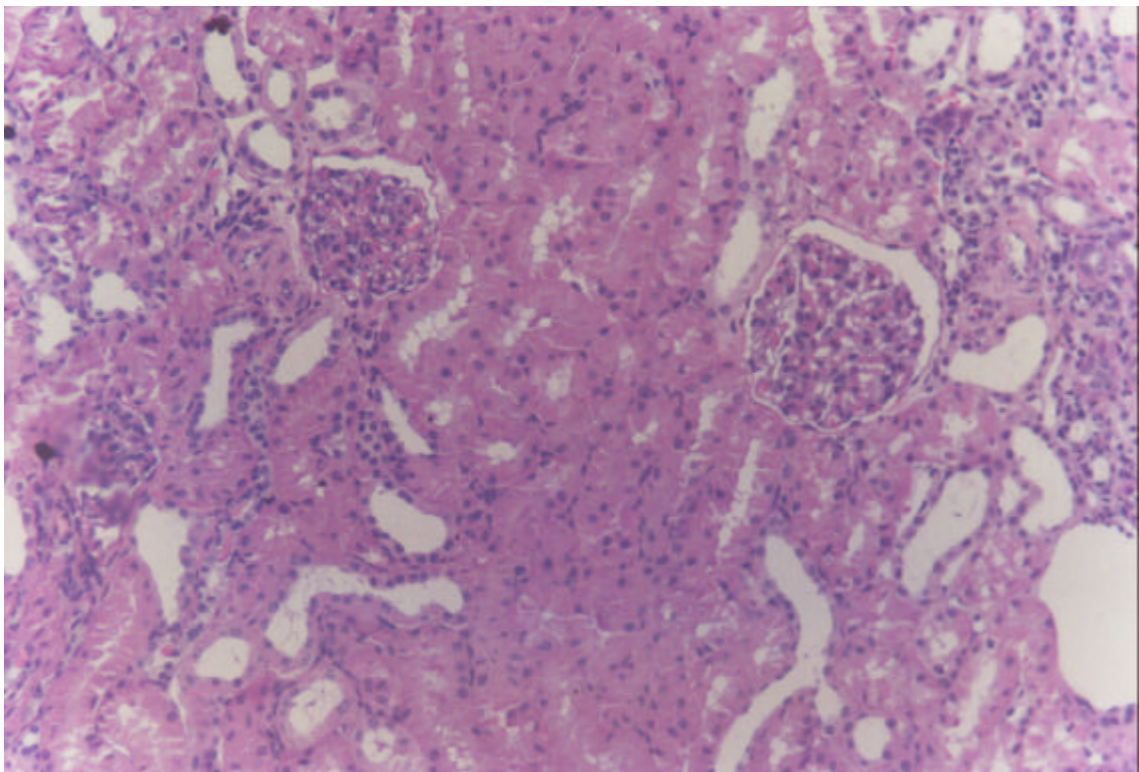


a

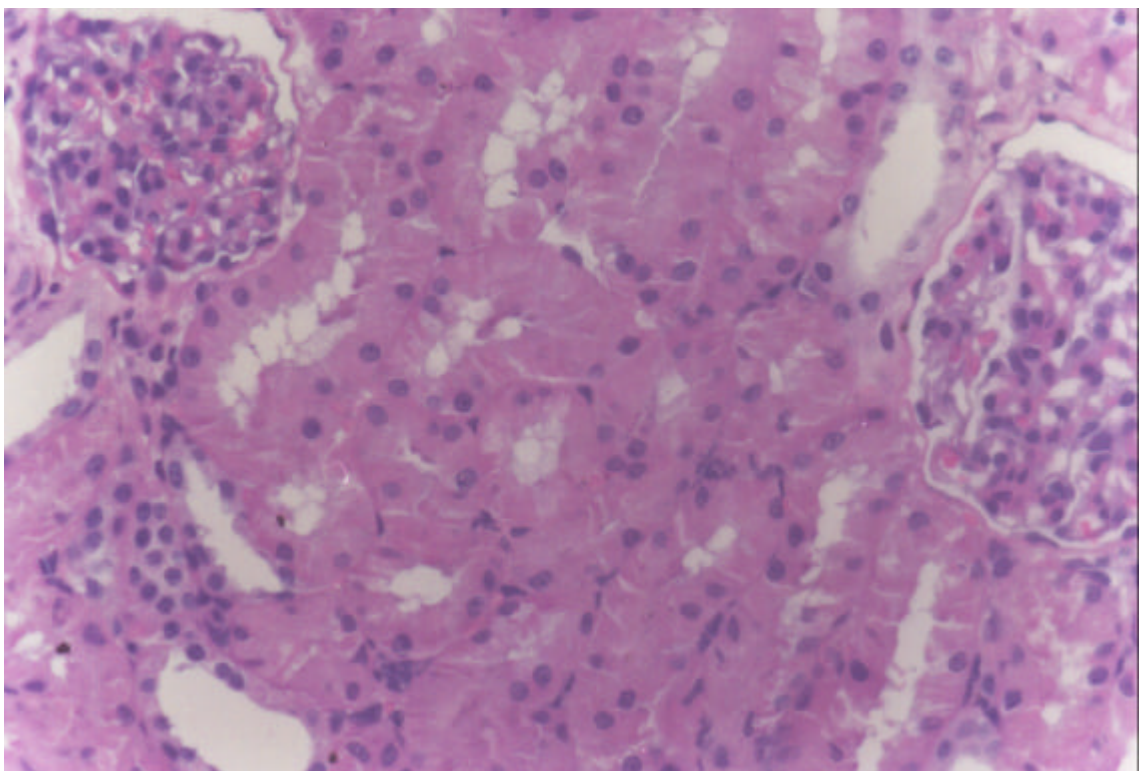


b

Figura 36 - Rim direito do cão nº 1, do GC, apresentando glomérulo e túbulos proximais sem alterações histológicas, borda em escova preservada. **a)** 210X, ácido periódico de Schiff (PAS); **b)** 420X, ácido periódico de Schiff (PAS)



a



b

Figura 37 - Rim esquerdo do cão n° 1, do GC, apresentando tumefação celular focal moderada. **a)** 210X, hematoxilina-eosina (HE); **b)** 420X, hematoxilina-eosina (HE)

35 – Microscopia Eletrônica de Transmissão

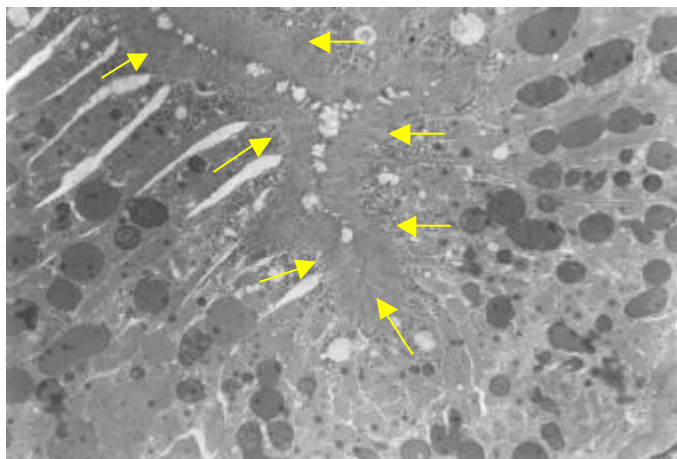


Figura 38 - Rim direito de cão, apresentando epitélio tubular normal contendo vesícula lisossomais claras e escuras no citoplasma. Microvilosidades regulares, indicadas por setas (3000X).

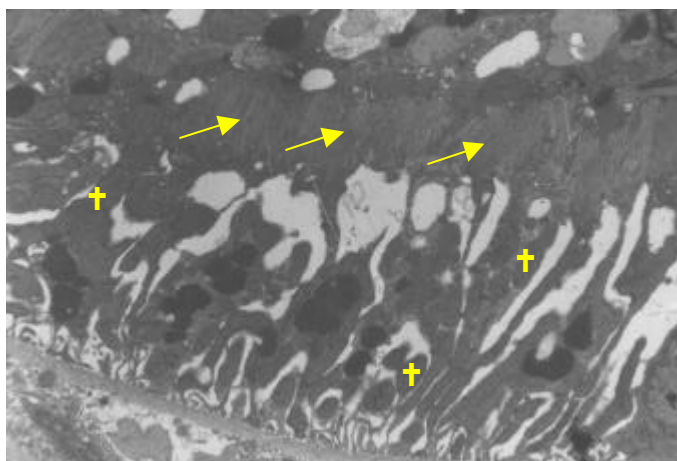


Figura 39 - Rim direito de cão, apresentando célula epitelial normal com microvilosidades regulares (seta) e mitocôndria (+) preservadas (7000X).

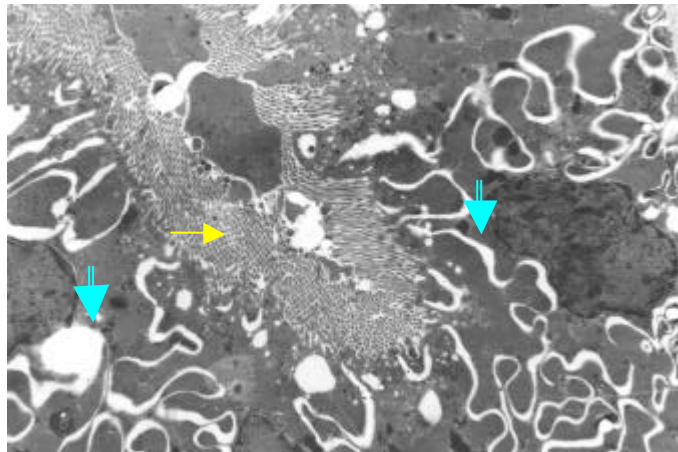


Figura 40 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando epitélio tubular com preservação de microvilosidades (seta) e de outras organelas, ao lado de discreta dilatação do retículo endoplasmático (seta dupla) (3000X).

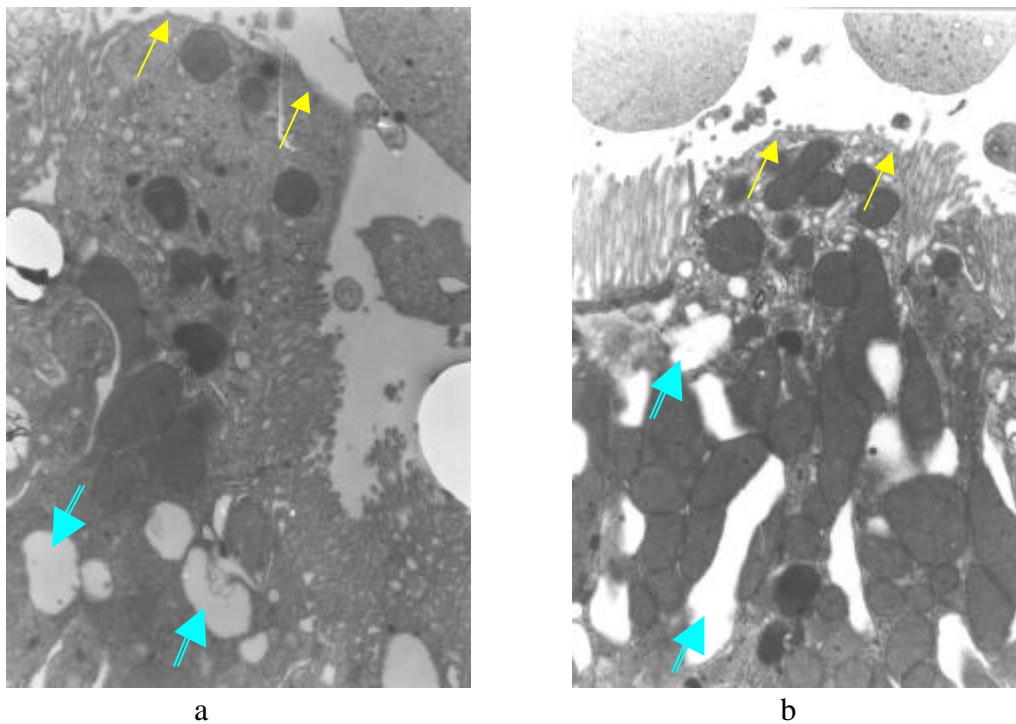


Figura 41 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com perda focal de microvilosidades (seta), fazendo protrusão luminal. Discreta degeneração hidrópica (seta dupla) (7000X) (a e b).

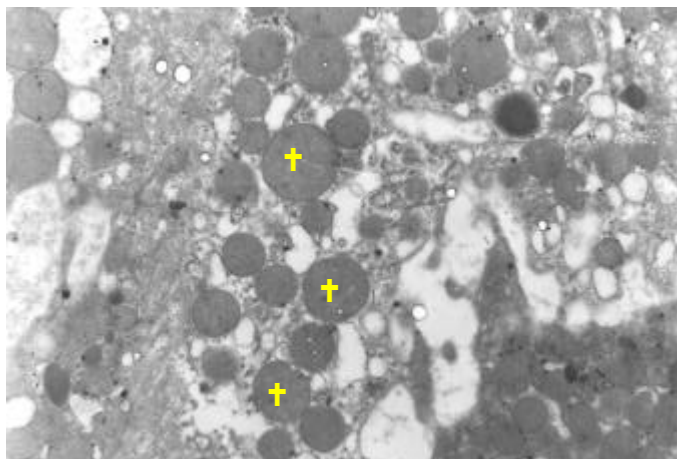


Figura 42 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com degeneração hidrópica e presença de mitocôndria livres (†) na superfície luminal (7000X).

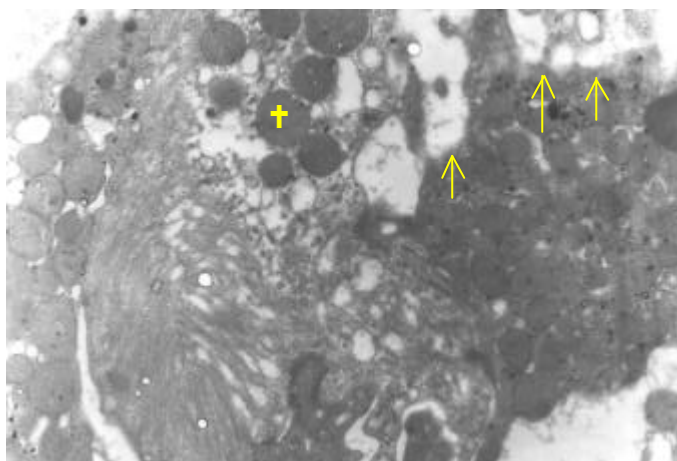


Figura 43 - Rim esquerdo de cão do GI, apresentando célula epitelial com destruição focal da membrana citoplasmática apical (seta) e mitocôndria livres (†) na superfície luminal (7000X).

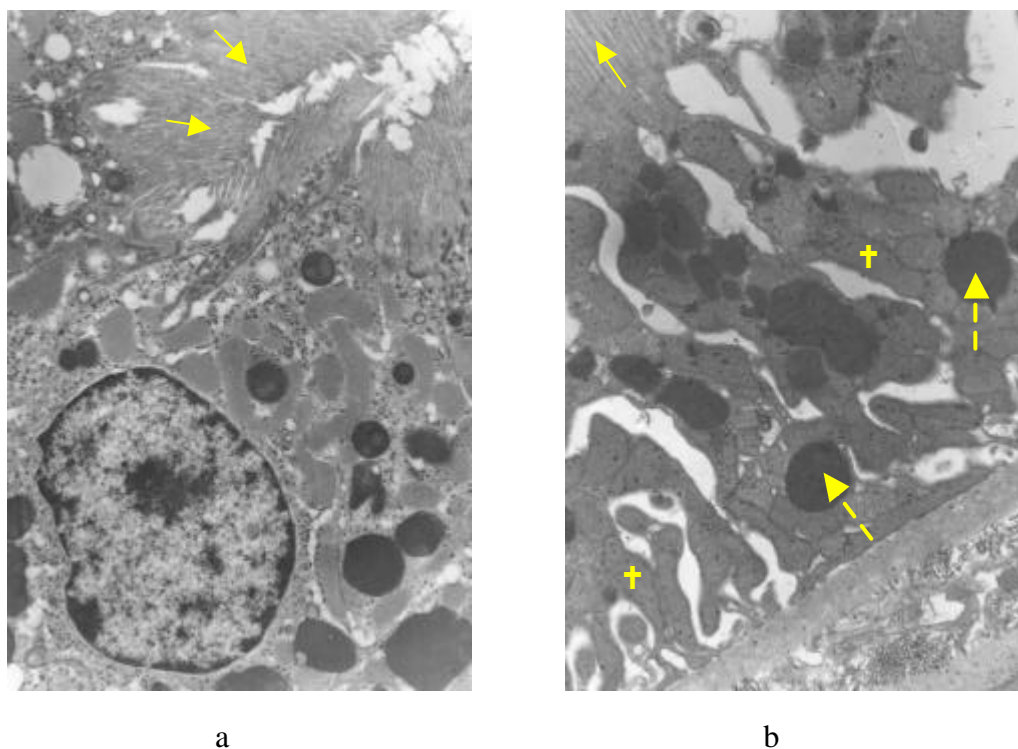


Figura 44 - Rim esquerdo de cão do GC, apresentando epitélio tubular com discreta dilatação do retículo endoplasmático. **a)** Microvilosidades regulares, indicadas por setas (3000X). **b)** Mitocôndria (†), microvilosidades (seta) e lisossomos (seta pontilhada) preservados (7000X).

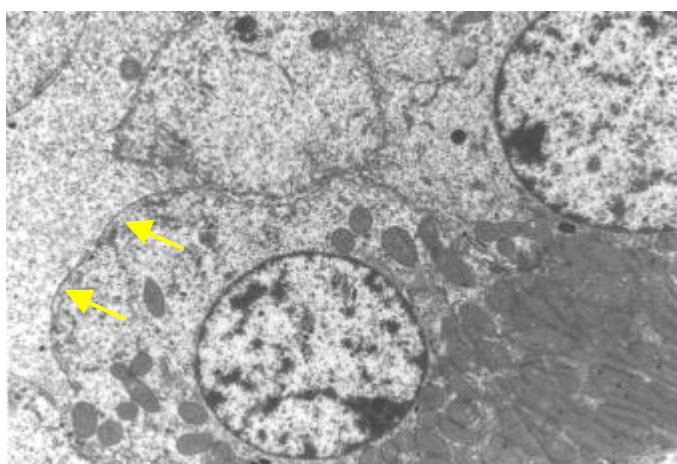
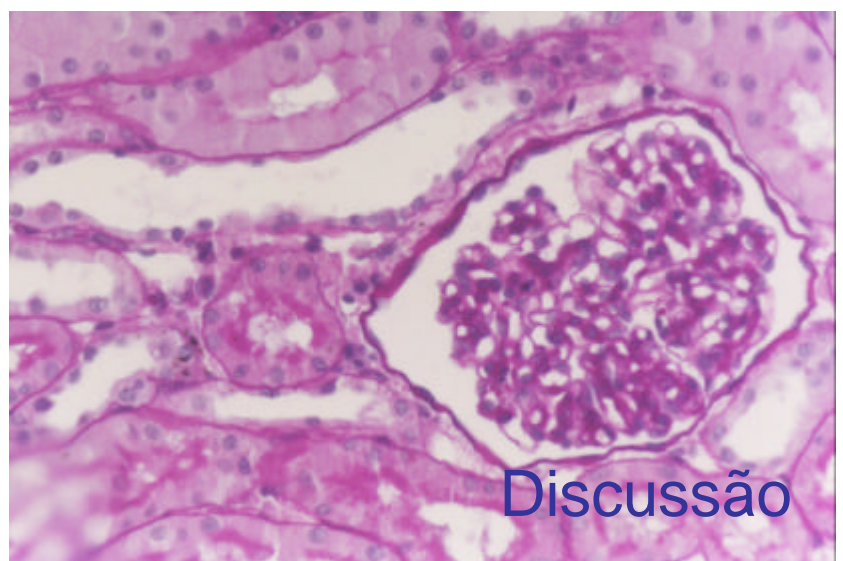


Figura 45 - Rim esquerdo de cão do GC, apresentando degeneração hidrópica apical de uma célula epitelial com perda de microvilosidades (seta) (7000X).



Discussão

1 DA METODOLOGIA

1.1 Grupos experimentais

Foram criados dois grupos experimentais. O grupo isquemia, denominado GI, constituído de oito animais que foram anestesiados com fentanil, propofol e sevoflurano e submetidos a isquemia renal total por um período de 30 minutos. O grupo controle, denominado GC, constituído de oito animais que foram submetidos ao mesmo tipo de anestesia de GI, porém sem isquemia renal total.

O cão foi o animal escolhido porque o seu manuseio é simples, havendo facilidade para se colher material biológico para leituras laboratoriais. Há vários anos, o Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu estuda a função renal em cães, com modelo constituído (VIANNA, 1977; BRAZ, 1980; LEMONICA, 1980; GANEM *et al.*, 1996; CASTIGLIA *et al.*, 1997; MÓDOLO *et al.*, 2000 e 2001; AMORIM, 2001; BRANDÃO, 2002; BISINOTTO e BRAZ, 2003).

Tivemos o cuidado de escolher as drogas para a indução da anestesia, pois há evidências, em alguns estudos com animais, de que o metabolismo do sevoflurano aumenta em consequência da indução enzimática do citocromo P450 pelo etanol, isoniazida e pentobarbital (COOK *et al.*, 1975; RICE, SBORDONE e MAZZE, 1980). Por este motivo, neste modelo experimental a indução foi realizada com fentanil, $20\mu\text{g.kg}^{-1}$, sendo que esta dose foi empregada com base no trabalho de Castiglia *et al.*, 1997, que utilizaram macrodoses de fentanil, $50\mu\text{g.kg}^{-1}$, para anestesia em cães, e propofol 6mg.kg^{-1} . Nascimento *et al.* (1994) mostraram que o propofol não alterou os principais parâmetros renais e hemodinâmicos, concluindo que esta pode ser uma das drogas de escolha na anestesia para

os estudos de função renal em cães. A dose utilizada de $6\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ foi similar à utilizada por Wouters *et al.* (1993), que foi de $7\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. A anestesia de base, realizada com o sevoflurano 3%, teve por objetivo estudar seus efeitos sobre a função de rins isquêmicos de cães.

A estabilidade hemodinâmica é importante para este modelo experimental de isquemia renal, e foi exatamente o que obtivemos nesta pesquisa: a frequência cardíaca, a pressão arterial média e a pressão de veia cava inferior permaneceram sem alteração no decorrer do experimento.

Quanto ao modelo de isquemia renal utilizado nesta pesquisa, foi desenvolvido em 2000 e empregado novamente em 2001 por Módolo *et al.* Nesta pesquisa, este modelo foi associado à anestesia com sevoflurano no GI, grupo submetido à isquemia. O grupo controle (GC), ao qual também administramos sevoflurano, não foi submetido à isquemia renal e foi comparado com o GI.

Com a ligadura da artéria renal por período de 30 minutos e nefrectomia à esquerda, observaram-se alterações transitórias na função renal e alterações histopatológicas comprovadas pela microscopia de luz e eletrônica de transmissão que foram predominantes em GI e que também ocorreram em GC, porém em menores proporções.

A realização da nefrectomia unilateral neste modelo experimental de falência renal aguda pós-isquemia foi conseqüente à observação de dados da literatura que mostram que esta conduta determina menor lesão isquêmica e recuperação mais rápida da função renal. Para estudar a função renal neste modelo experimental, era necessário que ele fosse não-oligúrico, e a nefrectomia unilateral induz insuficiência renal aguda não-oligúrica.

Na literatura, vários trabalhos mostraram que, em ratos previamente nefrectomizados, instalava-se insuficiência renal aguda não-oligúrica e que a forma oligúrica

ocorria nos ratos nos quais se preservava o rim contralateral (CRONIN *et al.*, 1978; FERNANDEZ-REPOLLET e FINN, 1982; FRIED *et al.*, 1984; HONDA e HISHIDA, 1993; KATO e HISHIDA, 2001). Estes autores também demonstraram recuperação mais precoce da função do órgão e menor lesão tubular nos animais uninefrectomizados.

A produção de fatores humorais, os quais estimulam o crescimento renal compensatório, está aumentada nos ratos uninefrectomizados e acelera o reparo das células lesadas (FERNANDEZ-REPOLLET e FINN, 1982). Neste mesmo estudo, demonstrou-se que a resistência vascular renal aumentava mais nos ratos que não foram uninefrectomizados.

Alguns autores (KON *et al.*, 1989; COLLINS *et al.*, 1991; LÜSCHER *et al.*, 1991) observaram que a nefrectomia unilateral resulta em liberação do peptídeo natriurético atrial e diminui a concentração do tromboxano A_2 e, portanto, a vasoconstrição que se instala é de menor intensidade, facilitando o aparecimento da diurese e, como consequência, o estudo da função renal nestes rins isquêmicos.

1.2 Hidratação

A hidratação foi realizada com solução de Ringer, $0,2\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, com a finalidade de repor as perdas que acontecem devido à manipulação cirúrgica. Além disso, se não hidratássemos os animais, neste modelo de isquemia renal não obteríamos diurese suficiente para as dosagens laboratoriais.

A expansão do fluido extracelular tem ainda como objetivo a obtenção de *clearance* com maior fidelidade, já que, em vigência de baixo fluxo urinário, os túbulos renais poderiam reabsorver o para-aminohipurato de sódio (THURAU, 1964).

1.3 Ventilação

Todos os animais foram submetidos à respiração com pressão positiva intermitente com oxigênio e ar ambiente, para manter uma FIO_2 mínima de 0,3. O fluxo de gases foi de $1L.min^{-1}$ (300mL de O_2 e 700mL de ar ambiente), considerado pela literatura baixo fluxo para seres humanos (GROUDINE *et al.*, 1999), enquanto que para o cão baixo fluxo é considerado $4-7mL.kg^{-1}.min^{-1}$ (HARTSFIELD, 1996) ou até $22mL.kg^{-1}.min^{-1}$ (WAGNER e BEDNARSKI, 1992).

O volume corrente foi determinado em função do peso corporal do cão, $15mL.kg^{-1}$, segundo proposto por Colognesi (1973), enquanto que a frequência respiratória foi de 15 movimentos respiratórios por minuto. A ventilação foi ajustada para manter uma pressão expirada final de dióxido de carbono entre 30-35mmHg (NISHIYAMA e HIRASAKI, 1995).

Para facilitar a ventilação artificial e manutenção da constância do volume corrente, foi administrado o bloqueador neuromuscular cloreto de alcurônio. Este fármaco apresenta duração de ação longa (MARTINS e MARTINS, 1997) e meia-vida de eliminação por volta de 2 a 3 horas (SAVARESE *et al.*, 2000), sendo excretado in natura pelos rins (DUARTE, 1991). Além disso, este medicamento não libera histamina (MARTINS e MARTINS, 1997), o que poderia diminuir a pressão arterial, e não apresenta efeito importante nos receptores muscarínicos cardíacos, como o pancurônio, o que poderia aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial, alterando, desta forma, a hemodinâmica cardiovascular e a perfusão renal (SAVARESE *et al.*, 2000).

1.4 Administração do sevoflurano

O sevoflurano foi administrado a todos os cães, de ambos os grupos, em concentração de 3% (1,25 CAM), durante todo o experimento, aferida por um analisador de gases Capnomac Ultima (Capnomac, Datex, Finlândia). Essa concentração foi escolhida para manter a pressão arterial média em valores próximos aos normais, permitindo-se variações, para mais ou para menos, de 20% (EBERT *et al.*, 1998; HIGUCHI *et al.*, 2000). O agente foi liberado de um vaporizador Ohmeda Sevotec 5 para o sevoflurano (NEWMAN *et al.*, 1994). O tempo de exposição dos animais ao sevoflurano foi de mais ou menos 3:30h, tempo este maior que duas horas, justificado por Groudine *et al.* (1999), como sendo o tempo necessário para que, em uma anestesia com sevoflurano, as concentrações de composto A aumentem até atingirem um platô. Pudemos, então, proceder à avaliação dos parâmetros desejados, em nosso estudo de função renal.

2 DOS RESULTADOS

2.1 Frequência cardíaca

A análise estatística dos resultados obtidos da frequência cardíaca (FC) mostrou interação entre os grupos estudados. As curvas dos grupos experimentais GI e GC apresentam-se com perfis similares (tabelas 1 e 2, figura 2), porém GI foi maior que GC, com valores menores e estatisticamente significativos em M1.

A frequência cardíaca normal, no cão, situa-se entre 60 e 120 batimentos por minuto (MASSONE, 1999). Os nossos animais apresentaram-se com frequência cardíaca dentro desses limites, mesmo após o aumento significativo ocorrido em M2 e permanecendo a mesma nos momentos seguintes do experimento.

O aumento da frequência cardíaca após M1 era esperado neste experimento. Os valores significativamente mais baixos em M1 são provavelmente devidos ao efeito da dose ($20\mu\text{g.kg}^{-1}$) do fentanil (CASTIGLIA *et al.*, 1997), a qual foi associada ao propofol e utilizada para a indução anestésica. Este efeito é bem descrito por Smith, Nathanson e White (1996), que fizeram indução da anestesia com propofol e fentanil e obtiveram queda significativa da frequência cardíaca com retorno aos valores do pré-anestésico após a incisão da pele e a manutenção da anestesia com sevoflurano. Em nosso caso, posteriormente, houve aumento da frequência cardíaca, provavelmente devido à intensa manipulação cirúrgica inicial (lombotomia bilateral), embora eles continuassem elevados até o final da experimentação, porém dentro dos limites considerados normais para estes animais (os cães continuaram sob a ação do sevoflurano em ambos os grupos). O propofol possui efeito mínimo sobre a frequência cardíaca (TWERSKY, 1993).

O sevoflurano, utilizado como anestesia de base em nossos cães, comprovadamente não eleva os batimentos cardíacos. Em seres humanos, a administração do sevoflurano a 3% tem sido associada com frequências cardíacas estáveis (FRINK Jr *et al.*, 1992; BLANCO *et al.*, 1995; MALAN Jr *et al.*, 1995; NATHANSON *et al.*, 1995), assim como em coelhos, apenas levando a queda significativa quando as concentrações são maiores que 3% (MA *et al.*, 1998). Bernard *et al.* (1990) observaram aumento significativo da frequência cardíaca em cães submetidos a 1,2 e 2,0 CAM de sevoflurano e sugerem ser ele ligeiramente mais depressor do miocárdio e menos depressor do barorreflexo do que o isoflurano, em baixas concentrações. Calado (1998) observou aumento da frequência cardíaca de cães submetidos à anestesia com sevoflurano 3,5% (1,5 CAM).

A isquemia renal a que foram submetidos os cães do GI provavelmente não interferiu com a frequência cardíaca, pois Módolo *et al.* (2000), ao desenvolverem o mesmo experimento, porém, sem ação do sevoflurano, não encontraram aumento significativo dos batimentos cardíacos, após o episódio isquêmico, em seus dois grupos de cães, ambos submetidos à isquemia renal da mesma maneira que o foram os nossos animais do GI.

O sevoflurano, nossa droga em estudo que foi administrada nos animais de ambos os grupos, parece não interferir com frequência cardíaca nas concentrações utilizadas.

2.2 Pressão arterial média

Analisando-se os resultados estatísticos dos valores da pressão arterial média, verificou-se que os grupos são similares e iguais (tabelas 3 e 4, figura 3). Houve aumento significativo em M2 em relação a M1, permanecendo este aumento nos demais momentos, em ambos os grupos.

A pressão arterial média é o produto do débito cardíaco pela resistência periférica total. Em nosso trabalho experimental, utilizamos para indução o fentanil e o propofol. Os valores mais baixos em M1 podem ser devidos ao efeito do fentanil e propofol utilizados na indução. Este efeito é bem descrito por Smith, Nathanson e White (1996), que induziram a anestesia com propofol e fentanil e obtiveram queda significativa da pressão arterial média com retorno aos valores do pré-anestésico após a incisão da pele. Castiglia *et al.* (1997), utilizando macrodoses de fentanil em cães, observaram queda significativa da pressão arterial média.

A manutenção da anestesia com sevoflurano 3% como anestésico de base, de acordo com vários trabalhos realizados (FRINK Jr *et al.*, 1992; BLANCO *et al.*, 1995; MALAN Jr *et al.*, 1995; NATHANSON *et al.*, 1995; MA *et al.*, 1998), parece exercer pouco efeito sobre a pressão arterial média, quando utilizado em concentrações iguais ou menores que 3%, com estabilidade cardiovascular.

Bernard *et al.* (1990), utilizando 1,2 CAM, em cães, obtiveram pressão arterial média de 75 ± 3 mmHg. Quando a CAM foi aumentada para dois, houve queda significativa da pressão arterial para 59 ± 3 mmHg, enquanto os valores com o cão acordado eram de 96 ± 5 mmHg. Calado (1998), utilizando 1,5 CAM, observou queda significativa da pressão arterial nos momentos iniciais, retornando posteriormente aos valores basais. Os animais estudados por estes autores não foram submetidos a nenhum estresse, enquanto os nossos cães foram submetidos a intenso estresse cirúrgico, como disseções de grandes vasos e lombotomia bilateral. Estes fatores, provavelmente, levaram ao aumento significativo dos valores pressóricos ocorridos em M2, permanecendo até o final do experimento, valores esses

similares aos dos cães acordados. Não foi possível, em nosso experimento, medir a pressão arterial antes da anestesia.

Eger II *et al.* (1997b), estudando voluntários, pesquisaram a pressão arterial durante 8h de administração de sevoflurano a 3% (1,25 CAM). Os valores foram, em média, iguais a 56mmHg, enquanto Ebert *et al.* (1998), empregando a mesma concentração de sevoflurano, encontraram pressão arterial média de 62mmHg. Eger II *et al.* (1997b) teorizaram que a pressão sangüínea não foi determinante primário para a lesão renal transitória observada em seu estudo.

Em recentes relatos clínicos, elevadas quantidades de composto A foram inspiradas por pacientes que não estavam hipotensos. Não houve evidência de lesão renal (KARASCH *et al.*, 1997) e dadas as elevadas pressões sangüíneas nos estudos de Ebert *et al.* (1998), pressões sangüíneas persistentemente baixas não devem ser excluídas como fator contribuinte ou cofator na disfunção renal (Eger II *et al.*, 1997b), pois uma queda na pressão arterial diminui a pressão de perfusão renal. Por isso, é importante manter a pressão arterial em valores próximos aos normais, permitindo-se variações, para mais ou para menos, de 20%, o que foi conseguido em nosso experimento.

A estabilidade da pressão arterial média com o uso deste anestésico durante todo o experimento é também provavelmente devida à estabilidade da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica ocorrida com a concentração de sevoflurano por nós utilizada.

Devemos ainda considerar a isquemia realizada, em GI, durante 30 minutos. A ausência de perfusão renal poderia ter ativado o eixo renina-angiotensina-aldosterona, e, sendo a angiotensina potente vasoconstritor renal e periférico, haveria, desta forma, aumento na resistência periférica total com maiores valores de pressão arterial média nos cães desse

grupo durante todo o experimento, mesmo que esse aumento não tenha sido significativo quando comparado com o de GC.

Acreditamos, pois, que os resultados observados em relação à pressão arterial média possam ser decorrentes dos fatores que teriam atuado no débito cardíaco e na resistência periférica total, tais como, a expansão do volume extracelular, as drogas empregadas na indução e manutenção da anestesia, o estresse cirúrgico e a isquemia renal em GI, aumentando ou diminuindo os mesmos. O balanço final foi de equilíbrio entre estas variáveis, que contribuiu para a estabilidade do atributo estudado. Conclui-se, portanto, que em nosso estudo, o sevoflurano a 3% não interferiu com a pressão arterial média.

2.3 Pressão de veia cava inferior

A análise estatística dos resultados referentes à pressão de veia cava inferior demonstrou grupos com perfis similares e iguais, sem alterações no decorrer do experimento (tabelas 5 e 6, figura 4).

A distensibilidade vascular tem papel importante na função circulatória. As veias são os vasos mais distensíveis, ou seja, elas são oito vezes mais distensíveis que as artérias.

Nos estudos hemodinâmicos, é importante saber qual a quantidade total de sangue que pode ser estocada em certa região da circulação, e o correspondente aumento na pressão, se houver o conhecimento da distensibilidade individual dos vasos sangüíneos. Este valor é chamado de complacência ou capacitância do leito vascular respectivo.

A complacência é igual à distensibilidade vezes o volume; desta forma, a do sistema venoso é 24 vezes maior que a do arterial correspondente, porque é oito vezes mais distensível e tem volume três vezes maior ($8 \times 3 = 24$) (GUYTON e HALL, 2000).

A expansão do volume do fluido extracelular com solução isotônica, de $0,2\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, foi realizada em ambos os grupos experimentais e não houve alteração da pressão da veia cava inferior, provavelmente porque este volume acomodou-se no sistema venoso.

2.4 Fluxo sanguíneo renal, *clearance* de PAH, *clearance* de creatinina, resistência vascular renal, fração de filtração e volume urinário

O fluxo sanguíneo renal apresentou valores significativamente maiores em GC em M1 e M2. Houve semelhança entre os momentos em GI. M1 mostrou tendência a ser maior que M4 em GC e os demais momentos, intermediários (tabelas 7 e 8, figura 5).

O momento M1 representou o controle do animal e os demais momentos foram obtidos após a ligadura da artéria renal esquerda, por um período de 30 minutos, com realização prévia de nefrectomia à direita em GI e sem ligadura da artéria renal esquerda em GC. Todos os grupos foram submetidos à mesma técnica anestésica e permaneceram sob a ação do sevoflurano 3% durante todo o experimento. Os resultados mais elevados foram aqueles obtidos em M1 do GC. Posteriormente, observamos tendência de M1 ser maior que M4 em GC, atributo este não relacionado à isquemia da artéria renal esquerda, já que esta não foi realizada neste grupo.

O *clearance* do PAH, que traduz o fluxo plasmático efetivo renal, apresentou valores significativamente maiores no GC (tabelas 9 e 10, figura 6).

O estudo estatístico do *clearance* de creatinina, que clinicamente se traduz como ritmo de filtração glomerular, mostrou curvas com perfis similares e iguais, sem diferença entre os momentos experimentais (tabelas 11 e 12, figura 7).

Os resultados da resistência vascular renal de ambos os grupos não mostraram alterações significativas (tabelas 13 e 14, figura 8).

Outro parâmetro estudado, a fração de filtração, que mede a relação do plasma filtrado com o volume total do plasma que circula pelo rim, e é normalmente igual a 0,217 (21,7%) (HARPER, 1977), não exibiu resultados com alterações significativas. As curvas são similares e iguais, não existindo efeito de tratamento ou de momento (tabelas 15 e 16, figura 9).

A análise estatística dos resultados referentes ao volume urinário mostrou que as curvas não apresentam perfis similares (tabelas 17 e 18, figura 10), que houve diferença entre os grupos em M2, sendo GC significativamente maior que GI. Em GI, M1, M2 e M4 são menores que M3 e em GC, M1 é menor do que os demais momentos.

Pudemos observar que M1 exibiu os maiores valores obtidos para o fluxo sanguíneo renal em GC; GI foi menor que GC para o *clearance* de PAH; GI igual a GC para o *clearance* de creatinina, a resistência vascular renal e a fração de filtração; o volume urinário foi maior em GC que em GI, em M2, em GI, tendo sido maior em M3 e em GC, menor em M1.

No rim, estas variáveis são controladas por mediadores neurais, humorais ou por fatores físicos intra-renais (McDOUGAL, 1988; BRADY *et al.*, 2000).

A circulação renal depende das mudanças resultantes da constrição ou relaxamento do músculo liso vascular. Normalmente, o sistema vasoconstritor, que retém sódio, protege contra a hipovolemia e hipotensão. Consiste do eixo simpato-adrenal, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da arginina-vasopressina. O sistema vasodilatador,

que provoca excreção de sódio, protege contra a hipervolemia e hipertensão. Consiste das prostaglandinas e do peptídeo natriurético atrial (SLADEN e LANDRY, 2000).

O fluxo sanguíneo renal é determinado pelo gradiente de pressão através da vasculatura renal (a diferença entre pressão hidrostática da artéria e veias renais). A pressão na artéria renal é igual à pressão arterial sistêmica e a pressão na veia renal situa-se entre 3 e 4mmHg. Nos outros leitos vasculares renais, a resistência vascular total através do rim é determinada pelas resistências individuais dos segmentos vasculares. Três segmentos são responsáveis pela maior influência no valor final encontrado para a resistência vascular renal: as artérias interlobulares e arteríolas aferente e eferente (GUYTON e HALL, 2000).

Mediada por fatores neurais, humorais ou intra-renais, a regulação da circulação renal depende de mudanças na resistência resultante da constrição e relaxamento do músculo vascular liso (MADDOX e BRENNER, 2000).

Os vasos renais contêm muitas camadas de músculo liso, juntamente com as fibras elásticas e tecido adventício. As arteríolas aferentes contêm menor quantidade de tecido muscular liso, uma ou duas camadas, e não têm lâminas íntima e adventícia. Próximo ao pólo glomerular, as células musculares lisas da arteríola aferente são modificadas para células granulares do aparelho justaglomerular. A pressão hidráulica dentro dos capilares glomerulares depende da resistência arteriolar aferente e eferente, aumentando com seletiva vasodilatação da arteríola aferente ou constrição da arteríola eferente. O fluxo dentro dos capilares glomerulares é reduzido por aumento na resistência destes vasos. Desde longa data conhece-se o potencial dos elementos contráteis no controle do fluxo e da pressão do capilar glomerular (DWORKIN, SUN e BERNNER, 2000).

Normalmente, a homeostase renal é mantida por meio de balanço perfeito entre as ações vasoconstritora e vasodilatadora das diversas substâncias e diversos fatores produzidos sistemicamente ou liberados localmente. Além disso, os vasoconstritores não somente causam vasoconstrição, mas, também, liberam substâncias e/ou fatores vasodilatadores, os quais modulam os efeitos vasoconstritores, e, vice-versa, para as substâncias vasodilatadoras. Entretanto, na isquemia, há quebra deste equilíbrio, com predomínio dos efeitos vasoconstritores, que se traduzem em elevação da resistência vascular renal, diminuição do ritmo de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e do volume urinário (MADDOX e BRENNER, 2000).

A mediação da resposta vasoconstritora da musculatura lisa vascular e mesangial é realizada por meio da proteína G. Na membrana celular, a ligação da fosfolipase C ao seu receptor é feita por meio da proteína G. Esta ligação hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5 bifosfato em dois produtos: o trifosfato de inositol (IP3) e o diacilglicerol (DAG). O DAG ativa a proteína quinase que provoca a abertura dos canais de cálcio na membrana. O IP3 provoca a liberação do cálcio do retículo endoplasmático (células mesangiais) e sarcoplasmático (células musculares lisas). Com isso, acontece rápida elevação do cálcio intracelular, o qual se liga à proteína calmodulina, forma o complexo cálcio-calmodulina, essencial para a ativação da enzima miosina-cinase, resultando em contração do músculo liso vascular (BONVENTRE, 1993; BRADY *et al.*, 2000; MADDOX e BRENNER, 2000).

Sob condições normais, o cálcio é mantido em concentração baixa, comparada com a concentração do cálcio do fluido extracelular. Entretanto, a concentração e a distribuição do cálcio podem ser alteradas, antes e após a isquemia, por vários motivos. Primeiro, com a depleção do oxigênio e a diminuição da quantidade de ATP, a habilidade das

células de exportarem cálcio, pelas bombas dependentes de ATP, fica limitada. O seqüestro de cálcio pela mitocôndria e pelo retículo endoplasmático também se torna insuficiente, pois é dependente de energia. Segundo, a diminuição do pH durante a isquemia diminui a afinidade do cálcio pelo ATP, citrato e glutamato, substâncias às quais uma quantidade significativa do mesmo fica ligada. Há, portanto, liberação do cálcio livre, com maior capacidade de ligação à proteína calmodulina e de exercício de seus efeitos de vasoconstrição (McDOUGAL, 1988; BRADY *et al.*, 2000; MADDOX e BRENNER, 2000).

O aumento do cálcio livre intracelular ocorre precocemente durante a depleção do ATP e tem potencial para causar lesão celular e morte (SCHIEPPATI e SCHRIER, 1990; WEINBERG, 1991; BONVENTRE, 1993; EDELSTEIN, LING e SCHRIER, 1997; BRADY *et al.*, 2000).

A depleção do ATP inibe a ação da enzima cálcio-ATPase, a extrusão de cálcio da célula e o seqüestro do cálcio pelo retículo endoplasmático.

A mitocôndria aumenta a captação do cálcio, determinando edema mitocondrial, ativação das fosfolipases mitocondriais, com liberação de ácidos graxos tóxicos e deterioração da energia celular (BONVENTRE, 1993; EDELSTEIN, LING e SCHRIER, 1997; BRADY *et al.*, 2000). A sobrecarga de cálcio é característica de tecido renal com dano letal após insulto isquêmico (SNOWDOWNE, FREUDENRICH e BORLE, 1985; McCOY *et al.*, 1988).

Outro fator de extrema importância para o rim é o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ele tem importante papel na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e na taxa de filtração glomerular. A renina é produzida nas células do aparelho justaglomerular, decorrente da diminuição da pressão arteriolar e da concentração de sódio na mácula densa,

estimulação do sistema nervoso simpático e ação de várias outras substâncias (MALNIC e MARCONDES, 1986).

Em nossa pesquisa, a interrupção temporária do fluxo sanguíneo renal, diminuindo o volume sanguíneo e, como consequência, a pressão da arteríola aferente, que levaria a menor contato com as células granulares do aparelho justaglomerular, resultaria em aumento da secreção de renina. Esta enzima liberada age sobre seu substrato, uma α_2 -globulina que catalisa a conversão de uma das proteínas plasmáticas, denominada substrato de renina, no peptídeo angiotensina I. A renina persiste no sangue por uma hora e continua a formar angiotensina I durante todo o tempo. Poucos segundos após a formação da angiotensina I, ela é convertida em outro peptídeo, a angiotensina II, por uma enzima de conversão. A angiotensina II é potente vasoconstritor e também estimula a liberação da aldosterona pelo córtex da supra-renal e este hormônio, por sua vez, atua nos rins, produzindo reabsorção de sódio e água (MALNIC e MARCONDES, 1986; GUYTON e HALL, 2000).

Um grande número de substâncias pode exercer sua própria ação na filtração glomerular, ou pode, secundariamente, aumentar ou diminuir a secreção da renina e a produção da angiotensina II. Por exemplo, a administração de prostaglandina I₂ (PGI₂) pode resultar em vasoconstrição porque desencadeia a liberação de renina e produção de angiotensina II. A secreção de renina varia inversamente com os efeitos provocados por outros agentes na concentração intracelular do cálcio livre, ou do GMP_c, ou diretamente com mudança no AMP_c intracelular (MADDOX e BRENNER, 2000).

A angiotensina II liga-se, principalmente, a dois receptores, AT₁ e AT₂, que foram identificados farmacologicamente e se distribuem nos grandes vasos, no glomérulo, nas

arteríolas aferentes e eferentes e nas células epiteliais e mesangiais (OSBORNE *et al.*, 1975; SCHARSCHMIDT, DOUGLAS e DUNN, 1986; ARDAILLOU *et al.*, 1987; CHIU *et al.*, 1989; SMITH *et al.*, 1992; HAYASHI, SUZUKI e SARUTA, 1993).

A administração aguda de doses pressoras de angiotensina II aumenta as resistências pré- e pós-glomerulares, com diminuição no fluxo plasmático glomerular. Em condições basais, a angiotensina II tem efeito vasoconstritor mais acentuado na arteríola eferente (BLANTZ, KONNEN e TUCKER, 1976; ICHIKAWA, MIELE e BRENNER, 1979; EPSTEIN e LOUTZENHISER, 1990; DWORKIN, SUN e BRENNER, 2000; SUN e BRENNER, 2000).

A arteríola aferente, *in vitro*, exibe efeito vasoconstritor dose-dependente em resposta à administração de angiotensina II. A administração de altas doses de angiotensina II geralmente causa vasoconstrição dos vasos pré-glomerulares (MYERS, DEEN e BRENNER, 1975; ICHIKAWA, MIELE e BRENNER, 1979; STEINHAUSEN *et al.*, 1987) enquanto que doses baixas não exercem efeito algum nestes vasos (BLANTZ, KONNEN e TUCKER, 1976; ICHIKAWA, MIELE e BRENNER, 1979).

Outros autores também demonstraram vasoconstrição dose-dependente dos vasos pré- e pós-glomerulares, em resposta à administração da angiotensina II (CASELLAS, CARMINES e NAVAR, 1985; CARMINES, MORRISON e NAVAR, 1986; CARMINES e NAVAR, 1989; INSCHO, IMIG e COOK, 1997).

O efeito da angiotensina II nas arteríolas aferente e eferente parece ser mediado por mecanismos diferentes. Na arteríola aferente a angiotensina II provoca intensa vasoconstrição por meio da ativação dos canais de cálcio voltagem-dependente – canais de cálcio tipo L (CARMINES e NAVAR, 1989; EPSTEIN e LOUTZENHISER, 1990;

INSCHO, IMIG e COOK, 1997; TAKENAKA *et al.*, 1997). O mesmo não acontece na arteríola eferente.

Parece também existir alguma diferença entre o efeito da angiotensina II na despolarização das membranas das arteríolas aferentes e eferentes (CARMINES, MORRISON e NAVAR, 1986; NOBILING *et al.*, 1986).

Estas diferenças no mecanismo de ação podem contribuir para as diferenças na sensibilidade das resistências pré- e pós-glomerulares à angiotensina II.

A arteríola eferente tem sensibilidade 10 a 100 vezes maior à angiotensina II (YUAN, ROBINETTE e CONGER, 1990; LANESE *et al.*, 1992; ITO *et al.*, 1993) do que os outros vasos renais.

Schnackenberg, Wilkins e Granger (1995) observaram, em cães, que a angiotensina II contrai primeiramente a arteríola eferente, mas, com a inibição da produção de óxido nítrico, ocorre profunda vasoconstrição dos vasos pré-glomerulares.

Esses dados sugerem que o fator relaxante do endotélio, o óxido nítrico, modula a ação da angiotensina II na arteríola aferente, mas não na arteríola eferente, e pode contribuir para a diferença na sensibilidade à angiotensina nos dois segmentos (ITO *et al.*, 1993; SCHNACKENBERG, WILKINS e GRANGER, 1995).

A diminuição na superfície de filtração acontece por dois motivos: diminuição da área viável para filtração ou da condutividade hidráulica. A contração das células mesangiais pela angiotensina II reduz o fluxo através do glomérulo. O efeito vasoconstritor nas células mesangiais é revertido pelo fator relaxante do endotélio, o óxido nítrico (MADDOX e BRENNER, 2000).

Em condições normais, a produção de óxido nítrico, fator relaxante do endotélio, contrabalança continuamente o efeito dos agentes, como a angiotensina II, na superfície de filtração, e a inibição da produção do fator relaxante do endotélio produz diminuição acentuada da superfície de filtração. Outro fator que altera a ação da angiotensina II, que determina redução do fluxo sanguíneo renal, é a endotelina liberada pelo endotélio. Esta ação da angiotensina II é prevenida pela administração dos antagonistas dos receptores de endotelina, sugerindo que a mesma contribui para a vasoconstrição causada pela angiotensina II (RADERMACHER, FORSTERMANN e FROLICH, 1990).

A angiotensina II, bem como outros vasoconstritores, aumenta a produção das prostaglandinas vasodilatadoras PGI_2 e PGE_2 , que atenuam os efeitos vasoconstritores (SCHLONDORFF, DeCANDIDO e SATRIANO, 1987; McDOUGAL, 1988; MADDOX e BRENNER, 2000).

Ao realizarmos ligadura da artéria renal esquerda, após nefrectomia à direita, interrompemos temporária e totalmente o fluxo sanguíneo renal. Desta forma, aconteceram várias alterações na hemodinâmica e nos túbulos renais que justificam plenamente os resultados encontrados nesta pesquisa.

Intensa vasoconstrição instala-se secundariamente à isquemia e reperfusão, determinando redução no ritmo de filtração glomerular, ocorrendo, também, obstrução tubular devido à necrose das células tubulares.

Nesta pesquisa, por este motivo, no grupo GI, no qual realizamos isquemia, obtivemos em M1 e M2 valores menores do fluxo sanguíneo renal e, durante todo o experimento, do *clearance* de para-aminohipurato de sódio. Não encontramos alterações no

clearance de creatinina, resistência vascular renal e fração de filtração em nenhum dos grupos, porém o volume urinário foi menor em GI do que em GC, em M2.

Entendemos que, no rim, todas essas funções são reguladas por fatores ou substâncias que causam vasoconstrição ou vasodilatação. Isto é, há perfeita modulação das ações destas variáveis e o resultado é a otimização da homeostase renal.

Outro aspecto a ser comentado, e que pode ter contribuído para os resultados obtidos, atualmente considerado de extrema importância, é o controle do tônus vascular por fatores produzidos pelas células endoteliais. É fato conhecido que estas células produzem um número de substâncias que podem alterar profundamente o tônus vascular, provocando vasodilatação, por meio da PGI₂ e do fator relaxante do endotélio, o óxido nítrico, ou vasoconstrição, por meio da endotelina.

Esses fatores, minuto a minuto, exercem papel fundamental na regulação do fluxo vascular e resistência renais (DWORKIN, SUN e BERNNER, 2000).

Desde 1980, Furchgott e Zawadzki demonstraram que muitos vasodilatadores, incluindo a acetilcolina, bradicinina e histamina, necessitavam de endotélio intacto para que houvesse relaxamento. A ligação destas substâncias a receptores das células endoteliais promove formação e liberação do fator relaxante do endotélio, denominado óxido nítrico (IGNARRO *et al.*, 1987; PALMER *et al.*, 1987).

Lieberthal *et al.*, em 1989, estudaram a resposta hemodinâmica em rins de ratos submetidos à isquemia de 25 min e posterior reperfusão. Os autores encontraram aumento na resistência vascular renal e diminuição de 37% no ritmo de filtração glomerular. Nos outros grupos considerados, os autores administraram: a enzima conversora de angiotensina para inibir o eixo renina-angiotensina-aldosterona; para a inibição de prostanóides, utilizaram

indometacina; para inibir a síntese da adenosina, a acetilcolina, e, para provocar bloqueio adrenérgico, a fentolamina.

Mesmo fazendo uso de todos esses inibidores de substâncias ou fatores vasoconstritores, a vasoconstrição ocorreu com redução do ritmo de filtração glomerular e com aumento da resistência vascular renal. Os autores consideraram a possibilidade de que a alteração no fator relaxante derivado do endotélio (atualmente sabe-se que é o óxido nítrico) seria a responsável pela vasoconstrição que ocorreu neste modelo de isquemia. Para determinar se realmente seria o fator relaxante do endotélio, utilizaram dois inibidores conhecidos deste fator, o azul de metileno e o gossipol. Ambos causaram aumento na resistência vascular renal em rins isolados não-isquêmicos, reforçando a hipótese de que o fator relaxante do endotélio controla o tônus basal da resistência vascular renal. O efeito desses inibidores é comparável ao da isquemia. A anormalidade encontrada com o fator relaxante do endotélio deve ser por redução na sua síntese ou destruição desse após sua liberação pelo endotélio, durante a isquemia (RADERMACHER, FORSTERMANN e FROLICH, 1990).

Schnackenberg, Wilkins e Granger (1995) estudaram o papel do óxido nítrico como modulador do efeito vasoconstritor da angiotensina II, em cães, nas resistências pré- e pós-glomerulares. Os resultados do estudo desses pesquisadores demonstraram que o óxido nítrico tem papel importante em proteger a microvasculatura renal da excessiva vasoconstrição induzida pela angiotensina II.

Myers, Deen e Brenner (1975) e Navar e Rosivall (1984) mostraram que a administração de angiotensina II em animais normais com rins intactos causa aumento na resistência pré- e pós-glomerular, com predomínio de efeito sobre esta última. Um dos

mecanismos para explicar esta diferença de resposta seria a pequena quantidade de receptores nos vasos aferentes, embora não comprovada, ou a modulação desta resposta devido à produção de fatores autacóides locais. Neste estudo, os autores demonstraram que o óxido nítrico desempenha importante papel de proteção dos vasos pré- e pós-glomerulares. Entretanto, quando a síntese de óxido nítrico é bloqueada, a angiotensina II tem efeito dramático na resistência pré-glomerular. Portanto, o óxido nítrico tem ação mais acentuada nos vasos pré-glomerulares e, em menor extensão, nos vasos pós-glomerulares, quando a angiotensina II induz vasoconstrição renal, em cães.

No grupo GI, no qual realizamos isquemia, provavelmente tivemos maior produção de endotelina e diminuição na produção do fator relaxante do endotélio, o óxido nítrico (LIEBERTHAL *et al.*, 1989; PHELAN e FALLER, 1996).

Tem-se postulado, que durante a isquemia, a produção de óxido nítrico está comprometida e a produção de endotelina, aumentada (RADERMACHER, FÖRSTERMANN e FRÖLICH, 1990; LIEBERTHAL, 1997; BRADY *et al.*, 2000; DWORKIN, SUN e BERNNER, 2000).

Em 1988, Yanagisawa *et al.* demonstraram que as células endoteliais dos vasos eram capazes de produzir um potente vasoconstritor, ao qual denominaram endotelina.

Há três genes distintos para a endotelina, cada um codificando 21 aminoácidos isopeptídeos chamados ET₁, ET₂ e ET₃, com estruturas diferentes (INOUE *et al.*, 1989; SHINMI *et al.*, 1989a; INSCHO, CARMINES e NAVAR, 1991).

O ET₁ é produzido na medula espinhal (SHINMI *et al.*, 1989b), no cérebro (SHINMI *et al.*, 1989a) e também nas células endoteliais; o ET₂ foi encontrado em cultura de

células epiteliais renais (KOSAKA *et al.*, 1989), enquanto que o ET₃ foi demonstrado no cérebro (SHINMI *et al.*, 1989a) e intestino (SAIDA, MITSUI e ISHIDA, 1989).

Fatores físicos como aumento ou estiramento vascular estimulam a produção de endotelina. Outros hormônios e compostos vasoativos que estimulam a produção de endotelina incluem: fator de crescimento β , fator de crescimento derivado das plaquetas, fator α de necrose tumoral, angiotensina II (em alguns estudos), vasopressina, insulina, bradicinina, tromboxano A₂ e trombina.

A produção de endotelina parece ser estimulada por agonistas que aumentam a atividade da proteína C quinase e a concentração intracelular de cálcio e é inibida por agentes que aumentam o AMP_c intracelular e ativam a proteína A quinase ou que aumentam o GMP_c intracelular. A endotelina (ET₁) produz vasoconstrição sistêmica e aumento da pressão arterial (MADDOX e BRENNER, 2000).

No rim, a ET₁ induz constrição no leito vascular renal com potência cinco vezes maior que a da angiotensina II e dez vezes maior que a da norepinefrina. Determina constrição das células glomerulares mesangiais e das arteríolas aferente e eferente. A resposta arteriolar aferente depende da concentração do cálcio que entra na célula através dos canais voltagem-dependentes, enquanto que a resposta arteriolar eferente depende de mobilização intracelular dos estoques de cálcio (SIMONSON e DUNN, 1991).

Infusão de baixas doses de ET₁ diminui o ritmo de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal, aumenta a resistência vascular renal das arteríolas pré- e pós-glomerulares, porém não leva a alterações significativas da fração de filtração, da excreção fracionária de sódio e potássio, em rins de cães (STACY, SCOTT e GRANGER, 1990).

Doses baixas de endotelina diminuem o ritmo de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo no rim de rato (BADR *et al.*, 1989a; KING, BRENNER e ANDERSON, 1989) e em rins de cães (STACY, SCOTT e GRANGER, 1990), diminuição acompanhada por aumento na resistência pré- e pós-glomerular (BADR *et al.*, 1989b; KON *et al.*, 1989; KATOH *et al.*, 1990). Altas doses da ET₁ provocam, em ratos hidronefróticos, acentuada diminuição no fluxo sanguíneo glomerular e constrição das arteríolas arqueadas e interlobulares, possivelmente mediada por leucotrienos (VEMULAPALLI, CHIU e BARNETT, 1984).

Vários autores têm demonstrado a contribuição da endotelina para a instalação da insuficiência renal aguda de origem isquêmica.

Em 1989, Kon *et al.* e, em 1990, Shibouta *et al.* demonstraram aumento plasmático e renal da endotelina após insuficiência renal aguda pós-isquemia, nos animais em que se utilizaram anticorpos da endotelina.

Nambi *et al.*, em 1993, avaliaram, em ratos uninefrectomizados, nos quais ocluíram a artéria renal esquerda por 30 min, as possibilidades de mudanças nos receptores renais de endotelina no que diz respeito à afinidade e à densidade. Os autores concluíram que existe relação direta entre comprometimento funcional do rim e aumento da afinidade dos receptores de endotelina no córtex do rim dos ratos após o período da isquemia.

A endotelina determina resposta vasoconstritora por meio do receptor tipo A, localizado nas células musculares lisas vasculares (TOUYZ, DENG e SCHIFFRIN, 1995). O receptor tipo B, localizado nas células endoteliais, pode causar vasodilatação e, também, pode estar presente nas células musculares lisas dos vasos e provocar vasoconstrição. Para

provar esta teoria, os autores utilizaram duas linhagens de ratos, nos quais foi retirada a artéria mesentérica.

Os receptores ET_A, quando ativados pela endotelina, induzem a vasoconstrição por meio de dois sistemas transdutores de sinais: a atuação da fosfolipase C e a liberação de cálcio intracelular, pela abertura dos canais de cálcio. A endotelina I aumenta o cálcio no músculo liso vascular, e isto é determinante vital para a contração vascular. Os mecanismos que causam constrição pela ativação dos receptores ET₃ não estão completamente elucidados.

Entretanto, os agonistas dos receptores ET₃ também podem mediar os seus efeitos contráteis pela ativação da fosfolipase C, induzindo liberação de cálcio, possivelmente por meio dos canais de cálcio. Neste trabalho, os autores demonstraram que o agonista do receptor ET₃, a sarafotoxina S_{6c}, aumentava a concentração do cálcio em rins intactos em concentrações que causam contração vascular. Estes resultados parecem confirmar que os receptores ET₃ dependem do cálcio intracelular (TOUYZ, DENG e SCHIFFRIN, 1995).

Espinosa *et al.* (1996), utilizando o coelho como animal de experimentação, uninefrectomizados e submetidos à isquemia renal de 60 min, avaliaram o papel da endotelina I no acúmulo de neutrófilos que acontece após lesão renal por isquemia e reperfusão. Neste caso de lesão isquêmica, o aumento da formação de endotelina I e o acúmulo de neutrófilos são fenômenos coexistentes.

Ruschitzka *et al.* (1999) induziram falência renal aguda em ratos, com 30 minutos de isquemia. Os autores estudaram os efeitos da angiotensina I e II e da endotelina I em relação à contração dos anéis isolados da aorta e do rim 24h após a retirada da ligadura. As concentrações plasmática e tissular da endotelina I estavam aumentadas no rim e na aorta. As

contrações, quando se testou a angiotensina I e II e endotelina I, estavam mais fortes. Os receptores da endotelina ET_A e ET_B estavam aumentados em ambos os leitos vasculares. A dilatação causada pela acetilcolina estava diminuída e inversamente relacionada com as concentrações de endotelina.

Outros autores (WILHELM *et al.*, 1999) trabalharam com quatro grupos de ratos: 1) ligadura do pedículo renal vascular esquerdo, por 30 min; 2) 60 min de isquemia; 3) 30 min de isquemia e 30 min de reperfusão e 4) 60 min de isquemia e 3h de reperfusão.

A expressão do gene do peptídeo ET_1 nos rins isquêmicos estava significativamente aumentada comparada à concentração encontrada nos rins dos animais utilizados para controle. Outra observação é que o receptor estava claramente localizado no endotélio da rede capilar peritubular do rim.

Curtis e Scholfield, em 2001, fazem várias considerações a respeito dos receptores de endotelina, ET_A e ET_B . Ambos os receptores pertencem a uma família de receptores helicoidais e são acoplados a múltiplos efetores intracelulares pela proteína G. Existem dois tipos de receptores ET_B : o ET_{B1} e o ET_{B2} .

No leito vascular, existem o ET_A e o ET_{B2} e ambos fazem mediação da contração, enquanto que as células endoteliais possuem o receptor ET_{B1} que modula a liberação do fator relaxante do endotélio, o óxido nítrico, e das prostaciclina.

A ativação do ET_1 produz contração sustentada e elevação persistente do Ca^{2+} intracelular resultante do influxo de Ca^{2+} . Esta ativação é sensível às dihidropiridinas (CURTIS e SCHOLFIELD, 2001).

Chan *et al.* (1994) adicionaram endotelina em perfusato de rim isquêmico de ratos e a redução no fluxo de perfusato e no *clearance* de inulina foi dose-dependente.

Quando se adicionou o antagonista do receptor de endotelina, houve prevenção destas alterações descritas. A análise do segmento S₃ do túbulo proximal mostrou lesão de menor intensidade nos rins aos quais se adicionou o antagonista de endotelina ao perfusato.

Gellai *et al.* (1994), em ratos uninefrectomizados, submetidos à isquemia renal por 45 minutos, administraram o BQ123, que é antagonista do receptor da endotelina A. Os animais tratados com este composto tiveram melhora da reabsorção de sódio, do ritmo de filtração glomerular e da excreção de potássio. A taxa de sobrevivência melhorou 75%.

Wright e Malik (1995) demonstraram, em aorta isolada de rato, que a endotelina ET₁ estimula a produção de 6-ceto-PGF_{1α} pela ativação do receptor ET_A. A ativação deste receptor pela ET₁ promove o influxo intracelular de Ca²⁺ do extracelular, pelos canais de cálcio alterados por voltagem ou operados por receptor. A nifedipina e o verapamil, bloqueadores dos canais de cálcio tipo L, diminuem o efeito da produção da 6-ceto-PGF_{1α} estimulada pela ET₁.

Kato e Hishida (2001) demonstraram que a nefrectomia unilateral atenua as lesões renais que acontecem após isquemia induzida. Os autores encontraram, nos ratos uninefrectomizados, o conteúdo cortical de endotelina aumentado e diminuição mais acentuada no fluxo sanguíneo renal e recuperação mais prolongada do *clearance* de inulina.

Outro fator que pode ter contribuído para os resultados encontrados nesta pesquisa é a formação de radicais livres ou espécies reativas de oxigênio que têm sido implicados como efetores importantes da lesão celular em situações de isquemia. Os efeitos deletérios nas células incluem peroxidação lipídica, oxidação de células protéicas e dano do DNA (UEDA e SHAH, 1992; SHERIDAN *et al.*, 1996).

Estes efeitos resultam na perda da membrana plasmática e da integridade da membrana mitocondrial, na deterioração da função protéica e na inibição do reparo e proliferação celular (BAUD e ARDAILLOU, 1986).

O superóxido e o peróxido de hidrogênio são continuamente produzidos no organismo, e esta produção aumenta durante a isquemia. A célula possui um grande número de “varredores” dos radicais livres que são enzimas ou antioxidantes que a protegem dessas substâncias (McCORD, 1985; WEINBERG, 1991). A lesão por oxidação ocorre quando estas defesas são insuficientes ou quando há produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (WEINBERG, 1991; BONVENTRE, 1993). Na lesão isquêmica, formam-se estas espécies reativas de oxigênio durante a reperusão. No período isquêmico, o ATP é degradado a ADP, AMP, IMP, com formação de adenosina, inosina e hipoxantina. As células são relativamente impermeáveis aos nucleotídeos ATP, ADP, AMP e IMP; contrastando com isso, os nucleosídeos adenosina, inosina e a base hipoxantina podem sair das células e diminuir o substrato para a formação das purinas (McCORD, 1985; BAUD e ARDAILLOU, 1986).

A hipoxantina consegue ser convertida em ácido úrico pela enzima xantina-oxidase. Durante esta reação, são formados os radicais livres, principalmente na fase de reperusão, que pioram o dano celular isquêmico. A maior fonte de superóxido no tecido isquêmico decorre da atuação da enzima oxidase. Esta enzima é sintetizada como xantina desidrogenase, que é responsável por 90% da atividade do tecido saudável (McCORD, 1985).

Entretanto, durante a isquemia, o aumento do cálcio intracelular ativa a protease que converte a xantina-desidrogenase em xantina-oxidase (McCORD, 1985; GRANGER, 1988).

Portanto, o acúmulo da hipoxantina e a mudança da atividade enzimática formam, principalmente durante a reperfusão, os radicais livres de oxigênio.

Mais uma vez, o aumento do cálcio intracelular contribui para a lesão da célula isquêmica.

Outra consequência do aumento do cálcio livre intracelular, que acontece durante a isquemia-reperfusão, é que, como já mencionamos, há maior ligação do cálcio livre à proteína calmodulina e o complexo cálcio-calmodulina ativa simultaneamente a fosfolipase A_2 , resultando na produção das prostaglandinas pelo estímulo da metabolização do ácido aracdônico.

As prostaglandinas têm papel fundamental na proteção renal endógena (ÄNGAÅRD e OLIW, 1981; GARELLA e MATARESE, 1984). A isquemia, a hipotensão, a norepinefrina, o hormônio antidiurético e a angiotensina II constituem estímulos para a liberação das prostaglandinas. O ácido aracdônico é convertido em prostaglandinas com auxílio da enzima ciclooxygenase e forma as prostaglandinas vasodilatadoras, que são a PGD_2 , PGE_2 e PGI_2 (prostaciclina). Além da vasodilatação que elas provocam, a excreção de sódio e água é incrementada (SCHLONDORFF e NEUWIRTH, 1986; ARDAILLOU *et al.*, 1987; SCHLONDORFF, DeCANDIDO e SATRIANO, 1987; McDOUGAL, 1988).

O sistema renina-angiotensina-aldesterona e as prostaglandinas renais trabalham “em concerto”. Ao mesmo tempo que provocam liberação simultânea de uma ou da outra,

elas também modulam as ações uma da outra e inibem as suas liberações (GERBER, OLSON e NIES, 1981).

Pela mesma via dos endoperóxidos cíclicos, o ácido aracdônico produz o tromboxano A₂ (TXA₂) pela ação da enzima tromboxano sintetase e a prostaglandina PGF_{2α} pela ação da enzima redutase.

Essas substâncias causam vasoconstrição e contração das células mesangiais. Diminuem o ritmo de filtração glomerular, por diminuir a área eficaz para filtração, e o fluxo sanguíneo renal e aumentam a resistência vascular renal (McDOUGAL, 1988; BONVENTRE e NEMENOFF, 1991; HARRIS, 1992; BRADY *et al.*, 2000; SLADEN e LANDRY, 2000).

As concentrações renais de tromboxano estão aumentadas na insuficiência renal aguda e na sepse.

A liberação das PGs vasodilatadoras em resposta aos vasoconstritores renais, como a angiotensina II, a arginina-vasopressina, a norepinefrina, o fator ativador plaquetário, a serotonina e a endotelina, é resposta biológica altamente relevante para a preservação da perfusão renal em condições nas quais estes fatores foram produzidos em maior quantidade (BRADY *et al.*, 2000; MATTIX e BADR, 2000).

Outros produtos lipídicos, formados a partir do ácido aracdônico pela ação da enzima lipoxigenase, são os leucotrienos A, B, C e D, também chamados de lipoxinas. A lipoxina A, por meio da enzima glutation-transferase, transforma-se no leucotrieno D. Os leucotrienos C₄ e D₄ são potentes vasoconstritores e contraem também o glomérulo e as células mesangiais, diminuindo o ritmo de filtração glomerular e aumentando a resistência vascular renal.

As lipoxinas A e B determinam redução da resistência pré-glomerular e aumentam a taxa de filtração glomerular (McDOUGAL, 1988; BADR *et al.*, 1989b; BONVENTRE e NEMENOFF, 1991; HARRIS, 1992).

Outros fatores são afetados pela liberação das prostaglandinas. Por exemplo, a endotelina, ao ser liberada, produz vasoconstrição e libera $\text{PGF}_{1\alpha}$, PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$ e, ao mesmo tempo, libera prostaciclina (LIU, NEWTON e EVANS, 1996; MATTIX e BADR, 2000).

Inibidores da ciclooxigenase aumentam em 18 vezes o efeito vasoconstritor da endotelina, principalmente nos vasos pré-glomerulares (LIU, NEWTON e EVANS, 1996; MATTIX e BADR, 2000).

Ainda, alguns autores têm mostrado liberação do fator ativador plaquetário (PAF) pela endotelina (MADDOX e BRENNER, 2000).

Apesar de o PAF ter maior influência em processos inflamatórios, nesta pesquisa estamos supondo que houve liberação de endotelina pela isquemia renal; e se a endotelina libera o PAF, este também pode ter contribuído para as alterações encontradas principalmente no grupo GI.

Em altas doses, o PAF determina vasoconstrição com diminuição do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular (SCHLONDORFF e NEUWIRTH, 1986; BAER e CAGEN, 1987). Infusão contínua de altas doses do PAF aumenta as resistências pré- e pós-glomerulares, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo e plasmático renais e do ritmo de filtração glomerular. Produz constrição das células mesangiais, talvez por liberar tromboxano (BADR *et al.*, 1989b).

Observamos que, no rim, a ação das substâncias e dos fatores está interligada; eles exercem suas ações e liberam substâncias ou fatores que exercem ação contrária.

Em nosso trabalho experimental, procuramos manter os cães em bom plano anestésico, para que não se desencadeasse a liberação dos hormônios do estresse que poderia interferir com os resultados. Contudo, o *clearance* do PAH dos cães do GI foi menor do que o do GC (tabelas 9 e 10, figura 6), e a excreção urinária de sódio e o volume urinário foram menores em M2 do GI quando comparados aos de GC (tabelas 35, 36, 17 e 18, figuras 19 e 10), levando a crer que poderia ter ocorrido insuficiência renal aguda oligúrica, pelo menos transitória, em GI, logo após o episódio de isquemia.

Vários estudos dos efeitos do sevoflurano em baixos fluxos sobre a função renal mostraram que os valores do *clearance* de creatinina não sofrem alterações significativas e são semelhantes aos encontrados quando da utilização do isoflurano ou até mesmo do sevoflurano em altos fluxos (KOBAYASHI *et al.*, 1992; EGER II *et al.*, 1997a; KHARASCH *et al.*, 1997; HIGUCHI *et al.*, 1998). Essa variável foi avaliada por pelo menos 72h após o ato anestésico. Os valores encontrados em nossa pesquisa também não mostraram alterações significativas.

A dosagem de creatinina modifica-se muito pouco com lesão glomerular leve e pode permanecer dentro dos valores normais. As mudanças na creatinina resultam de lesão do glomérulo e não refletem imediatamente a lesão tubular (EGER II *et al.*, 1997a).

Ma *et al.* (1998) estudando os efeitos do sevoflurano sobre a atividade simpática espontânea e o barorreflexo, em coelhos, observaram que o sevoflurano em concentrações de até até 3% não modificou a atividade nervosa simpática renal, nem a pressão arterial média, enquanto que concentrações maiores, como 4%, já diminuem esta atividade em 37%.

Calado (1998), estudando os efeitos do sevoflurano em cães, observou que este leva a redução significativa do *clearance* de creatinina.

Nishimori *et al.* (1997), ao estudarem os efeitos da anestesia com sevoflurano sobre a função renal, mediram o volume urinário por dia, após a operação, até 28 dias, em três grupos de pacientes - função renal normal, disfunção renal leve e moderada. Observaram aumento significativo no 2º dia pós-operatório, no 1º e 2º grupo, sem alteração no 3º e concluíram, com o estudo, que pacientes com função renal insuficiente podem ser anestesiados com sevoflurano sem maior deterioração na função renal durante anestesia de duração normal.

Sabe-se que o ritmo de filtração glomerular influencia o débito urinário mais do que qualquer fator (CASTIGLIA *et al.*, 1997), porém neste nosso experimento esta variável não sofreu alterações significativas.

Calado (1998) observou em cães anestesiados com sevoflurano queda significativa do volume urinário aos 80 min de anestesia, aumentando a seguir e alcançando o pico máximo 48h após a anestesia. Os valores encontrados por este autor variaram de $0,011 \pm 0,005$ a $0,021 \pm 0,007 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, valores esses menores do que os encontrados em nosso grupo de estudo. A reposição volêmica por ele utilizada foi de $2,5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de solução fisiológica, menor do que a utilizada neste experimento, que foi de $0,2 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($12 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$).

Os valores do volume urinário são praticamente os mesmos em ambos os grupos, embora haja diferença significativa em M2, quando comparados GI e GC. Há também diferença significativa dentro do grupo GI, com M3 sendo maior que M4 e sendo o segundo momento após a liberação do fluxo sanguíneo. No grupo GC, os cães apresentaram diurese

significativamente menor em M1 em relação aos demais momentos, provavelmente devido à ação do fentanil e do propofol utilizados na indução anestésica levando a queda da frequência cardíaca e da pressão arterial média nesse momento. No grupo GI esta diferença não foi observada provavelmente pelo fato de ter sido realizada isquemia logo após M1, o que provavelmente interferiu com os resultados de M2 e M3, fazendo-os diferentes de M2 e M3 do grupo GC. Talvez não tenhamos observado maiores diferenças no volume urinário devido ao curto tempo utilizado para a medida desta variável.

Em GI, houve o predomínio das ações vasoconstritoras dos fatores e substâncias liberados pela isquemia imposta aos rins. Este fato é visto especialmente em M2, momento imediatamente após o episódio de isquemia.

Outras alterações encontradas, como a obstrução tubular, o provável aumento da permeabilidade tubular e a redistribuição do fluxo sanguíneo intra-renal poderiam ter contribuído para as alterações encontradas no ritmo de filtração glomerular em ambos os grupos (diminuição em M2 e aumento a partir deste momento).

O uso do sevoflurano em ambos os grupos não nos parece que tenha levado a resultados marcantes de alteração da função renal e, sim, o episódio isquêmico ao qual foram submetidos os cães do GI. Como realizamos experimento agudo, talvez tenha sido subestimada a ação desta droga.

2.5 Hematócrito

Analisando o resultado estatístico dos valores do hematócrito, observamos que os grupos são iguais. Há queda significativa dos valores deste atributo no decorrer do experimento nos dois grupos estudados (tabelas 19 e 20, figura 11).

Os valores obtidos apresentaram diminuição no decorrer do experimento, em ambos os grupos. Embora estas alterações tenham sido significativas do ponto de vista estatístico, do ponto de vista clínico não são relevantes.

Módolo *et al.* (2000) encontraram diminuição significativa do hematócrito a partir do início do experimento nos dois grupos de cães sob a ação do pentobarbital sódico, porém os dois grupos foram similares e iguais e a expansão volêmica foi de $1\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Calado (1998) estudando os efeitos do sevoflurano em cães, observou queda significativa do hematócrito durante a anestesia, de $38,47\% \pm 5,9$ para $29,87\% \pm 5,10$, justificada pelo provável maior ingresso de água livre no compartimento vascular, sem aumento concomitante da entrada de sódio, pois a reposição volêmica feita por este autor foi de $2,5\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de solução fisiológica de cloreto de sódio e os cães não foram submetidos a nenhuma instrumentação cirúrgica. Esses valores retornaram aos iniciais após 24 horas do término da anestesia.

Estes resultados podem ser atribuídos à perda sangüínea ocorrida durante as cateterizações arteriais e venosas e a lombotomia bilateral com nefrectomia direita e na coleta de sangue para dosagem dos atributos cuja reposição foi feita com igual volume de solução heparinizada de Ringer. Também realizamos reposição do volume de fluido extracelular com $0,2\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ($12\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), que pode ter contribuído para hemodiluição.

Apesar de todos esses fatos, os valores referentes a esse atributo se mantiveram-se em torno de 37%, mostrando que os cães não apresentaram anemia, não influenciando os resultados de outras variáveis. O hematócrito normal para os cães é de 37% a 55% (MUIR e deMORAIS, 1996).

2.6 Sódio plasmático, potássio plasmático e osmolalidade plasmática

A análise estatística dos valores do sódio plasmático mostrou perfis similares, com GI sendo maior que GC de modo estatisticamente significativo, porém os momentos experimentais não diferiram entre si (tabelas 21 e 22, figura 12).

A expansão do volume do fluido extracelular foi realizada com solução isotônica em relação ao plasma, o que não deve alterar a concentração plasmática deste íon, devido aos mecanismos renais que levariam a maior excreção e menor reabsorção do mesmo em todos os segmentos do néfron (MALNIC e MARCONDES, 1986), desde que estes estejam íntegros.

Administramos, também, solução de para-aminohipurato de sódio, que oferece, portanto, uma carga extra desse íon. Deste modo, observamos discreto aumento da concentração plasmática de sódio sempre que utilizamos esta solução (VIANNA, 1977; BRAZ, 1980; LEMONICA, 1980; GANEM *et al.*, 1996; CASTIGLIA *et al.*, 1997; MÓDOLO *et al.*, 2000 e 2001).

Neste estudo, houve realização de isquemia por 30 minutos com conseqüente necrose tubular aguda e o rim pode não ter conseguido responder adequadamente. Verificamos que o sódio plasmático é maior em GI do que em GC de modo significativo, porém seus valores permanecem estáveis desde M1 em ambos os grupos.

Vários autores, ao estudarem os efeitos do sevoflurano sobre a função renal, utilizando sempre fluxos maiores que $4L \cdot min^{-1}$, encontraram valores normais do sódio plasmático no pré-anestésico, ao final da anestesia e a cada 24h de pós-anestésico, até completar 7 dias (FRINK Jr *et al.*, 1994; CONZEN *et al.*, 1995; DARLING *et al.*, 1997).

Os valores variaram de 137 a 141mmol.L⁻¹, indicando que este agente anestésico não alterou a dosagem plasmática do íon.

Os valores normais do sódio plasmático em cães variam de 144 a 162mmol.L⁻¹ (MUIR e deMORAIS, 1996), portanto os cães do GI apresentam valores normais e os do GC valores discreta e significativamente menores que os de GI. Entretanto, esta diferença ocorre desde M1.

A análise estatística dos valores referentes ao potássio plasmático mostrou diferença entre os grupos de estudo. GI foi menor que GC em M1 de modo estatisticamente significativo. Em GI, M2 é menor que os demais momentos e em GC, M1 é maior que os demais momentos (tabelas 23 e 24, figura 13).

O equilíbrio do potássio no organismo depende da administração e excreção do mesmo. Em nosso trabalho experimental, a administração de potássio foi realizada por meio da solução de Ringer, que é isotônica em relação ao plasma.

Apesar de GI ter apresentado valores significativamente menores que GC, em M1, momento em que ainda não havia sido realizada isquemia, os valores foram biologicamente muito próximos uns dos outros e, como conseqüência, não podemos imputar essa diferença nem à isquemia, nem ao efeito do sevoflurano, pois este momento foi o controle do próprio animal. Além do mais, esses resultados são considerados normais para a espécie animal estudada, que variam de 3,6 a 6,0mmol.L⁻¹ (MUIR e deMORAIS, 1996).

Bito e Ikeda (1994), estudando os efeitos do circuito fechado de anestesia com sevoflurano, em seres humanos, durante 5h com fluxo de O₂ de 200mL.min⁻¹, FIO₂ = 40%, não encontraram anormalidades nas dosagens plasmáticas de sódio e potássio, um e dois dias após a anestesia, não observando indícios de toxicidade hepática ou renal.

O estudo estatístico da osmolalidade plasmática mostrou curvas dos grupos com perfis similares e iguais e os momentos experimentais não diferindo entre eles (tabelas 25 e 26, figura 14).

Considerando-se que o valor normal da osmolalidade plasmática, no cão, é de 280 a 320mOsm (MUIR e deMORAIS, 1996) e que os valores obtidos nos momentos experimentais foram em média, de $300\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$, em ambos os grupos (tabela 25), estes resultados mostraram-se normais.

Sabe-se que a pressão osmótica do plasma depende de seus constituintes iônicos e que o sódio representa 90% de todos os cátions. Como os ânions igualam-se aos cátions, a concentração do sódio plasmático passa a ser a determinante mais importante da medida da osmolalidade plasmática. Isto é verdadeiro, desde que as outras moléculas, osmoticamente ativas, estejam presentes em baixas concentrações (MALNIC e MARCONDES, 1986).

Autores que estudaram a função concentradora renal sob efeito de anestesia prolongada com sevoflurano (FRINK Jr *et al.*, 1994; CONZEN *et al.*, 1995; DARLING *et al.*, 1997; CALADO, 1998) encontraram resultados conflitantes.

Frink Jr *et al.* (1994), Conzen *et al.* (1995) e Calado (1998) não encontraram prejuízo da função concentradora renal, com osmolalidade plasmática máxima de 292 a $306\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$. No estudo de Darling *et al.* (1997), ao contrário, a osmolalidade sérica foi significativamente diminuída, em relação aos valores basais, em pós-operatórios (de 294 para $288\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$), porém esses autores não relataram o fluxo de gases utilizado. Todos eles avaliaram esse dado por pelo menos 72h de pós-anestésico. Esses mesmos autores também encontraram valores normais de sódio plasmático.

Os dados da osmolalidade plasmática do nosso experimento são semelhantes aos de Frink Jr *et al.* (1994) e Conzen *et al.* (1995), sem diferenças significativas entre os grupos e os momentos estudados.

Além disso, a realização de isquemia em GI, com lesão tubular comprovada pela microscopia (figuras 40, 41, 42 e 43), não interferiu na osmolalidade plasmática, apesar destes processos referentes ao sódio ocorrem no túbulo. Portanto, talvez tenha existido a compensação perfeita em resposta à isquemia e a osmolalidade plasmática tenha mostrado valores normais no decorrer do experimento, nos dois grupos de estudo.

Realizamos procedimento experimental em GI: ligadura da artéria renal, com liberação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, de prostaglandinas vasoconstritoras (tromboxano A₂, PGF₂α) e de outras substâncias com ação nos vasos, como a endotelina, óxido nítrico e adenosina. Além disso, a osmolalidade plasmática em nosso trabalho, estando normal (tabela 25), poderia também não ter sido estímulo para a liberação do hormônio antidiurético.

O sódio plasmático foi maior em GI que em GC. O potássio plasmático mostrou-se maior em GC, no M1, em relação ao GI. Esses resultados provavelmente colaboraram para que os grupos em estudo apresentassem osmolalidades plasmáticas sem alterações estatisticamente significativas.

O uso do sevoflurano em ambos os grupos e a associação com isquemia em GI não alteraram a dosagem plasmática de sódio e potássio nem a osmolalidade plasmática. Podemos concluir que este anestésico administrado no fluxo de gases de 1L.min⁻¹ não interferiu na função concentradora renal.

2.7 Osmolalidade urinária, *clearance* osmolar e *clearance* de água livre

O estudo estatístico da osmolalidade urinária mostrou que GI foi menor do que GC e M1 foi maior que os demais momentos, em ambos os grupos (tabelas 27 e 28, figura 15).

Em relação aos valores do *clearance* osmolar, o estudo estatístico mostrou que GI foi menor que GC em M2, e que em GI, M2 foi menor que M3 e M1, menor que os demais momentos no GC (tabelas 29 e 30, figura 16). Biologicamente, portanto, GC tem valores mais altos.

O estudo estatístico do *clearance* de água livre mostrou que o GI foi significativamente maior que o GC, sendo que, em GI, M2 foi igual a M3 e estes maiores que M4 e no GC, M1 foi maior que os demais momentos estudados (tabelas 31 e 32, figura 17). O comportamento biológico dos grupos mostrou que, em GI, os resultados tendem a se tornar menos negativos que em GC.

Em GI, portanto, houve tendência à eliminação de urina hipotônica em relação ao GC. A osmolalidade urinária diminuiu e o *clearance* de água livre tende a se positivar; houve aumento de excreção de água livre de solutos em GI.

Os valores do *clearance* osmolar, que representam a depuração de íons, correspondem ao volume de plasma que se liberta de todas as substâncias osmoticamente ativas na unidade de tempo, e também foram menores em M2 do GI.

Em GC, isto é ainda mais acentuado, pois este grupo exhibe maiores valores da osmolalidade urinária e menores do *clearance* de água livre. Neste grupo, os resultados do volume urinário e da excreção urinária de sódio são mais elevados do que os do GI, especialmente em M2 (tabelas 17, 18, 35 e 36, figuras 10 e 19).

A expansão isotônica do volume do fluido extracelular, realizada com solução de Ringer, aumenta a excreção de sódio e, dependendo do fluxo tubular, aumenta também a de potássio. Como consequência há menor reabsorção desses íons nos segmentos do néfron (MALNIC e MARCONDES, 1986).

O procedimento experimental, que poderia ter contribuído para que ocorresse o oposto – ligadura da artéria renal com liberação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, das prostaglandinas vasoconstritoras (tromboxano A_2 , PGF_{2a}) e de outras substâncias vasoconstritoras, como a endotelina e a adenosina –, teve maior influência nos resultados do grupo GI.

No grupo GI, ainda poderíamos supor a influência do hormônio antidiurético, a arginina-vasopressina, que regula a excreção de água livre pelos rins. Esta secreção é influenciada por um número de variáveis diferentes, embora talvez a mais importante seja a pressão osmótica do plasma (ROBERTSON, 1983; BERL e ROBERTSON, 2000).

Quando a osmolalidade plasmática aproxima-se de certos valores baixos, como se fosse gatilho, a vasopressina plasmática é suprimida a concentrações baixas ou indetectáveis. Acima destes valores, a vasopressina aumenta em relação direta com a osmolalidade plasmática.

A mudança de somente 1% na vasopressina plasmática, que corresponde a $1\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$, é suficiente para alterar a concentração e o fluxo urinários. Esta sensibilidade confere aos osmorreceptores o papel primário em mediar a resposta antidiurética do balanço da água (BERL e ROBERTSON, 2000).

O sódio, que contribui para a maior parcela da pressão osmótica do plasma, é o soluto mais potente para liberar a vasopressina.

Como no grupo GI a osmolalidade plasmática foi igual à do GC e o sódio plasmático exibiu valores mais altos, poderia ter sido liberada a vasopressina, que, entretanto, não exerceu plenamente seus efeitos devido à provável alteração na estrutura tubular conseqüente à isquemia.

Acreditamos que esses vários mecanismos envolvidos, atuando sinergicamente, levaram aos resultados observados nos grupos experimentais.

Vários autores, estudando a função renal durante e após a anestesia com sevoflurano, avaliaram a osmolalidade urinária. Frink Jr *et al.* (1994) estudaram a função renal concentradora da anestesia prolongada com sevoflurano em voluntários e encontraram grande variação de resultados na concentração urinária um dia após a anestesia (864 a $1124\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$). Fato semelhante foi também observado por Calado (1998) que, estudando a função renal de cães anestesiados com sevoflurano, encontrou valores da osmolalidade urinária de $801,87 \pm 345,62$ a $902,33 \pm 285,57$, que aumentaram significativamente 24h após a anestesia para $1159,80 \pm 387,50$. Higuchi *et al.* (1994) encontraram valores máximos de osmolalidade urinária de $793\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$. Newman *et al.* (1994) também não encontraram valores maiores que $540\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$. Conzen *et al.* (1995), em pacientes com insuficiência renal estável, não encontraram valores maiores que $498 \pm 29\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$ e Darling *et al.* (1997), $744\text{mOsm.kgH}_2\text{O}^{-1}$. Estes concluíram que a administração prolongada de sevoflurano não produziu efeito na concentração renal em avaliações durante 24h e até 5 dias após a anestesia.

Outro acontecimento importante é a necrose dos túbulos renais, comprovada pelo estudo histológico do GI (tabela 65, figuras 40, 41, 42 e 43), que levaria a mudanças nesses processos que ocorrem no túbulo, alterando a resposta de hormônios ou substâncias.

Como não ocorreu necrose tubular, e, sim, apenas tumefação celular à microscopia de luz (tabela 67, figura 37) e discreta dilatação do retículo endoplásmico, degeneração hidrópica apical, sem outras alterações em GC (figuras 44 e 45), os valores do volume urinário, do *clearance* de água livre e *clearance* osmolar foram maiores e os da osmolalidade urinária menores que os de GI. Estas alterações estão mais próximas das respostas fisiológicas esperadas pela expansão do volume extracelular em rins não-isquêmicos. Não encontramos resultados mais significativos em GI talvez em decorrência dos vários mecanismos envolvidos com insuficiência renal aguda por isquemia (aumento do cálcio intracelular, liberação de prostaglandinas, obstrução da luz tubular por células necróticas descamadas, liberação de endotelina e de radicais livres).

A osmolalidade urinária e o *clearance* de água livre, em ambos os grupos, demonstraram que houve tendência à eliminação de urina hipotônica, mais acentuada em GI. Os resultados de GC são mais próximos do resultado fisiológico esperado.

Não acreditamos ter havido influência do sevoflurano nesses resultados. A administração prolongada deste anestésico não resultou em prejuízo à função concentradora renal.

2.8 Clearance de sódio, excreção urinária de sódio e excreção fracionária de sódio

A análise estatística dos valores do *clearance* de sódio (tabelas 33 e 34, figura 18) mostrou que GI é significativamente menor que GC, em M2. Em GI, observamos que M2 é menor que M3 e os demais momentos iguais e intermediários e, em GC, M1 é menor que os demais momentos.

A excreção urinária de sódio (tabelas 35 e 36, figura 19) mostrou GI significativamente menor que GC, em M2. Em GI, M3 é maior que os demais momentos, e, em GC, M1 é menor que os demais momentos.

Em relação à excreção fracionária de sódio, que mostra o comportamento tubular deste íon, a análise estatística dos resultados evidenciou GI igual a GC, os momentos não diferem em GI e, em GC, M1 foi significativamente menor que os demais momentos (tabelas 37 e 38, figura 20). Entretanto, quanto ao comportamento biológico, observamos aumento em M2 de GI e GC, que é o momento realizado imediatamente após o desclampeamento em GI. Não há correlação com GC, porém, porque neste grupo não houve isquemia.

A expansão do volume do fluido extracelular com solução isotônica em relação ao plasma, como foi realizada em nosso experimento, na velocidade de infusão de $0,2\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, parece não alterar a concentração plasmática deste íon, devido aos mecanismos renais que levariam a maior excreção e menor reabsorção do mesmo em todos os segmentos do néfron (MALNIC e MARCONDES, 1986).

Normalmente, existe no rim um balanço entre os sistemas que promovem vasoconstrição e retenção de sódio e os sistemas que promovem vasodilatação e excreção de sódio. Durante a isquemia, realizada nesta pesquisa, em GI, predomina a ação vasoconstritora dessas substâncias ou fatores que são, principalmente, o sistema simpato-adrenal, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o hormônio antidiurético. Os efeitos observados são a diminuição do fluxo sanguíneo renal, do ritmo de filtração glomerular, do fluxo urinário e da excreção de sódio (SLADEN e LANDRY, 2000).

É dado de literatura que o maior gasto energético renal e, como consequência, o consumo de oxigênio (cerca de 80%), é destinado à reabsorção de sódio. O túbulo renal é dividido em 12 segmentos, arranjados em série, cada um tendo características morfológicas e funcionais próprias. No túbulo proximal, ocorre reabsorção isotônica de 80% de sódio e água, glicose, bicarbonato, fosfato e aminoácidos. Nos túbulos distal e coletor ocorrem reabsorção de água, controlada pelo hormônio antidiurético, e de uréia e sódio e, em troca, secreção de potássio (VIANNA, 1991).

A função das células do túbulo renal proximal é providenciar e regular o transporte unidirecional de íons, água e macromoléculas entre o filtrado glomerular e o sangue. O transporte vetorial é consequência direta da polarização da membrana da célula epitelial que possui dois domínios distintos, apical e basolateral. Os componentes da borda apical e basolateral são bioquímica, estrutural e fisiologicamente distintos. O domínio apical é o compartimento externo (lúmen urinário) e é composto de proteínas que possuem propriedades de reabsorção de água, eletrólitos e macromoléculas. A face basolateral é o meio interno (compartimento sangüíneo) cujos componentes protéicos são envolvidos na manutenção do estado físico da célula e também no sinal de reconhecimento e transudação. O epitélio, do lado basolateral, possui o mecanismo primário de transporte ativo, a bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ e a enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Esta distribuição polar da enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ na membrana basolateral é essencial para a eficiente e vetorial absorção de sódio. A bomba de sódio-potássio e a enzima ATPase , por meio da bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ mantêm a concentração do sódio celular baixa e a do potássio alta, conservando a diferença de potencial da membrana em torno de 60mV. A membrana apical possui mecanismo difusional ou de carregamento por mediador do transporte de sódio e outros íons e solutos, pois a

concentração do sódio intratubular é mais alta que a concentração intracelular. O movimento do sódio é feito abaixo do seu gradiente eletroquímico. Portanto, a localização da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ e enzima ATPase, exclusivamente na membrana basolateral, e a localização dos mecanismos de transporte apical, capacitam os segmentos individuais na membrana dos néfrons a transportar íons, solutos e água vetorialmente do lúmen para o sangue (MOLITORIS, FALK e DAHL, 1989; MOLITORIS, 1991 e 1992; WEINBERG, 1991; BRADY *et al.*, 2000).

Devido a esta estrutura epitelial, dois processos de transporte transepitelial ocorrem: um através das células, ativo e com gasto de energia, e o outro entre as células, passivo (BRADY *et al.*, 2000).

Vários estudos têm demonstrado que a isquemia, como foi realizada em GI, induz perda da superfície lipídica e da polaridade protéica. Estas alterações dependem do período isquêmico (MOLITORIS *et al.*, 1985; MOLITORIS, FALK e DAHL, 1989). Após cinco minutos de isquemia, o conteúdo de esfingomielina e colesterol diminui e aumenta o de fosfatidilcolina e fosfatidilinositol na membrana apical.

A redistribuição da enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase para a membrana apical ocorre com 10 minutos de isquemia (MOLITORIS *et al.*, 1985; DAHL, GEERDES E MOLITORIS, 1991). Portanto, durante o episódio isquêmico, esta enzima é encontrada na face apical e basolateral da membrana, levando à diminuição na eficácia da reabsorção de sódio, e resultando em alta excreção deste íon pela urina. Esta distribuição irregular da enzima $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATPase na face apical da membrana promove um ciclo vicioso de desacoplamento da utilização do ATP e do transporte de sódio (MOLITORIS, FALK e DAHL, 1989; MOLITORIS, 1991 e 1992).

A manutenção da homeostase normal das células é dependente de energia, portanto ATP-dependente. Durante a isquemia, a rápida depleção do ATP determina deterioração das células, cujas barreiras finas são rompidas e as proteínas das faces apical e basolateral das membranas passam a ter livre difusão e se redistribuem alternadamente nos domínios das membranas. Os lipídeos da membrana apical têm sua composição alterada após cinco minutos de isquemia e, em 10 minutos, a atividade da enzima ATPase está presente na face apical da membrana. Há perdas das interdigitações da face basolateral e mudanças no citoesqueleto de actina. Em 15 minutos, todo o túbulo proximal apresenta estas alterações e a célula tubular perde a sua polaridade (MOLITORIS, 1992; BONVENTRE, 1993).

O volume da célula é controlado pela atividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Quando esta enzima se torna inativa, a célula se despolariza e há acúmulo de sódio e cloro intracelular. A célula ganha água, há ruptura do seu citoesqueleto e descamação da mesma. Portanto, pelos dados da literatura, podemos supor que, no tempo de isquemia de 30 minutos a que submetemos os nossos cães do GI, estas alterações já poderiam ser encontradas. A descamação celular determina obstrução do lúmen tubular, comprometendo ainda mais o suprimento sanguíneo (BONVENTRE, 1993).

A obstrução tubular aumenta a pressão no túbulo renal e acontece o feedback tubuloglomerular, com extravasamento do filtrado para o interstício renal (MOLITORIS, 1992). Vários autores relataram, anteriormente, achados semelhantes a esses (COX *et al.*, 1974; ARENDSHORST, FINN e GOTTSCHALK, 1975; DONOHOE *et al.*, 1978; MOLITORIS *et al.*, 1985; MOLITORIS, FALK e DAHL, 1989; BRADY *et al.*, 2000).

Em virtude desses mecanismos, encontramos diminuição do *clearance* de sódio, predominante em M2 do GI em relação ao GC. Em GI, M2 foi menor que M3 e em GC, M1

foi menor que os demais momentos. Quanto à excreção urinária de sódio, em M2 ela também foi menor, no GI em relação ao GC. Dentro de cada grupo esses atributos se alteraram e todos os momentos foram menores que M3, em GI. M1 foi menor que os demais momentos em GC.

As alterações em GI, quando comparadas às de GC, em relação ao *clearance* e à excreção urinária de sódio, ocorreram diferentemente daquelas obtidas por Módolo *et al.* (2000), quando foi desenvolvido experimento similar. Em nosso experimento, elas poderiam ser explicadas, no momento M2, pelo desequilíbrio que ocorre, devido à isquemia, entre os fatores renais vasodilatadores e vasoconstritores, uma vez que se sabe que as condições que levam à vasodilatação renal proporcionam natriurese e diurese, o contrário acontecendo quando há vasoconstrição. Notamos que o resultado da resistência vascular renal não teve alteração significativa neste experimento (tabela 14). O fluxo sanguíneo renal foi significativamente menor no GI, quando comparado ao GC, em M1 e M2, porém foi igual em todos os momentos dentro de GI. GC foi significativamente maior em M1 em relação a M4 (tabela 8). O *clearance* de PAH foi significativamente menor em GI em relação a GC (tabela 10).

Outras pesquisas desenvolvidas no Laboratório Experimental da Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e que envolveram função renal em modelo experimental com expansão do volume do fluido extracelular, por solução isotônica em relação ao plasma, mostraram aumento progressivo da excreção fracionária de sódio, no decorrer do tempo (VIANNA, 1977; BRAZ, 1980; LEMONICA, 1980; CASTIGLIA, 1983, 1992; GANEM *et al.*, 1996). Em nosso estudo fizemos expansão de fluidos e a excreção fracionária de sódio também aumentou de modo estatisticamente significativo de M1

para M2, em GC, e os valores e mantiveram a partir daí, não mais se elevando. Esses dados apresentam correlação com os dados da frequência cardíaca e da pressão arterial média, mostrando a influência destas variáveis na função renal quando o rim não é submetido à isquemia.

Calado (1998) encontrou, em cães anestesiados com sevoflurano, diminuição significativa da excreção urinária e aumento significativo da excreção fracionária de sódio após 80 e 150 minutos de anestesia; estes valores retornaram aos do pré-anestésico após 24h do término da anestesia quanto à $U_{Na}V$. Quanto à EF_{Na} , permaneceram elevados até 5 dias. O autor conclui que o anestésico determinou alteração na excreção renal de sódio.

Submetemos os cães do GI a período de isquemia total de 30 minutos e o resultado histopatológico foi leucocitose discreta, rompimento da integridade epitelial, com desprendimento e desestruturação de células e da borda em escova de epitélio do túbulo proximal. Observamos fenômenos degenerativos caracterizados por tumefação celular focal, degeneração hidrópica, presença de mitocôndria livres na superfície luminal, células epiteliais com destruição focal da membrana e perda focal de microvilosidades (tabela 65, figuras 40, 41, 42 e 43). Estes fenômenos degenerativos poderiam ter levado a obstrução tubular, com as conseqüências já descritas anteriormente.

Assim sendo, os nossos dados parecem estar de acordo com a literatura encontrada em relação às alterações funcionais e celulares do túbulo renal na isquemia.

As lesões isquêmicas, além de usualmente contribuírem para o aumento da excreção fracionária de sódio, o que ocorreu neste trabalho de forma não significativa, poderiam ter interferido também com o *clearance* e a excreção urinária de sódio, cujos resultados foram diferentes dos esperados, ou seja, queda significativa em M2, do GI, quando

comparado ao GC, e aumento com o decorrer da experimentação no grupo submetido à isquemia, porém de forma não significativa.

Em nossa pesquisa, as alterações encontradas ao exame histológico foram compatíveis com necrose tubular aguda de leve a moderada intensidade nos rins esquerdos do GI.

Esperávamos melhor desempenho do grupo GC, em relação ao GI, quanto à excreção fracionária e urinária de sódio e ao *clearance* de sódio, já que os animais do GC não foram submetidos à isquemia, mas apenas à ação do sevoflurano. A isquemia é a grande causadora desses desarranjos ocorridos na função renal dos cães do GI.

Se não obtivemos o resultado esperado nos dois grupos, GI e GC, em relação aos atributos relacionados ao sódio, talvez seja devido ao tempo de observação, que não se prolongou por alguns dias após o ato anestésico, tempo necessário para detectarmos maiores malefícios que poderiam ser causados tanto pela isquemia quanto pelo uso mais prolongado do sevoflurano. Em trabalhos realizados em seres humanos, o tempo de avaliação para detecção de alterações na função renal é de 48h a 72h após o ato anestésico (BLANCO *et al.*, 1995; SMITH, NATHANSON e WHITE, 1996; GROUDINE *et al.*, 1999; EBERT, ARAIN, 2000; GOETERS *et al.*, 2001).

Os resultados encontrados em relação aos atributos referentes ao *clearance* e à excreção urinária e fracionária de sódio, provavelmente sofreram influência das lesões isquêmicas tubulares, desde que estes processos tenham ocorrido no túbulo. O sevoflurano por si só não interferiu nesses resultados.

2.9 Clearance de potássio, excreção urinária de potássio e excreção fracionária de potássio

Demonstrou-se, pela análise estatística, que os valores referentes ao *clearance* e à excreção urinária de potássio apresentaram-se iguais, porém os momentos diferiram significativamente ao longo do tempo, com M1 sendo significativamente menor que os demais momentos em ambos os grupos (tabelas 39, 40, 41 e 42, figuras 21 e 22).

Quanto à excreção fracionária de potássio os valores são iguais, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos e os momentos (tabelas 43 e 44, figura 23).

O equilíbrio do potássio no organismo depende da administração e excreção do mesmo. O potássio é eliminado, principalmente, pelos rins e a taxa de eliminação renal depende de existir ou não sobrecarga deste íon no organismo. Normalmente, o potássio é mais reabsorvido do que excretado, mas em condições de hiperpotassemia poderá ser excretado pelo túbulo renal (FURTADO, 1986).

A excreção de potássio pelos túbulos renais é dependente da secreção distal pelas células principais, cujo controle é feito pela aldosterona. Este hormônio é produzido na supra-renal, pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona ativa a expressão de vários genes, dos quais a maioria estudada codifica a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Esta proteína é encontrada na membrana basolateral dessas células e produz o gradiente eletroquímico que direciona os cátions monovalentes (Na^+ e K^+) através de seus respectivos canais de membrana (SCHIMMER e PARKER, 1996). Dessa maneira, a aldosterona estimula as células principais a secretar potássio e a reabsorver sódio (MALNIC e MARCONDES, 1986).

O acoplamento, isto é, extrusão de sódio em troca do potássio, pode não ser tão rígido (1:1). Tanto o aporte distal de sódio quanto a concentração de aldosterona influenciam esta troca (MALNIC e MARCONDES, 1986; GIEBISCH, MALNIC e BERLINER, 1991).

O potássio pode ser secretado independentemente de ocorrer reabsorção de sódio, obedecendo a um gradiente de eletronegatividade ocasionado pela presença de outros íons na luz tubular, como, por exemplo, cloretos e até o próprio PAH (FURTADO, 1986; GRANTHAM e CHONCO, 1991).

Outros fatores influenciam também a taxa de excreção do potássio, tais como, a velocidade do fluxo dentro da luz tubular, onde o “carreamento” de potássio leva à diminuição de sua concentração luminal, ocasionando maior secreção (FURTADO, 1986; MALNIC e MARCONDES, 1986).

O comportamento do *clearance* de potássio e da excreção urinária de potássio, de modo semelhante nos dois grupos, demonstrou que este íon não apresentou aumento de excreção com o passar do tempo. Dentre os fatores que poderiam modular a excreção de potássio, seria importante ressaltar o papel da expansão ou restrição do volume do fluido do meio extracelular. Em nosso experimento, o Ringer, solução isotônica em relação ao plasma, foi administrado na velocidade de $0,2\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Esta hidratação imposta aos cães, nos dois grupos experimentais, poderia levar a maior velocidade do fluxo dentro da luz tubular, aumentando sua excreção, mas isso não ocorreu em nossa pesquisa.

No grupo GI, no qual realizamos isquemia, a lesão tubular decorrente desta poderia não ter proporcionado resposta adequada à liberação de aldosterona. Se houve

ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona devido à isquemia, a aldosterona pode não ter exercido adequadamente a sua ação nos túbulos.

A excreção fracionária de potássio foi igual e sem diferença significativa entre os momentos, no decorrer do experimento, em ambos os grupos. Logo, a porcentagem da carga de potássio filtrada que foi excretada na urina não aumentou, isto acontecendo de forma semelhante nos dois grupos experimentais, apesar da isquemia imposta aos animais do GI.

Não acreditamos que o sevoflurano possa ter interferido nesses resultados, pois apesar da isquemia em GI, não ocorreram diferenças significativas em relação ao GC.

2.10 pH do sangue arterial, pressão parcial de oxigênio arterial, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, pressão parcial do dióxido de carbono arterial e pressão expirada final do dióxido de carbono

A análise estatística dos resultados referentes ao pH do sangue arterial mostrou grupos iguais, com M1 sendo maior significativamente em relação a M4 (tabelas 45 e 46, figura 24).

A pressão parcial de oxigênio arterial apresentou perfis não similares. Houve tendência de M1 e M2 serem iguais ou menores que M3 em GI e M3 foi significativamente maior que M4 em GC (tabelas 47 e 48, figura 25).

A saturação da hemoglobina pelo oxigênio mostrou grupos com perfis similares e iguais, com M1 sendo significativamente maior que os demais momentos em ambos os grupos experimentais (tabelas 49 e 50, figura 26).

A pressão parcial do dióxido de carbono arterial mostrou perfis similares, porém com GI significativamente maior que GC, sem diferença entre os momentos no conjunto dos grupos (tabelas 51 e 52, figura 27).

A pressão expirada final do dióxido de carbono mostrou grupos com perfis similares, com GI significativamente maior que GC, e M1 significativamente menor que os demais momentos em ambos os grupos (tabelas 53 e 54, figura 28).

Os testes iniciais em seres humanos (HOLADAY e SMITH, 1981) e estudos em cães (DOI e IKEDA, 1987) indicavam que o sevoflurano deprimia a função ventilatória, o que foi mostrado por um moderado aumento na PaCO_2 e queda da ventilação minuto. O sevoflurano é mais potente depressor ventilatório que o halotano, esta depressão sendo maior quanto maior for a sua CAM. Em pacientes ventilados espontaneamente, recebendo 1,4 CAM de sevoflurano, a PaCO_2 foi maior e a ventilação minuto menor do que naqueles recebendo halotano.

O volume corrente diminui com o sevoflurano à medida que se aprofunda a anestesia. A frequência respiratória aumenta, porém não o suficiente para compensar a redução do volume corrente. O resultado é a redução da ventilação minuto, aumento na eliminação do dióxido de carbono e na relação espaço morto volume corrente com o aumento da profundidade da anestesia (GREEN Jr, 1995).

A P_{ETCO_2} no repouso diminui sob anestesia com sevoflurano (NISHINO e KOCHI, 1994). O efeito deste anestésico nos centros respiratórios centrais é um alongamento da duração do ciclo respiratório (KOCHI *et al.*, 1991). Ide *et al.* (1991), estudando a função diafragmática de cães sob a ação do sevoflurano em concentrações de 1, 1,5 e 2 CAM, observaram diminuição significativa da pressão transdiafragmática com 2

CAM, mostrando seu efeito sobre a função deste músculo, traduzindo assim seu efeito nos centros respiratórios centrais.

Ide *et al.* (1991) avaliaram o efeito do sevoflurano em concentrações de 1 e 1,5 CAM sobre a contratilidade diafragmática em cães e não encontraram diferença significativa no pH arterial, PaCO₂ ou PaO₂ e nem na contratilidade diafragmática entre os grupos. Foi visto um pequeno aumento da pressão transdiafragmática e isto poderia ser resultado da reduzida capacidade residual funcional, possibilitando, ao encurtamento muscular, desenvolver mais tensão ou resultado aumentado da PaCO₂ no estado anestésico.

Em geral, inalação de anestésicos causa aumento de 10% ou mais na frequência respiratória, diminuição de 30% no volume corrente e no volume expiratório final. O sevoflurano tem o menor efeito no volume corrente, não tem efeito sobre a frequência respiratória e não inicia o reflexo da tosse, além de ser o menos irritante das vias aéreas dentre todos os anestésicos fluorados de uso clínico (WALLIN *et al.*, 1975; DOI e IKEDA, 1993).

O sevoflurano parece ser eficiente na prevenção e reversão da broncoconstrição induzida por reflexo vagal, atenuando o aumento na resistência pulmonar induzido pela anafilaxia (HIRSHMAN e BERGMAN, 1990; MITSUHATA *et al.*, 1994). Apesar de tudo o que foi discutido, o sevoflurano, assim como os demais anestésicos inalatórios, é um depressor ventilatório. Com o aumento da profundidade da anestesia foi observada diminuição na ventilação minuto e na PaCO₂ (GREEN Jr, 1995).

Hanagata *et al.* (1995), ao estudarem a redução dose-dependente do limiar de tremor em coelhos, submetidos a concentrações crescentes de sevoflurano (0,2-0,4 CAM) após intubação traqueal e subsequente respiração espontânea, encontraram pH $7,49 \pm 0,06$ e

7,46 ± 0,07; PaO₂ de 529 ± 52 e 576 ± 41mmHg e PaCO₂ de 30 ± 5 e 30 ± 2mmHg, concluindo que o aumento de concentração não alterou significativamente a resposta ventilatória.

Ebert, Frink Jr e Kharasch (1998) e Ebert *et al.* (1998) estudando indivíduos anestesiados com sevoflurano a 3%, durante 4h e outro grupo durante 8h, com fluxo de gases de 2L.min⁻¹, ambos os grupos sob ventilação mecânica para manter P_{ET}CO₂ entre 28-32mmHg, obtiveram P_{ET}CO₂ de 30,5 ± 0,5mmHg e 32mmHg, respectivamente.

Os parâmetros ventilatórios avaliados neste estudo apresentaram pequenas diferenças significativas nos valores encontrados dos seguintes atributos: pH do sangue arterial, pressão parcial do oxigênio arterial e saturação da hemoglobina pelo oxigênio, porém tais valores encontram-se dentro dos limites da normalidade. A pressão parcial do oxigênio arterial foi em média 158,45mmHg no GI e 162,42mmHg no GC. Shapiro e Eckenhoff (1999) relatam PaO₂ mínima de 150mmHg, com FIO₂ de 0,3 (30%), valores estes compatíveis com os encontrados neste experimento.

Dentre os fatores que têm efeito sobre a medida da saturação da hemoglobina pelo oxigênio estão a hipotensão, a anemia e a vasoconstrição (SEVERINGHAUS e KOH, 1990; SEVERINGHAUS e SPELLMAN Jr, 1990). Neste experimento, não observamos nenhuma dessas situações, pois os cães, de ambos os grupos, foram mantidos normotensos, com hematócrito normal e com hipotermia leve (35,84°C a 37,21°C), propiciando valores normais da referida variável (SpO₂).

A pressão parcial do dióxido de carbono arterial e a pressão expirada final do dióxido de carbono apresentaram perfis similares, porém GI apresentou valores significativamente maiores que GC. Todos os animais foram submetidos à ventilação com

pressão positiva intermitente, controlada mecanicamente, com o mesmo aparelho de anestesia, Excel™ 210 SE com um ventilador 7900 (Datex-Ohmeda, Louisville, CO), à frequência respiratória para manter a $P_{ET}CO_2$ em torno de 30mmHg (12-17irpm) e com mesmo volume corrente ($15mL.kg^{-1}$).

Trabalho realizado por Yamakage *et al.* (2001) em seres humanos, utilizando dentre os vários tipos de aparelho de anestesia, o que foi por nós utilizado neste estudo, encontrou valores de $P_{ET}CO_2$ de $35 \pm 2mmHg$. O maior valor encontrado em nosso estudo foi $32,63 \pm 1,30mmHg$ em M4 no GI, correspondendo neste momento a uma $PaCO_2$ de $39,78 \pm 7,25mmHg$. Breen, Mazumdar e Skinner (1996) encontraram valores de $PaCO_2$ de $41,2 \pm 4,5mmHg$ em cães submetidos à ventilação mecânica de base. O gradiente normal entre $PaCO_2$ e $P_{ET}CO_2$ é menor do que 6mmHg e este gradiente aumenta quando a perfusão pulmonar é prejudicada, quando se aplica PEEP e quando há má distribuição da ventilação; nessas situações a $P_{ET}CO_2$ não mais reflete acuradamente a $PaCO_2$ (COHEN, 1992; BREEN, MAZUMDAR e SKINNER, 1996).

Acreditamos que o que provavelmente levou ao aumento da $PaCO_2$, predominantemente em M3 e M4, foi a liberação dos produtos do metabolismo celular das células renais submetidas à isquemia que, após a retirada da ligadura da artéria renal e reperfusão ocorridos em M2, foram lançados na circulação e causaram estes resultados, porém sem repercussão na $P_{ET}CO_2$. Deve ser ainda lembrado que os animais deste grupo apresentaram $PaCO_2$ mais elevada do que os do GC desde o início do experimento.

Não pudemos observar em nosso estudo os efeitos depressores ventilatórios do sevoflurano pelo fato de os cães terem sido submetidos à ventilação controlada com pressão positiva, tendo a frequência respiratória e o volume corrente sido controlados.

As pequenas alterações significativas encontradas nos parâmetros acima avaliados ocorreram dentro dos limites da normalidade e com esses resultados não podemos imputar ao sevoflurano efeito depressor sobre a ventilação já que a modalidade de ventilação utilizada foi a ventilação com pressão positiva intermitente, controlada mecanicamente, e nem mesmo tais alterações levando a alterações subseqüentes na função renal.

2.11 Temperatura corporal

Analisando os dados estatísticos referentes aos resultados da temperatura corporal, verificamos que nos dois grupos experimentais, houve queda significativa até M2 (tabelas 55 e 56, figura 29).

Segundo dados existentes na literatura (FEIGL e D’ALECY, 1972; MASSONE, 1973; WISE, 1973; FRASER, 1991), a temperatura retal normal do cão varia de 38,5°C a 39°C. A hipotermia é diagnosticada quando a temperatura central cai abaixo de 35°C (JUNG, 1985).

Os baixos valores da temperatura esofágica, que é considerada de acurácia e precisão como método de monitorização da temperatura de tecidos profundos (MATSUKAWA *et al.*, 1997), obtidos já em M1, nos dois grupos experimentais, podem ser considerados como decorrentes da ação do ato anestésico-cirúrgico, que em geral leva a queda de 1°C a 3°C na temperatura, em consequência da inibição central da termorregulação e diminuição do metabolismo, à exposição do animal ao ambiente frio das salas cirúrgicas, com temperaturas menores que 22°C, sem a devida proteção, ao uso de soluções venosas não aquecidas, assim como à exposição cirúrgica da cavidade abdominal e de outros órgãos abdominais (JUNG, 1985; SESSLER, 1994; VANNI e BRAZ, 1999).

Embora não intencionalmente, tivemos instalação de leve hipotermia, escores de temperatura entre 34°C e 36°C (SESSLER, 2001), já no início da nossa experimentação, com valores de temperatura em torno de 36°C, em ambos os grupos. A queda da temperatura não foi maior porque a temperatura ambiente foi mantida entre 22,6°C a 24,4°C durante todo o experimento, sendo a temperatura ideal da sala cirúrgica de 24°C a 26°C. O mínimo tolerado é de 22°C, quando esta é associada a outras medidas (PISANI, 1999). Foi associado o uso da manta térmica, mantida na temperatura de 36°C a 40°C, colocada sobre os cães imediatamente após o término da instrumentação cirúrgica. Essas medidas preveniram uma queda maior da temperatura e levaram a estabilização da mesma a partir de M2, em ambos os grupos experimentais, mas não foram eficientes para aumentar a temperatura no decorrer do experimento, pois para que isso acontecesse seria necessário o aquecimento pré-anestésico de pelo menos meia hora (VANNI e BRAZ, 1999).

Dentre as conseqüências da hipotermia, temos a diminuição da velocidade de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, provocando aumento da meia-vida das drogas que dependem da depuração renal (PISANI, 1999).

Hanagata *et al.* (1995), ao estudarem a influência de doses variadas de sevoflurano no limiar de tremor em coelhos, concluíram que 0,4 CAM de sevoflurano inibe profundamente o controle do tremor e que a queda de temperatura foi de 37 para 35°C no decorrer do experimento, queda essa maior à medida que a CAM foi aumentada.

Os fatores que contribuíram para a ocorrência desta leve queda de temperatura durante nossa experimentação cirúrgica foram: administração de soluções frias, abertura de cavidade, inibição central da termorregulação e diminuição do metabolismo pelos fármacos utilizados na anestesia. Portanto, embora não intencional, tivemos instalação de leve queda da

temperatura durante a experimentação, com valores variando de 35,84°C a 37,21°C, em ambos os grupos experimentais.

A manutenção da temperatura em torno de 36°C, nos dois grupos, foi importante, desde que realizamos isquemia renal total por período de 30 minutos. A susceptibilidade renal à lesão isquêmica parece ser influenciada pela temperatura. Na ausência de isquemia renal, a hipertermia não tem efeito adverso sobre a função e morfologia renais ou sobre estoques renais de fosfatos de alta energia, mas, quando há instalação da mesma, isto não acontece (ZAGER e ALTSCHULD, 1986). Estes mesmos autores trabalharam com ratos em normo, hiper e hipotermia, submetidos à isquemia renal total de 25-40 minutos. Com 25 minutos de isquemia, a agressão isquêmica nos ratos normotérmicos desapareceu após 24h e 48h da interrupção do fluxo sanguíneo. Entretanto, nos ratos hipertérmicos (temperatura maior que 37°C), 25 minutos de isquemia causaram grave lesão renal e, nos hipotérmicos (32°C a 33,5°C), a lesão foi tão branda quanto nos normotérmicos (36°C a 37°C), porém a recuperação foi melhor.

Vários trabalhos mostram resultados semelhantes. Em ratos, Finn (1982) demonstrou que, com 60 minutos de oclusão completa da artéria renal, a temperatura sendo mantida em torno de 27°C, o *clearance* de inulina permaneceu em torno de 40% do controle, enquanto que, nos animais normotérmicos, em torno de 2%. A função tubular foi preservada, nos ratos hipotérmicos, pois houve normalização da fração excretada de sódio e água.

Marberger (1983) demonstrou que, em cães, a isquemia quente leva à azotemia progressiva e morte em três dias, enquanto que um período similar de isquemia fria produz somente mudanças pequenas e transitórias na creatinina plasmática. Nos seres humanos, parece ser verdadeiro que, se o episódio isquêmico é menor que 30 minutos, com

normotermia, o dano renal não é tão importante e é reversível. Entretanto, se o tempo de isquemia é de 30 minutos ou maior, a lesão pode ser irreversível, se houver normotermia. Na presença de hipotermia, isquemia de até 60 minutos é bem tolerada (McDOUGAL, 1988).

Módolo *et al.* (2000) realizaram isquemia renal em cães, durante 30 minutos, com manutenção da temperatura em torno de 36°C a 37°C. Os resultados histológicos foram semelhantes aos encontrados em outra pesquisa realizada por Módolo *et al.* (2001), na qual houve queda significativa da temperatura, 32°C a 30°C, o mesmo não acontecendo com os resultados do *clearance* de PAH e de creatinina, do fluxo sanguíneo e da resistência vascular renal, os quais tiveram diminuição significativa no decorrer do estudo.

Em nosso estudo houve queda significativa do *clearance* do PAH do GI e do fluxo sanguíneo renal em M1 e M2 do GI, quando comparado com o GC, porém sem diferença significativa entre momentos no conjunto dos grupos, mostrando a ausência de interferência da hipotermia leve nestas variáveis.

Na preservação de rins para transplante com perfusão hipotérmica contínua por aproximadamente 30h ou 72h, o retorno à função renal normal não é incompatível. Ao contrário, o rim não tem grande viabilidade após 2h de perfusão normotérmica (FINN, 1990).

O fato, já bastante conhecido, é que a diminuição da temperatura corporal induz redução do consumo de oxigênio (FINN, 1982; ZAGER e ALTSCHULD, 1986). Durante o episódio isquêmico, todos os estoques de fosfatos de alta energia mostram correlação inversa com a isquemia, sugerindo aumento de sua utilização com a elevação da temperatura e conservação de seus estoques durante a hipotermia.

A hipotermia leve, encontrada em nossos dois grupos experimentais, pode ter contribuído para que os resultados encontrados não tivessem exibido grandes diferenças, quando comparamos GI com GC. Entretanto, se a hipotermia ajudou a conservar a energia da célula isquêmica, ela o fez em ambos os grupos de forma semelhante. Mantida em nossos cães, nos dois grupos experimentais, pode ter nos ajudado a determinar se houve ação do sevoflurano, piorando a situação nos rins isquêmicos do grupo GI.

A combinação do prejuízo no controle termorregulatório induzido por anestésicos e exposição a uma sala operatória fria resulta em indivíduo hipotérmico (SESSLER, 2001).

A leve hipotermia nos dois grupos experimentais foi consequência da exposição inicial à sala de experiência com temperaturas em torno de 22°C (tabela 61), da ação das drogas anestésicas utilizadas, da administração de soluções frias e do procedimento cirúrgico experimental. Embora não intencional, ela foi de interesse, pois aconteceu de forma semelhante nos dois grupos, e pode ter agido de forma a não interferir ou interferir pouco com os resultados das variáveis estudadas nos rins expostos à isquemia e sevoflurano em GI e apenas ao sevoflurano em GC.

2.12 Temperatura da cal sodada 1, temperatura da cal sodada 2 e temperatura ambiente

A temperatura da cal sodada 1 e 2 mostrou grupos com perfis similares e iguais, com diferença estatisticamente significativa entre os momentos, sendo a temperatura inicial menor que M1, que foi menor que M2, menor que M3, que por sua vez foi menor que M4 (tabelas 57, 58, 59 e 60, figuras 30 e 31).

Isto se explica pelo fato de inicialmente estas temperaturas serem semelhantes à temperatura do ambiente, porém à medida que o volume de ar expirado passa pela cal sodada, acontece a reação desta com o CO₂, o calor é liberado e, como consequência, há aumento da temperatura da mesma, como observado nos dois grupos experimentais. Estes valores, porém, não ultrapassaram 29,69°C.

A temperatura ambiente também apresentou perfis similares e iguais nos dois grupos, com aumento significativo dos valores iniciais, até M2, não alterando os valores nos demais momentos (tabelas 61 e 62, figura 32).

Isso ocorreu devido ao fato de ter sido ligado sistema de aquecimento na sala de experimentação com objetivo de manter a temperatura em torno de 22°C a 24°C, antes do início do procedimento anestésico-cirúrgico. Foi necessário tempo médio de uma hora e meia para que a temperatura ambiente alcançasse os valores desejados, permanecendo até o final do experimento.

Conforme dados da literatura, a temperatura ambiente deve ser mantida em valores próximos a 24-26°C durante os experimentos (HANAGATA *et al.*, 1995). A temperatura da sala de experimentação de nossa pesquisa comportou-se de maneira similar à temperatura corporal dos cães de ambos os grupos, inicialmente, mostrando a influência desta

na temperatura dos indivíduos quando submetidos a atos anestésico-cirúrgicos. Esta influência pode também ser vista inicialmente na temperatura da cal sodada de ambos os grupos, mas com o decorrer do tempo e de sua utilização, a temperatura da cal sodada aumentou significativamente de momento para momento.

A temperatura do absorvedor do CO₂ tem grande importância, pois quando se eleva de 26°C para 40°C, a produção de composto A aumenta 2,5 vezes (RUZICKA *et al.*, 1994) e a inalação deste composto está diretamente relacionada com a temperatura do absorvedor (FANG *et al.*, 1996; EGER II, 2001).

A cal baritada pode produzir aproximadamente 1 vez e meia mais composto A do que a cal sodada, quando exposta ao sevoflurano. A produção do composto A é também diretamente proporcional à concentração do sevoflurano e essa concentração se eleva nas primeiras 2h, quando atinge seu platô; por isso, é necessário tempo mínimo de 2h de baixos fluxos para avaliar a ação do sevoflurano sobre o objeto de estudo (FRINK Jr *et al.*, 1992; GROUDINE *et al.*, 1999), mesmo porque a temperatura do absorvedor de CO₂ também se estabiliza após esse tempo de anestesia, independentemente do tipo de absorvedor utilizado (HIGUCHI *et al.*, 2000).

Neumann *et al.* (1999) mostraram, em modelo laboratorial, a importância de bases fortes como KOH e NaOH para a formação do composto A e que alguns absorvedores de CO₂, por conterem quantidades reduzidas dessas bases, tornaram-se disponíveis para uso clínico, dentre eles MedsorbTM (Datex-Ohmeda) e AmsorbTM (Armstrong, Coleraine, Northern Ireland). Eles produziram apenas um pouco ou nenhum composto A durante anestesia de baixo fluxo (1L.min⁻¹) com 2% de sevoflurano (HIGUCHI *et al.*, 2000; YAMAKAGE *et al.*, 2000). No entanto, esses absorvedores são caros e suas

capacidades de lavagem do CO₂ são 85% a 90% daqueles de uso corrente (MURRAY et al, 1999).

O volume do canister parece ter maior importância na produção de composto A do que o tipo de aparelho de anestesia utilizado. O pequeno volume de absorvedor deve contribuir para a curta duração de contato entre o sevoflurano e a cal sodada (base forte), levando a menor degradação do mesmo. Outra explicação seria o rápido consumo da base forte. As mudanças na temperatura do canister dependem principalmente da reação com NaOH ($H_2CO_3 + 2NaOH \rightarrow Na_2CO_3 + 2H_2O + \text{umidade}$) e deve, pelo menos em parte, explicar as diferenças observadas nas concentrações do composto (YAMAKAGE *et al.*, 2001).

Em nosso experimento, a temperatura do absorvedor, cal sodada, não ultrapassou 29,69°C, por isso cremos que a produção de composto A não foi grande e não observamos tantas alterações na função renal do GC. As alterações observadas no GI provavelmente foram devidas principalmente à isquemia, já que o fluxo de gás utilizado foi de 1L.min⁻¹ e vários autores não encontraram alterações significativas na função renal utilizando baixo fluxo (1L.min⁻¹), ou fluxos mínimos, 0,5L.min⁻¹, durante pelo menos 2h (KOBAYASHI *et al.*, 1992; BITO e IKEDA, 1996; ROOKE *et al.*, 1996; WIESNER *et al.*, 1996; KHARASCH *et al.*, 1997; HIGUCHI *et al.*, 1998; GOETERS *et al.*, 2001).

Neste estudo, os sensores do termômetro foram colocados um na parede de cada canister de cal sodada, enquanto no trabalho de Higuchi *et al.* (2000), este foi inserido no centro do canister absorvedor superior.

A temperatura do ambiente inicialmente interferiu com a temperatura do absorvedor, mas no decorrer do experimento há aumento significativo dessa temperatura

observada de momento para momento, que não chega a valores tão elevados para aumentar acentuadamente a produção de composto A, que, apesar de não ter sido medida neste experimento, não determinou alterações significativas da função renal no grupo submetido apenas a anestesia com sevoflurano (GC).

2.13 β_2 -microglobulina

Foi feita a dosagem de β_2 -microglobulina na urina e a média dos valores encontrados foi de 0,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$, maior valor em GI e 0,43 $\mu\text{g.L}^{-1}$, maior valor em GC. Estes valores não necessitaram de estudo estatístico por serem inferiores aos valores normais máximos estabelecidos pelo laboratório Abbott – 0,004 a 0,26 mg.L^{-1} , ou seja, 4 a 260 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

A maioria das nefrotoxinas ataca o túbulo proximal e as lesões podem ocorrer nos segmentos S_1 , S_2 e S_3 . A dosagem das enzimas urinárias tem valor na detecção precoce de nefrotoxicidade e monitorização do desenvolvimento da lesão — valores continuamente elevados indicam a presença de uma lesão em desenvolvimento, enquanto a queda de atividade indica recuperação — o que deve ser confirmado por outros testes de função renal, dentre eles o *clearance* de creatinina, a excreção urinária de sódio e o fluxo e osmolalidade urinários. Portanto, a dosagem da atividade de enzimas é indicadora útil de prognóstico, já que a enzimúria é descrita como “transitória” e felizmente a doença renal também pode ser transitória.

A necessidade desse tipo de teste é reforçada pela observação de que cerca de 30% dos pacientes com insuficiência renal aguda possuem histologia renal normal (PRICE, 1982).

A β_2 -microglobulina ($\beta_2\mu$) é uma proteína humana de baixo peso molecular (11.600 mol) de função desconhecida. Está normalmente presente na superfície celular e aparece como um monômero livre em todos os fluidos corporais, incluindo o plasma, em quantidades de $2-4\mu\text{g.L}^{-1}$ e diariamente a sua excreção urinária é de $100\mu\text{g}$ (BERNIER e POST, 1973). Ela se difunde livremente entre os espaços intra e extravascular e é livremente filtrada através da membrana basal glomerular; sendo 99,9% reabsorvida e degradada pelas células tubulares proximais. Por isso a excreção urinária de $\beta_2\mu$ é utilizada como medida da função tubular anormal (PRICE, 1982). Ela se eleva quando há um distúrbio na reabsorção tubular (TSUKAMOTO *et al.*, 1996).

O rim, principal local de catabolismo da $\beta_2\mu$, pode extrair e metabolizar esta enzima mesmo na ausência de filtração glomerular. Sob circunstâncias normais, a síntese celular, a liberação e o catabolismo dessa proteína varia pouco em um indivíduo. Embora certas desordens inflamatórias, imunológicas e neoplásicas possam produzir concentrações séricas elevadas em pacientes com função renal normal, a causa usual de elevação sérica dessa proteína é insuficiência renal.

Por causa dessas propriedades, $\beta_2\mu$ é um excelente indicador do ritmo de filtração glomerular. Existe também forte correlação entre a concentração sérica de $\beta_2\mu$ e a creatinina. Aumento sérico da $\beta_2\mu$ indica o diagnóstico de rejeição do transplante renal e o *clearance* continuado da $\beta_2\mu$ na ausência de função renal excretória suporta o diagnóstico de falência renal aguda pós-cirúrgica. Por isso, sua dosagem prediz a viabilidade de transplante renal. Portanto, a dosagem sérica de $\beta_2\mu$ pode ser útil na diferenciação da rejeição reversível e irreversível da falência renal aguda no período de oligúria pós-transplante renal (EDWARDS *et al.*, 1983).

Tsukamoto *et al.* (1996) afirmam que a $\beta_2\mu$ é um indicador altamente sensível da função tubular proximal ou distal. Higuchi *et al.* (1998) estudaram os efeitos do sevoflurano sobre a função renal e os possíveis marcadores de nefrotoxicidade, dosaram a excreção urinária de $\beta_2\mu$ no pós-anestésico e observaram que esta foi significativamente maior 2-5 dias depois do ato anestésico que antes do mesmo, tanto no grupo de baixo fluxo quanto no de alto fluxo. A proteinúria de 24 horas foi significativamente maior no grupo do baixo fluxo, apesar de não haver correlação entre a excreção urinária de proteína e de $\beta_2\mu$. Ela permaneceu elevada por 36 horas de pós-anestésico e normalizou após 14 dias. Esses autores concluem que a proteinúria na ausência de alterações nas concentrações de uréia e creatinina séricas ou no *clearance* de creatinina pode ser interpretada de duas maneiras: 1) as alterações tubulares ou glomerulares podem ocorrer na ausência de disfunção orgânica, ou 2) a ausência de alterações nas concentrações de uréia e creatinina e *clearance* de creatinina pode indicar que não há dano relevante e que as outras mudanças não seriam importantes. Eles concluem, ainda, que a anestesia com baixos fluxos e sevoflurano foi associada com aumento da proteinúria, mas que no indivíduo jovem, saudável, sem doença renal, esta proteinúria foi transitória e não se associou a mudanças nas concentrações séricas de uréia e creatinina ou no *clearance* de creatinina.

Nishiyama e Hirasaki (1995), estudando os efeitos do sevoflurano sobre a função renal em indivíduos anestesiados por mais de 7 horas com sevoflurano a 0,5% e a 2%, com fluxos de $5\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, dosaram a $\beta_2\mu$ urinária e encontraram concentrações acima da normal após a anestesia, uma indicação de possível efeito deste agente.

Nishiyama e Hanaoka (1998), realizando anestésias repetidas (duas) com sevoflurano, fluxo de $6\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, mediram a concentração sérica e urinária de $\beta_2\mu$ para estudo

da função renal e observaram que houve aumento significativo da $\beta_2\mu$ urinária, a partir do final da anestesia, com pico no 3º dia de pós-anestésico, retornando aos valores normais no 7º dia de pós-anestésico, indicando um distúrbio da reabsorção tubular.

Tsukamoto *et al.* (1996), estudando os efeitos do sevoflurano a 0,5% e a 5%, com fluxo de $6L.min^{-1}$, sobre a função renal de pacientes com função renal moderadamente prejudicada, encontraram aumento significativo da excreção de $\beta_2\mu$ urinária após anestesia, especialmente do 2º ao 5º dia. Este aumento da $\beta_2\mu$ sugere que o sevoflurano deve induzir distúrbio transitório da reabsorção tubular em rins levemente danificados. Estes aumentos de $\beta_2\mu$ urinária também acontecem nos pacientes submetidos à anestesia com isoflurano (TSUKAMOTO *et al.*, 1996; HIGUCHI *et al.*, 1998).

Em nosso estudo, a coleta de urina para avaliação da $\beta_2\mu$ urinária foi realizada apenas durante o experimento, que teve duração média de 3 horas e 30 minutos. Talvez por isso não tenhamos detectado valores elevados desta variável, nem mesmo no grupo submetido à isquemia, como ocorreu no estudo de Higuchi *et al.* (1998), assim como também não observamos alterações no *clearance* de creatinina.

A dosagem normal da $\beta_2\mu$ provavelmente é devida ao pequeno tempo de observação deste trabalho e está associada a valores normais do *clearance* de creatinina, como mostra a literatura pesquisada. Pelo resultado desta variável, podemos inferir que nem o sevoflurano, nem a isquemia alteraram agudamente a função renal dos cães do nosso experimento.

2.14 Estudo histológico dos rins à microscopia de luz e à microscopia eletrônica de transmissão

Os estudos histológicos à microscopia de luz dos rins direitos e esquerdos do GI e do GC mostraram resultados similares (figuras 34, 35, 36 e 37). No entanto, foi observado, em GI, que apenas um dos rins direitos apresentou leucocitose discreta (tabelas 64 e 65), contra quatro dos rins esquerdos. Em GC, observou-se tumefação celular focal, de discreta a moderada, em cinco rins direitos contra sete rins esquerdos (tabelas 66 e 67).

Os estudos histológicos à microscopia eletrônica de transmissão dos rins direitos de ambos os grupos não mostraram anormalidades (figuras 38 e 39). Eles tinham sido submetidos às mesmas condições, ou seja, cerca de 15 minutos após o início do procedimento anestésico, foram retirados para estudo histológico e constituíram o controle do próprio animal.

Os rins esquerdos do GI mostraram epitélio tubular com discreta dilatação do retículo endoplasmático, degeneração hidrópica e de células do túbulo proximal, com perda focal de microvilosidades, ocorrendo protrusão luminal, com mitocôndrias livres na luz tubular (figuras 40, 41, 42 e 43). Os rins esquerdos do GC mostraram epitélio tubular com discreta dilatação de retículo endoplasmático, degeneração hidrópica apical, microvilosidades regulares, organelas com aspecto semelhante às dos rins controles (figuras 44 e 45).

A isquemia levaria à perda da borda em escova, necrose e descamação das células do epitélio do túbulo proximal e a impactação deste material obstruiria o mesmo, determinando bloqueio ao fluxo do filtrado glomerular. Apesar deste fato não ter sido observado à microscopia de luz, ele foi visto à microscopia eletrônica de transmissão nos rins esquerdos do GI.

A literatura a respeito de necrose tubular aguda pós-isquêmica é similar à dos nossos resultados encontrados nos rins esquerdos do GI. Há várias décadas, muitos trabalhos

têm sido realizados, envolvendo isquemia renal. Desde que foi comprovada a obstrução tubular pelas células necróticas pós-episódio isquêmico, vários autores observaram o mesmo (EARLEY, 1970; ARENDSHORST, FINN e GOTTSCHALK, 1975; DANOHOE *et al.*, 1978; RILEY, 1978; FINN e CHEVALIER, 1979; ROUGEMONT *et al.*, 1982; THIEL *et al.*, 1982; TORHORST *et al.*, 1982; WOLGAST *et al.*, 1982; LAMEIRE VANHOLDER e MATTHYS, 1983; BREZIS *et al.*, 1984; BYRICK, 1986; McDOUGAL, 1988; FINN, 1990; HONDA e HISHIDA, 1993; THADHANI, PASCUAL e BONVENTRE, 1996; MÓDOLO *et al.*, 2000).

O processo de lesão celular isquêmica inicia-se com a privação de oxigênio para a célula, evocando primeiramente alterações protetoras da membrana. As células com maior dependência mitocondrial de produção de ATP, tais como as do túbulo proximal, são geralmente mais susceptíveis. Durante a isquemia, a fosforilação oxidativa mitocondrial é suprimida pela falta de oxigênio e acontecem alterações intrínsecas da membrana. Inicialmente ocorre condensação da matriz mitocondrial e dilatação dos espaços entre as cristas, seguidas de edema moderado. Tais alterações são reversíveis. No entanto, com o prosseguimento da isquemia, ocorre piora do edema, fragmentação das cristas e formação, dentro da matriz, de material flocular contendo proteínas e lipídios. Acontece inibição enzimática, quando o pH diminui para valor próximo de 6,5, valor este presente durante o processo de isquemia, devido à liberação de H^+ na hidrólise do ATP e acúmulo de CO_2 , permanecendo assim até imediatamente antes da morte celular (WEINBERG, 1991; KAJIWARA *et al.*, 1996). Há, também, aumento do volume celular por alteração da bomba de Na^+ - K^+ -ATPase, da sensibilidade ao ataque de enzimas celulares, como, por exemplo, o óxido nítrico, facilitando maior degradação do substrato protéico, e, a seguir, destruição celular. A célula tubular

necrótica é desgarrada para dentro do lúmen tubular, promovendo obstrução tubular distal e diminuição do ritmo de filtração glomerular (BONVENTRE, 1993; EDELSTEIN, LING e SCHRIER, 1997; WILHELM *et al.*, 1999).

No tecido isquêmico, há extravasamento de neutrófilos que aderem ao endotélio vascular e, por isso, infiltração leucocitária faz parte da patogênese da isquemia renal leve (WEINBERG, 1991; LINAS *et al.*, 1992; SPRINGER, 1994; ESPINOSA *et al.*, 1996).

Outra hipótese para explicar essas alterações seria o aumento da permeabilidade tubular devido ao episódio isquêmico, podendo levar a extravasamento do filtrado tubular para o interstício, o que foi pesquisado e encontrado por todos os autores citados anteriormente.

Estes achados poderiam constituir-se em um dos mecanismos envolvidos com a diminuição de fluxo sanguíneo renal, volume urinário, *clearance* osmolar, *clearance* do sódio e excreção urinária de sódio, no momento imediatamente após a isquemia (M2). Também com a ausência de aumento da diurese, apesar da expansão do volume do fluido extracelular, e as alterações encontradas em relação à homeostase do sódio, aos menores valores de fluxo plasmático efetivo renal (*clearance* de para-aminohipurato de sódio) e osmolalidade urinária e ao *clearance* da água livre maior em GI, pois os mecanismos de reabsorção e secreção realizados pelo túbulo, estando este túbulo lesado, não poderiam ser desempenhados adequadamente.

A tumefação celular vista predominantemente nos rins esquerdos do GC, à microscopia de luz, foi confirmada pela microscopia eletrônica de transmissão. Esta tumefação poderia ser resultado de artefato durante o processo de preparo do material, pois a formalina utilizada para a microscopia de luz não foi tamponada. No entanto, o tampão usado para a

microscopia eletrônica de transmissão foi o glutaraldeído tamponado, portanto, nesta técnica, este artefato foi eliminado e o tipo de alteração permaneceu.

No grupo GC, em que administramos o sevoflurano, porém sem isquemia, esperávamos danos tubulares mais brandos ou inexistentes. O que observamos foi discreta dilatação do retículo endoplasmático, degeneração hidrópica apical e algumas células epiteliais com perda de microvilosidades, o que reforçou o resultado da microscopia de luz.

Embora nem todos os estudos sejam concordantes (FRINK Jr *et al.*, 1994), há evidências de redução na perfusão medular tanto pelo sevoflurano quanto pelo isoflurano (TERASHIMA *et al.*, 1994), e há pelo menos um relato de possível prejuízo leve e transitório da função concentradora renal (HIGUCHI *et al.*, 1995). No entanto, a resposta hemodinâmica ao sevoflurano é muito semelhante à resposta ao isoflurano e a função renal parece estar bem preservada (ROOKE *et al.*, 1996). Nishiyama e Hanaoka (1998), avaliando a função renal e hepática após anestésias repetidas com sevoflurano, concluíram que este anestésico leva a lesão subclínica hepática e renal e que estas alterações ocorrem tanto após a primeira quanto a exposições repetidas ao sevoflurano. Kröll (1996) acrescenta que essas lesões seriam devido a sua instabilidade e biotransformação.

Lochhead, Kharasch e Zager (1997), estudando os determinantes espectrais e subcelulares mediadores da lesão tubular proximal dos anestésicos fluorados, demonstraram que os anestésicos induzem depressões na relação ATP/ADP, correspondendo a marcante declínio, tanto no ATP absoluto quanto no conteúdo total do nucleotídeo adenina – metoxiflurano, 96% e 80%, isoflurano, 78% e 43% e sevoflurano, 10% e 0%. Estes dados reforçam o pequeno efeito citotóxico comparativo do sevoflurano. Profundas alterações no pool do nucleotídeo adenina são manifestações precoces e proeminentes de lesão tubular

mediada pelos anestésicos fluorados. O metoxiflurano é três e sete vezes mais tóxico do que o isoflurano e o sevoflurano, respectivamente.

A visão predominante na literatura é a de que a toxicidade dos anestésicos fluorados é mediada pelo fluoreto inorgânico que liberam e que este inicia, mais tarde, o dano tubular. Alguns dados reforçam esta hipótese. Primeiro, a desfluoração pelo citocromo P450, feita sobre o metoxiflurano mais do que sobre os outros anestésicos, faz deste o agente mais tóxico para os túbulos. Segundo, a depressão da relação ATP/ADP e o aumento da liberação da DHL. Terceiro, o fluoreto inorgânico pode inibir a atividade da $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, efeito corrente dos anestésicos fluorados. Pelo fato de cada agente agir de maneira diferente, parece que eles têm afinidades variadas pelas células-alvo tubulares renais. Para testar estas hipóteses, Lochhead, Kharasch e Zager (1997) adicionaram metoxiflurano, isoflurano e sevoflurano, em diferentes dosagens, a homogenizado cortical renal e determinaram as concentrações tissulares. Paradoxalmente, o sevoflurano foi o que teve maior afinidade tecidual, tendo sido o menos tóxico dos três agentes testados. Por isso, estes dados sugerem que nem a afinidade droga/membrana, nem a extensão da desfluoração celular tubular são explicações para os diferentes potenciais nefrotóxicos desses agentes. Isto significa que os diversos graus de toxicidade são muito mais determinados pela especificidade de conformação molecular de cada agente, do que pelo tanto que eles alteram o potencial de fluoreto que inicia o dano celular. Uma vez que isto acontece, os dados disponíveis sugerem que a depleção de ATP, sobrecarga celular de Ca^{2+} , ativação da fosfolipase A_2 e inibição da $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ poderiam ser os eventos críticos desencadeadores.

Kandel *et al.* (1995), ao estudarem nefrotoxicidade de várias concentrações diferentes de composto A, em ratos, encontraram necrose dos túbulos da junção

corticomedular com concentrações de composto A de 200 ppm ou mais. No entanto, o limiar para necrose renal não é o mesmo para efeitos sobre a função renal (KANDEL *et al.*, 1995; KARASCH *et al.*, 1997; HIGUCHI *et al.*, 1998). Esses autores concluem que ainda é desconhecido o quanto o homem e o cão são susceptíveis aos efeitos nefrotóxicos do composto A.

Keller *et al.* (1995), ao estudarem o efeito de várias concentrações de composto A sobre os tecidos, em ratos Wistar, encontraram alterações renais descritas como edema celular e/ou necrose de células tubulares da junção corticomedular, tanto no grupo controle quanto nos grupos de ratos machos tratados com composto A e estes achados foram considerados, pelos autores, relacionados ao composto A, quando encontrados em aproximadamente 1% ou mais das células tubulares. Por fim, a nefrotoxicidade induzida pelos alcanos halogenados parece ser reversível e é caracterizada por regeneração visível em três a cinco dias após a exposição, e recuperação substancial e completa para morfologia e função renais normais depois de 14 dias da exposição ao sevoflurano, mostrando com isso que a lesão parece ser um fenômeno agudo.

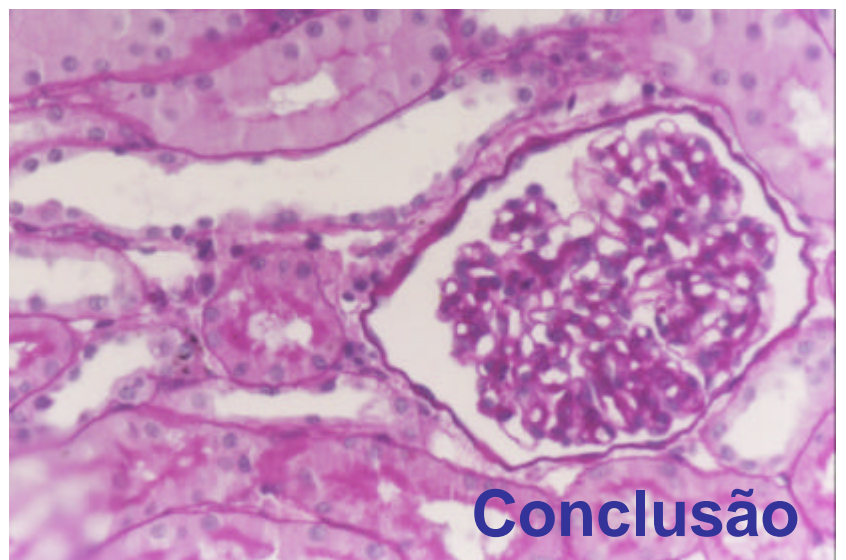
Suzuki *et al.* (1995), em estudo histopatológico após 48 horas de anestesia com sevoflurano em baixo fluxo, encontraram em algumas partes dos rins vacuolizações não específicas nos túbulos proximais e distais.

Kharasch *et al.* (1997) não observaram diferenças significativas nos biomarcadores de função tubular renal e de integridade celular ao estudarem os efeitos do sevoflurano e isoflurano em baixos fluxos e concluem que, mesmo produzindo composto A, a anestesia com baixos fluxos de sevoflurano parece ser tão segura como a anestesia com isoflurano em baixos fluxos.

Campagna, Miller e Forman (2003), ao fazerem uma revisão sobre os mecanismos de ação dos anestésicos inalatórios relataram que uma variedade de canais iônicos modula a atividade elétrica das células e está relacionada às ações fisiológicas desses anestésicos. Dentre estes, o efeito do portão voltagem-dependente dos canais iônicos para o sódio, potássio e cálcio, que também são sensíveis a alguns anestésicos inalatórios, usualmente em concentrações maiores do que as utilizadas clinicamente. Por exemplo, no coração, acredita-se que a inibição dos canais de cálcio e potássio leva a efeitos inotrópico e cronotrópico negativos, favorecendo o efeito arritmogênico desses anestésicos. Este efeito ou algum outro dessa natureza não poderia ocorrer, também, no rim, levando a alterações na bomba Na^+ - K^+ -ATPase, com conseqüente edema celular (tabela 67, figuras 37, 44 e 45), como foi visto nas células do túbulo proximal renal do GC?

Se esse efeito ocorreu, parece ser reversível e é caracterizado por regeneração visível entre três a cinco dias, com recuperação substancial e completa para morfologia e função renais normais 14 dias depois da exposição ao sevoflurano (KELLER *et al.*, 1995; CALADO, 1998, NISHIYAMA e HANAOKA, 1998), mostrando com isso que a lesão parece ser um fenômeno agudo.

Pelo fato de o sevoflurano já ter sido usado em mais de 45 milhões de pacientes sem nenhum aumento nos relatos de anormalidades renais (MAZZE e JAMISON, 1997; MAZZE *et al.*, 2000) e de acordo com os resultados desta presente pesquisa, ele parece ser um anestésico sem efeitos deletérios para o rim.



Conclusão

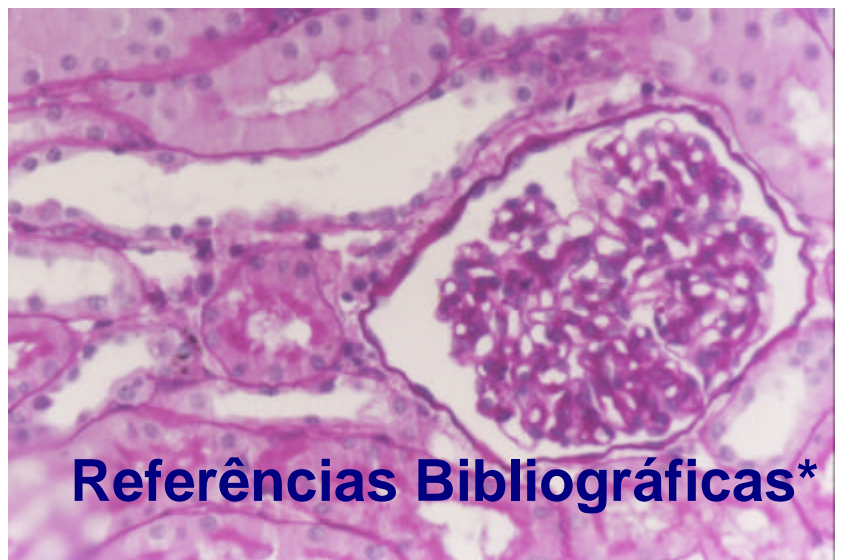
Com base nos resultados obtidos com o cão, nas condições experimentais empregadas na presente pesquisa, pode-se concluir que:

a isquemia

- diminuiu o fluxo sanguíneo e plasmático renais e o débito urinário, levando à retenção de sódio;
- determinou discreta leucocitose e dilatação do retículo endoplasmático, degeneração hidrópica apical e de células do túbulo proximal, com perda focal de microvilosidades, ocorrendo protrusão luminal com mitocôndrias livres na luz tubular;

e o sevoflurano,

- se produziu as alterações histológicas observadas – tumefação celular focal, discreta dilatação do retículo endoplasmático e degeneração hidrópica apical – o fez de maneira discreta e reversível.



* Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2001. 248p.
Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR 10520: informação e documentação: apresentação de citações em documentos e NBR 6023: informação e documentação – referências - elaboração. Rio de Janeiro; 2002.

- Amorim RB. Efeitos da efedrina sobre as funções cardiovascular e renal de cães sob anestesia com pentobarbital sódico e fentanil. [tese] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2001.
- Änggård E, Oliw E. Formation and metabolism of prostaglandins in the kidney. *Kidney Int* 1981; 19(6): 771-80.
- Ardailou R, Sraer J, Chansel D, Ardailou N, Sraer JD. The effects of angiotensin II on isolated glomeruli and cultured glomerular cells. *Kidney Int* 1987 (suppl); 20: S74-80.
- Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW. Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circ Res* 1975; 37(5): 558-68.
- Badr KF, DeBoer DK, Takahashi K, Harris RC, Fogo A, Jacobson HR. Glomerular responses to platelet-activating factor in the rat: role of thromboxane A₂. *Am J Physiol* 1989a; 256 (1 Pt 2): F35-43.
- Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney: elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 1989b; 83(1): 336-42.
- Baer PG, Cagen LM. Platelet activating factor vasoconstriction of dog kidney: inhibition by alprazolam. *Hypertension* 1987; 9(3): 253-60.
- Baud L, Ardailou R. Reactive oxygen species: production and role in the kidney. *Am J Physiol* 1986; 251 (5 Pt 2): F765-76.
- Berl T, Robertson GL. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 866-924.
- Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72(4): 659-62.
- Bernier GM, Post RS. β_2 -microglobulin: a marker of renal homograft survival. *Transplantation* 1973; 15(1): 176-9.
- Bisinotto FMB, Braz JRC. Efeitos do halotano, isoflurano e sevoflurano nas respostas cardiovasculares ao pinçamento aórtico infra-renal: estudo experimental em cães. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(4): 467-80.
- Bito H, Ikeda K. Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans: effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology* 1994; 80(1): 71-6.
- Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 74(1): 56-9.
- Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82(1): 173-6.

- Blanco E, Vidal MI, Blanco J, Fagundo S, Campaña O, Alvarez J. Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12(5): 517-23.
- Blantz RC, Konnen KS, Tucker BJ. Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest* 1976; 57(2): 419-34.
- Bonventre JV, Nemenoff R. Renal tubular arachidonic acid metabolism. *Kidney Int* 1991; 39(3): 438-49.
- Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1993; 43(5): 1160-78.
- Booth HS, Bixby EM. Fluorine derivatives of chloroform. *Ind Eng Chem* 1932; 24: 637-41.
- Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner BM. *Brenner and Rector's the kidney*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunder; 2000. p. 1201-62.
- Brandão ACA. Efeitos do diatrizoato de meglumine e sódio associado ou não à furosemida na função renal de cães. [tese] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2002.
- Braz JRC. Efeitos do pentobarbital sódico e do óxido nitroso em diferentes níveis de concentrações com o oxigênio, sobre a função renal: estudo experimental no cão. [tese livre-docência]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1980.
- Breen PH, Mazumdar B, Skinner SC. Comparison of end-tidal PCO₂ and average alveolar expired PCO₂ during positive end-expiratory pressure. *Anesth Analg* 1996; 82(2): 368-73.
- Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein FH. Renal ischemia: a new perspective. *Kidney Int* 1984; 26(4): 375-83.
- Bowman RL, Tranthan HV, Caufield PA. An instrument and method for rapid, dependable determination of freezing-point depression. *J Lab Clin Med* 1954; 43: 310-5.
- Brown Jr BR, Frink Jr EJ. Whatever happened to sevoflurane? *Can J Anaesth* 1992; 39(3): 207-9.
- Brown Jr B. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesth Analg* 1995 (6 Suppl); 81: S1-3.
- Byrick RJ. Acute renal failure: update. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33(3): S9-12.
- Calado EB. Efeitos extra-anestésicos imediatos e tardios do sevoflurano em cães. [dissertação]. Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista; 1998.
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003; 348: 2110-24.

- Carmines PK, Morrison TK, Navar LG. Angiotensin II effects on microvascular diameters of in vitro blood-perfused juxtamedullary nephrons. *Am J Physiol* 1986; 251 (4 Pt 2): F610-8.
- Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256 (6 Pt 2): F1015-20.
- Carpenter RL, Eger II EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 1986; 65(2): 201-5.
- Casellas D, Carmines PK, Navar LG. Microvascular reactivity of in vitro blood-perfused juxtamedullary nephrons from rats. *Kidney Int* 1985; 28(5): 752-9.
- Castiglia YMM. Efeitos do pentobarbital sódico e de macrodoses do fentanil na função renal: estudo experimental no cão. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1983.
- Castiglia YMM. Efeitos da associação pentobarbital sódico-metropolol-fentanil na função renal do cão. [tese livre-docência] Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1992.
- Castiglia YMM, Braz JRC, Vianna PTG, Lemonica L, Vane LA. Effect of high-dose fentanyl on renal function in dogs. *São Paulo Med J* 1997; 115(3): 1433-9.
- Chan L, Chittinandana A, Shapiro JI, Shanley PF, Schrier RW. Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1994; 266 (1 Pt 2): F135-8.
- Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165(1): 196-203.
- Cohen NH. Respiratory monitoring in the intensive care unit. In: Barash PG, Deutsch S, Tinker J, editors. *Refresher courses in anesthesiology in ASA annual meeting 1992*; Philadelphia. Pennsylvania; 1992. p. 25-36.
- Collins DM, Coffman TM, Klotman PE. The role of thromboxane in the pathogenesis of acute renal failure. In: Solez K, Racusen LC, editors. *Acute renal failure: diagnosis, treatment and prevention*. New York: M. Dekker; 1991. p. 13-43.
- Colognesi JR. Efeitos do pentobarbital sódico e do enflurano sobre a circulação sanguínea hepática (fluxometria eletromagnética e manometria): estudo experimental no cão. [dissertação] Botucatu: Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, Universidade Estadual Paulista; 1973.
- Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995; 81(3): 569-75.
- Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, Kosek JC, Mazze RI. A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesth Analg* 1975; 54(6): 829-35.

- Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose response in man. *JAMA* 1973; 225(13): 1611-6.
- Cox JW, Baehler RW, Sharma H, O'Dorisio T, Osgood RW, Stein JH et al. Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J Clin Invest* 1974; 53(6): 1546-58.
- Cronin RE, de Torrente A, Miller PD, Bulger RE, Burke TJ, Schrier RW. Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Int* 1978; 14(2): 115-25.
- Curtis TM, Scholfield CN. Evidence for two endothelin E_{TA} receptor subtypes in rabbit arteriolar smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2001; 134(8): 1787-95.
- Dahl RH, Geerdes AE, Molitoris BA. Renal epithelial Na^+ - K^+ -ATPase: reversible dissociation from cytoskeleton during ischemia. *Clin Res* 1991; 39: 179-88.
- Darling JR, Murray JM, McBride DR, Trinick TR, Fee JPH. Serum glutathione S-transferase concentrations and creatinine clearance after sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52(2): 121-6.
- Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1987; 66(3): 241-4.
- Doi M, Ikeda K. Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993; 40(2): 122-6.
- Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB, Levinsky NG. Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structural-functional correlations. *Kidney Int* 1978; 13(3): 208-22.
- Duarte DF. Relaxantes musculares. In: Cremonesi E. *Temas de anestesiologia*. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 101-11.
- Dworkin LD, Sun AM, Bernner BA. The renal circulations. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 277-318.
- Earley LE. Pathogenesis of oliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1970; 282(24): 1370-1.
- Ebert TJ, Frink Jr EJ, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998a; 88(3): 601-10.
- Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998b; 86(3): 662-7.
- Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000; 93(6): 1401-6.

- Edelstein CL, Ling H, Schrier RW. The nature of renal cell injury. *Kidney Int* 1997; 51(5): 1341-51.
- Edwards LC, Helderman JH, Hamm LL, Ludwin D, Gailunas Jr P, Hull AR. Noninvasive monitoring of renal transplant function by analysis of beta₂-microglobulin. *Kidney Int* 1983; 23(5): 767-70.
- Eger II EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80(4): 906-22.
- Eger II EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997a; 85(5): 1154-63.
- Eger II EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997b; 84(1): 160-8.
- Eger II EI. Compound A: does it matter? *Can J Anaesth* 2001; 48(5): 427-30.
- Epstein M, Loutzenhiser R. Calcium antagonists and the kidney. St. Louis: CV Mosby Company; 1990.
- Espinosa G, Farré AL, Cernadas MR, Manzarbeitia F, Tan D, Digiuni E et al. Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits. *Kidney Int* 1996; 50(3): 776-82.
- Fang ZX, Eger II EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and Baralyme[®]. *Anesth Analg* 1995; 80(6): 1187-93.
- Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, Ionescu P, Eger II EI. Factors affecting production of compound A from the interaction of sevoflurane with Baralyme[®] and soda lime. *Anesth Analg* 1996; 82(4): 775-81.
- Feigl EO, D'Alecy LG. Normal arterial blood pH, oxygen, and carbon dioxide tensions in unanesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1972; 32(1): 152-3.
- Fernandez-Repollet E, Finn WF. Effect of contralateral nephrectomy on the initial phase of postischemic acute renal failure in the rat. In: Eliahou HE, editor. *Acute renal failure*. London: J. Libbey; 1982. p. 262-82.
- Finkelstein MB, Baggs RB, Anders MW. Nephrotoxicity of the glutathione and cysteine conjugates of 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroethene. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261(3): 1248-52.
- Finn WF, Chevalier RL. Recovery from postischemic acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1979; 16(2): 113-23.
- Finn WF. Post-ischemic acute renal failure: variation in the initial phase. In: Eliahou HE, editor. *Acute renal failure*. London: J. Libbey; 1982. p. 267-76.
- Finn WF. Prevention of ischemic injury in renal transplantation. *Kidney Int* 1990; 37(1): 171-82.

- Fraser CM. The Merck veterinary manual. New Jersey: Merck; 1991. p. 966.
- Fried TA, Hishida A, Barnes JL, Stein JH. Ischemic acute renal failure in the rat: protective effect of uninephrectomy. *Am J Physiol* 1984; 247 (4 Pt 2): F568-74.
- Frink Jr EJ, Malan Jr TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown Jr BR. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992; 74(2): 241-5.
- Frink Jr EJ, Malan Jr TP, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown Jr BR. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 80(5): 1019-25.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): S373-6.
- Furtado MR. Balanço do potássio e sua regulação. In: Malnic G, Marcondes M. *Fisiologia renal*. 3ªed. São Paulo: EPU; 1986. p. 299-311.
- Ganem EM, Castiglia YMM, Vianna PTG, Módolo NSP, Braz JRC. Efeitos do sulfato de magnésio na hemodinâmica e função renal de cães anestesiados com pentobarbital sódico. *Rev Bras Anesthesiol* 1996; 46(2): 122-9.
- Garella S, Matarese RA. Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Medicine* 1984; 63(3): 165-81.
- Gellai M, Jugus M, Fletcher T, DeWolf R, Nambi P. Reversal of postischemic acute renal failure with a selective endothelin_A receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1994; 93(2): 900-6.
- Gerber JG, Olson RD, Nies AS. Interrelationship between prostaglandins and renin release. *Kidney Int* 1981; 19(6): 816-21.
- Giebisch G, Malnic G, Berliner RW. Renal transport and control of potassium excretion. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. v.1, p. 283-317.
- Goeters C, Reinhardt C, Gronau E, Wüsten R, Prien T, Baum J et al. Minimal flow sevoflurane and isoflurane anaesthesia and impact on renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(1): 43-50.
- Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats: effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994; 80(3): 566-73.
- Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988; 255 (6 Pt 2): H1269-75.
- Grantham JJ, Chonco AM. Renal handling of organic anions and cations: excretion of uric acid. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 483-509.

- Green Jr WB. The ventilatory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995 (6 suppl); 81: S23-6.
- Groudine SB, Fragen RJ, Kharasch ED, Eisenman TS, Frink EJ, McConnell S et al. Comparison of renal function following anesthesia with low-flow sevoflurane and isoflurane. *J Clin Anesth* 1999; 11(3): 201-7.
- Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- Hanagata K, Matsukawa T, Sessler DI, Miyaji T, Funayama T, Koshimizu M et al. Isoflurane and sevoflurane produce a dose-dependent reduction in the shivering threshold in rabbits. *Anesth Analg* 1995; 81(3): 581-4.
- Harper HA. Manual de química fisiológica. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; 1977.
- Hartsfield SM. Anesthetic machines and breathing systems. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lumb and Jones' veterinary anesthesia. 3th ed. Maryland: Lea & Febiger; 1996. p. 366-408.
- Harris K. The role of prostaglandins in the control of renal function. *Br J Anaesth* 1992; 69(3): 233-5.
- Hayashi K, Suzuki H, Saruta T. Segmental differences in angiotensin receptor subtypes in interlobular artery of hydronephrotic rat kidneys. *Am J Physiol* 1993; 265 (6 Pt 2): F881-5.
- Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77(5): 1018-21.
- Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, Satoh T, Kanno M. Urine concentrating ability after prolonged sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73(2): 239-40.
- Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, Arimura S, Takamatsu F, Kanno ST. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83(3): 449-58.
- Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T, Ikemoto T, Nakai T et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998; 89(2): 307-22.
- Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Kanno M, Satoh T. Compound A concentrations during low-flow sevoflurane anesthesia correlate directly with the concentration of monovalent bases in carbon dioxide absorbents. *Anesth Analg* 2000; 91(2): 434-9.
- Hirshman CA, Bergman NA. Factors influencing intrapulmonary airway calibre during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65(1): 30-42.
- Hitt BA, Mazze RI, Cook TL, Beppu WJ, Kosek JC. Thermoregulatory defect in rats during anesthesia. *Anesth Analg* 1977; 56(1): 9-15.

- Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 1981; 54(2): 100-6.
- Honda N, Hishida A. Pathophysiology of experimental nonoliguric acute renal failure. *Kidney Int* 1993; 43(3): 513-21.
- Ichikawa I, Miele JF, Brenner BM. Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int* 1979; 16(2): 137-47.
- Ide T, Kochi T, Isono S, Mizuguchi T. Diaphragmatic function during sevoflurane anaesthesia in dogs. *Can J Anaesth* 1991; 38(1): 116-20.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and release from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(24): 9265-9.
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(8): 2863-7.
- Inscho EW, Carmines PK, Navar LG. Juxtamedullary afferent arteriolar responses to P₁ and P₂ purinergic stimulation. *Hypertension* 1991; 17(6 Pt 2): 1033-7.
- Inscho EW, Imig JD, Cook AK. Afferent and efferent arteriolar vasoconstriction to angiotensin II and norepinephrine involves release of Ca²⁺ from intracellular stores. *Hypertension* 1997; 29(1 Pt 2): 222-7.
- Ito S, Arima S, Ren YL, Juncos LA, Carretero OA. Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest* 1993; 91(5): 2012-9.
- Jin L, Baillie TA, Davis MR, Kharasch ED. Nephrotoxicity of sevoflurane compound A [fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether] in rats: evidence for glutathione and cysteine conjugate formation and the role of renal cysteine conjugate β -lyase. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210(2): 498-506.
- Jung LA. Hipotermia e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol* 1985; 35: 77-89.
- Kajiwara I, Kawamura K, Hiratsuka Y, Takebayashi S. The influence of oxygen free radical scavengers on the reduction of membrane-bound Na⁺-K⁺-ATPase activity induced by ischemia/reperfusion injury in the canine kidney. *Nephron* 1996; 72(4): 637-43.
- Kandel L, Laster MJ, Eger II EI, Kerschmann RL, Martin J. Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anesth Analg* 1995; 81(3): 559-63.
- Kato A, Hishida A. Amelioration of post-ischaemic renal injury by contralateral uninephrectomy: a role of endothelin-1. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(8): 1570-6.
- Katoh T, Chang H, Uchida S, Okuda T, Kurokawa K. Direct effects of endothelin in rat kidney. *Am J Physiol* 1990; 258 (2 Pt 2): F397-402.

- Keller KA, Callan C, Prokocimer P, Delgado-Herrera L, Friedman MB, Hoffman GM et al. Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1995; 83(6): 1220-32.
- Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993; 79(4): 795-807.
- Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995(6 suppl); 81: S27-38.
- Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995a; 82(6): 1369-78.
- Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition: the role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 1995b; 82(6): 1379-88.
- Kharasch ED, Frink Jr EJ, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 1997; 86(6): 1238-53.
- King AJ, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstriction peptide. *Am J Physiol* 1989; 256(6 Pt 2): F1051-8.
- Kobayashi Y, Ochiai R, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K. Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992; 74(5): 753-7.
- Kochi T, Izumi Y, Isono S, Ide T, Mizuguchi T. Breathing pattern and occlusion pressure waveform in humans anesthetized with halothane or sevoflurane. *Anesth Analg* 1991; 73(3): 327-32.
- Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular actions of endothelin in vivo. *J Clin Invest* 1989; 83(5): 1762-7.
- Kosaka T, Suzuki N, Matsumoto H, Itoh Y, Yasuhara T, Onda H et al. Synthesis of the vasoconstrictor peptide endothelin in kidney cells. *FEBS Lett* 1989; 249(1): 42-6.
- Kröll W. Acute renal failure-implications for the anesthesia management: M6. *Acta Anaesth Scand* 1996(suppl 109); 40: 20-2.
- Lameire N, Vanholder R, Matthys E. Pathophysiological aspects of experimental and clinical acute renal failure. *Acta Clin Belg* 1983; 38(3): 171-81.
- Lemonica L. Efeitos da hipercapnia e da hipotensão arterial e suas associações sobre as alterações cardiovasculares do equilíbrio ácido-básico e hidro-eletrolítico: estudo experimental no cão. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1980.
- Lanese DM, Yuan BH, McMurtry IF, Conger JD. Comparative sensitivities of isolated rat renal arterioles to endothelin. *Am J Physiol* 1992; 263 (5 Pt 2): F894-9.

- Lieberthal W, Wolf EF, Rennke HG, Valeri CR, Levinsky NG. Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent vascular relaxation. *Am J Physiol* 1989; 256 (5 Pt 2): F894-900.
- Lieberthal W. Biology of acute renal failure: therapeutic implications. *Kidney Int* 1997; 52(4): 1102-15.
- Linas SL, Whittenburg D, Parsons PE, Repine JE. Mild renal ischemia activates primed neutrophils to cause acute renal failure. *Kidney Int* 1992; 42(3): 610-6.
- Liu SF, Newton R, Evans TW, Barnes PJ. Differential regulation of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 gene expression by lipopolysaccharide treatment in vivo in the rat. *Clin Sci* 1996; 90(4): 301-6.
- Lochhead KM, Kharasch ED, Zager RA. Spectrum and subcellular determinants of fluorinated anesthetic-mediated proximal tubular injury. *Am J Pathol* 1997; 150(6): 2209-21.
- Lüscher TF, Bock HA, Yang Z, Diederich D. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: perspectives in nephrology. *Kidney Int* 1991; 39(4): 575-90.
- Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Effect of sevoflurane on spontaneous sympathetic activity and baroreflexes in rabbits. *Br J Anaesth* 1998; 80(1): 68-72.
- Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's the kidney*. 4nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 319-74.
- Malan Jr TP, DiNardo JA, Isner RJ, Frink Jr EJ, Goldberg M, Fenster PE et al. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83(5): 918-28.
- Malnic G, Marcondes M. *Fisiologia renal* 3^a ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária; 1986.
- Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990; 72(5): 793-6.
- Marberger M, Günther R, Mayer EJ, Wiestler M. A simple method for in situ preservation of the ischemic kidney during renal surgery. *Invest Urol* 1976; 14(3): 191-3.
- Martins RS, Martins ALC. Bloqueadores neuromusculares. In: Manica JT, editor. *Anestesiologia: princípios e técnicas*. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 308-31.
- Massone F. Efeitos da premedicação com levomepromazina na anestesia pelo pentobarbital sódico em cães. [dissertação]. Belo Horizonte: Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais; 1973.
- Massone F. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas*. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

- Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, Hanagata K, Iwashita H, Kumazawa T. Comparison of distal oesophageal temperature with “deep” and tracheal temperatures. *Can J Anaesth* 1997; 44(4): 433-8.
- Mattix HJ, Badr KF. Arachidonic acid metabolites and the kidney. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector’s the kidney*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- Mazze RI, Jamison, RL. Low-flow (1L/min) sevoflurane: is it safe? *Anesthesiology* 1997; 86(6): 1225-7.
- Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90(3): 683-8.
- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159-63.
- McCoy CE, Selvaggio AM, Alexander EA, Schwartz JH. Adenosine triphosphate depletion induces a rise in cytosolic free calcium in canine renal epithelial cells. *J Clin Invest* 1988; 82(4): 1326-32.
- McDougal WS. Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988; 140(6): 1325-30.
- Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y. Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 1994; 81(5): 1230-4.
- Módolo NSP, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Vianna PTG. Efeitos do alopurinol em rins isquêmicos de cães anestesiados com pentobarbital sódico. *Rev Bras Anestesiol* 2000; 50(3): 239-45.
- Módolo NSP, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Vianna PTG. Acute renal ischemia model in dogs: effects of metoprolol. *Ren Fail* 2001; 23(1): 1-10.
- Molitoris BA, Wilson PD, Schrier RW, Simon FR. Ischemia induces partial loss of surface membrane polarity and accumulation of putative calcium ionophores. *J Clin Invest* 1985; 76(6): 2097-105.
- Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: role of tight junction. *J Clin Invest* 1989; 84(4): 1334-9.
- Molitoris BA. Ischemia-induced loss of epithelial polarity: potential role of the actin cytoskeleton. *Am J Physiol* 1991; 260 (6 Pt 2): F769-78.
- Molitoris BA. The potential role of ischemia in renal disease progression. *Kidney Int* 1992(Suppl 36): S21-5.
- Morio M, Fujii K, Satoh N, Imai M, Kawakami U, Mizuno T et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime: toxicity of the byproducts. *Anesthesiology* 1992; 77(6): 1155-64.

- Morrison DF. Multivariate statistical methods. New York: McGraw Hill; 1967. 338p.
- Muir WW, Morais HSA. Acid-base balance: traditional and modified approaches. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lumb and Jones' veterinary anesthesia. 3th ed. Maryland: Lea & Febiger; 1996. p. 558-71.
- Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, McCrystal CB, Jones DS, Fee JP. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. *Anesthesiology* 1999; 91(5): 1342-8.
- Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975; 37(1): 101-10.
- Nambi P, Pullen M, Jugus M, Gellai M. Rat kidney endothelin receptors in ischemia-induced acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(1): 345-8.
- Nascimento C, Braz JRC, Curi PR, Vane LA, Castiglia YMM. Efeitos da infusão contínua do propofol sobre a função renal do cão: estudo comparativo com o pentobarbital sódico. *Rev Bras Anesthesiol* 1994; 44: 163-70.
- Nathanson MH, Fredman B, Smith I, White PF. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg* 1995; 81(6): 1186-90.
- Navar LG, Rosivall L. Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 1984; 25(6): 857-68.
- Neumann MA, Laster MJ, Weiskopf RB, Gong DH, Dudziak R, Förster H et al. The elimination of sodium and potassium hydroxides from desiccated soda lime diminishes degradation of desflurane to carbon monoxide and sevoflurane to compound A but does not compromise carbon dioxide absorption. *Anesth Analg* 1999; 89(3): 768-73.
- Newman PJ, Quinn AC, Hall GM, Grounds RM. Circulating fluoride changes and hepatorenal function following sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1994; 49(11): 936-9.
- Nishimori A, Tanaka K, Ueno K, Kitayama Y, Nakamura K, Hiranaka T et al. Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function. *J Int Med Res* 1997; 25(2): 87-91.
- Nishino T, Kochi T. Effects of surgical stimulation on the apnoeic thresholds of carbon dioxide during anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1994; 73(5): 583-6.
- Nishiyama T, Hirasaki A. Effects of sevoflurane anaesthesia on renal function - duration of administration and area under the curve and rate of decreased of serum inorganic fluoride. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12(5): 477-82.
- Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87(2): 468-73.

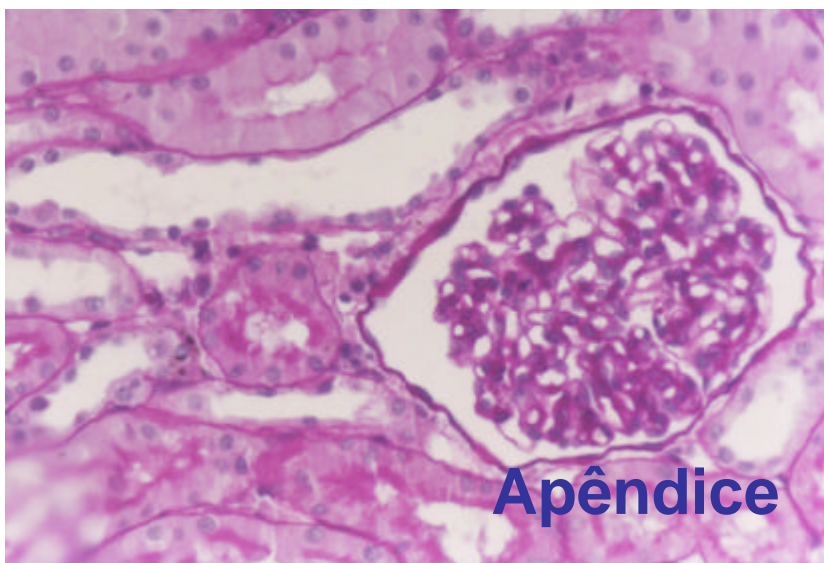
- Nobiling R, Bührle CP, Hackenthal E, Helmchen U, Steinhausen M, Whalley A et al. Ultrastructure, renin status, contractile and electrophysiological properties of the afferent glomerular arteriole in the rat hydronephrotic kidney. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 410(1): 31-42.
- Osborne MJ, Droz B, Meyer P, Morel F. Angiotensin II: renal localization in glomerular mesangial cells by autoradiography. *Kidney Int* 1975; 8(4): 245-54.
- Palmer RM, Ferridge AG, Moncada S. Nitric oxid release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(6122): 524-6.
- Phelan MW, Faller DV. Hypoxia decreases constitutive nitric oxide synthase transcript and protein in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1996; 167(3): 469-76.
- Pisani IS. Prevenção da hipotermia pré-operatória e a utilidade do forno de microondas. *Rev Bras Anesthesiol* 1999; 49: 399-402.
- Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. *Toxicology* 1982; 23(2-3): 99-134.
- Radermacher J, Förstermann U, Frölich JC. Endothelium-derived relaxing factor influences renal vascular resistance. *Am J Physiol* 1990; 259 (1 Pt 2): F9-17.
- Rice SA, Sbordone L, Mazze RI. Metabolism by rat hepatic microsomes of fluorinated ether anesthetics following isoniazid administration. *Anesthesiology* 1980; 53(6): 489-93.
- Riley AL. Effect of ischemia on renal blood flow in the rat. *Nephron* 1978; 21(2): 107-13.
- Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* 1983; 101(3): 351-71.
- Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED et al. The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. *Anesth Analg* 1996; 82(6): 1159-65.
- Rougemont D, Brunner FP, Torhorst PF, Wunderlich PF, Thiel G. Superficial nephron obstruction and medullary congestion after ischemic injury: effect of protective treatments. *Nephron* 1982; 31(4): 310-20.
- Ruschitzka F, Shaw S, Gygi D, Noll G, Barton M, Lüscher TF. Endothelial dysfunction in acute renal failure: role of circulating and tissue endothelin-1. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(5): 953-62.
- Ruzicka JA, Hidalgo JC, Tinker JH, Baker MT. Inhibition of volatile sevoflurane degradation product formation in an anesthesia circuit by a reduction in soda lime temperature. *Anesthesiology* 1994; 81(1): 238-44.
- Saida K, Mitsui Y, Ishida N. A novel peptide, vasoactive intestinal contractor, of a new (endothelin) peptide family: molecular cloning, expression, and biological activity. *J Biol Chem* 1989; 264(25): 14613-6.

- Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA, Miller RD. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD. Anesthesia. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 412-90.
- Scharschmidt LA, Douglas JG, Dunn MJ. Angiotensin II and eicosanoids in the control of glomerular size in the rat and human. *Am J Physiol* 1986; 250 (2 Pt 2): F348-56.
- Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adreno-corticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9^a ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 1996. p. 1082-102.
- Schlondorff D, Neuwirth R. Platelet-activating factor and the kidney. *Am J Physiol* 1986; 251 (1 Pt 2): F1-11.
- Schlondorff D, DeCandido S, Satriano JA. Angiotensin II stimulates phospholipases C and A₂ in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1987; 253(1 Pt 1): C113-20.
- Schnackenberg CG, Wilkins FC, Granger JP. Role of nitric oxide in modulating the vasoconstrictor actions of angiotensin II in preglomerular and postglomerular vessels in dogs. *Hypertension* 1995; 26(6 Pt 2): 1024-9.
- Schieppati A, Schrier RW. Cellular calcium in the pathogenesis of ischemic acute renal failure [review]. *Contrib Nephrol* 1990; 77: 123-31.
- Sessler DI. Consequences and treatment of perioperative hypothermia. *Anesthesiol Clin North Am* 1994; 12: 425-56.
- Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95(2): 531-43.
- Severinghaus JW, Koh SO. Effect of anemia on pulse oximeter accuracy at low saturation. *J Clin Monit* 1990; 6(2): 85-8.
- Severinghaus JW, Spellman Jr MJ. Pulse oximeter failure thresholds in hypotension and vasoconstriction. *Anesthesiology* 1990; 73(3): 532-7.
- Shapiro BA, Eckenhoff JE. Postoperative respiratory insufficiency and hypoxia: revisiting the value of arterial blood gases. In: Schwartz AJ, Matjasko MJ, Otto CW, editors. Refresher courses in anesthesiology in ASA annual meeting 1999; Philadelphia Pennsylvania; 1999. chap. 16, p. 185-97.
- Sheridan AM, Fitzpatrick S, Wang C, Wheeler DC, Lieberthal W. Lipid peroxidation contributes to hydrogen peroxide induced cytotoxicity in renal epithelial cells. *Kidney Int* 1996; 49(1): 88-93.
- Shibouta Y, Suzuki N, Shino A, Matsumoto H, Terashita Z, Kondo K et al. Pathophysiological role of endothelin in acute renal failure. *Life Sci* 1990; 46(22): 1611-8.

- Shinmi O, Kimura S, Sawamura T, Sugita Y, Yoshizawa T, Uchiyama Y et al. Endothelin-3 is a novel neuropeptide: isolation and sequence determination of endothelin-1 and endothelin-3 in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1989a; 164(1): 587-93.
- Shinmi O, Kimura S, Yoshizawa T, Sawamura T, Uchiyama Y, Sugita Y et al. Presence of endothelin-1 in porcine spinal cord: isolation and sequence determination. *Biochem Biophys Res Commun* 1989b; 162(1): 340-6.
- Siegel S. *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento*. São Paulo: McGraw Hill; 1975. 350p.
- Simonson MS, Dunn MJ. Ca^{2+} signaling by distinct endothelin peptides in glomerular mesangial cells. *Exp Cell Res* 1991; 192(1): 148-56.
- Sladen RN, Landry D. Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy. *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18(4): 791-807.
- Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane: a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996; 76(3): 435-45.
- Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herblin WF, Timmermans PB. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 135-65. (Review).
- Snowdowne KW, Freudenrich CC, Borle AB. The effects of anoxia on cytosolic free calcium, calcium fluxes and cellular ATP levels in cultured kidney cells. *J Biol Chem* 1985; 260(21): 11619-26.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm [review]. *Cell* 1994; 76(2): 301-14.
- Stacy DL, Scott JW, Granger JP. Control of renal function during intrarenal infusion of endothelin. *Am J Physiol* 1990; 258 (5 Pt 2): F1232-6.
- Steinhausen M, Sterzel RB, Fleming JT, Kuhn R, Weis S. Acute and chronic effects of angiotensin II on the vessels of the split hydronephrotic kidney. *Kidney Int* 1987 (suppl); 20: S64-73.
- Suzuki Y, Sun L, Takata M, Miyasaka K. Effects of prolonged sevoflurane and isoflurane low-flow anesthesia: histopathological study after 48 hour anesthesia in beagles [abstract]. *Anesthesiology* 1995; 83(3A): A336.
- Takenaka T, Suzuki H, Fujiwara K, Kanno Y, Ohno Y, Hayashi K et al. Cellular mechanisms mediating rat renal microvascular constriction by angiotensin II. *J Clin Invest* 1997; 100(8): 2107-14.
- Terashima M, Komatsu T, Watanabe K, Isosu T, Ohtsuki M, Okuaki A et al. Changes in urine oxygen tension (PuO₂) during anesthesia with isoflurane and sevoflurane. *Masui* 1994; 43(4): 467-71.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334(22): 1448-60.

- Thiel G, Rougemont D, Kriz W, Mason J, Torhorst J, Wolgast M. The role of reduced medullary perfusion in the genesis of acute ischemic renal failure. *Nephron* 1982; 31(4): 321-3.
- Thurau K. Renal hemodynamics. *Am J Med* 1964; 36: 698-719.
- Torhorst J, Rougemont D, Brunner FP, Thiel G. Morphology of the renal medulla in ischemic acute renal failure in the rat. *Nephron* 1982; 31(4): 296-300.
- Touyz RM, Deng LY, Schiffrin EL. Endothelin subtype B receptor-mediated calcium and contractile responses in small arteries of hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26 (6 Pt 2): 1041-5.
- Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhashi H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996; 82(5): 909-13.
- Twersky RS. The pharmacology of anesthetics used for ambulatory surgery. In: Barash PG, Deutsch S, Tinker J, editors. *Refresher courses in anesthesiology in ASA annual meeting*; Philadelphia; 1993. Pennsylvania; 1993. chap. 13, p. 159-75.
- Ueda N, Shah SV. Endonuclease-induced DNA damage and cell death in oxidant injury to renal tubular epithelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2593-7.
- Vanni SMDA, Braz JRC. Hipotermia perioperatória: novos conceitos. *Rev Bras Anesthesiol* 1999; 49(5): 360-7.
- Vemulapalli S, Chiu PJ, Barnett A. Cardiovascular and renal action of platelet-activating factor in anesthetized dogs. *Hypertension* 1984; 6(4): 489-93.
- Vianna PTG. Efeitos da ventilação com pressão positiva intermitente e contínua sobre a função renal em cães, com diferentes níveis de pressão parcial de CO₂ arterial. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1977.
- Vianna PTG. Rim e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol* 1991; 41: 347-56.
- Wagner AE, Bednarski RM. Use of low-flow and closed-system anesthesia. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 200(7): 1005-10.
- Wallin RF, Napoli MD. Sevoflurane (fluoro-methyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propyl ether): a new inhalational anesthetic agent. *Fed Proc* 1971; 30: 442.
- Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 1975; 54(6): 758-66.
- Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991; 39(3): 476-500.
- Wiesner G, Wild K, Schwurzer S, Merz M, Hobbhahn J. Serum fluoride concentrations and exocrine kidney function with sevoflurane and enflurane: an open, randomized, comparative phase III study of patients with healthy kidneys. *Anaesthesist* 1996; 45(1): 31-6.

- Wilhelm SM, Simonson MS, Robinson AV, Stowe NT, Schulak JA. Endothelin up-regulation and localization following renal ischemia and reperfusion. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1011-8.
- Wintrobe MM. *Clinical hematology*. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1967. 413p.
- Wise WC. Normal arterial blood gases and chemical components in the unanesthetized dog. *J Appl Physiol* 1973; 35(3): 427-9.
- Wolgast M, Karlberg L, Källskog O, Norlen BJ, Nygren K, Ojteg G. Hemodynamic alterations in ischaemic acute renal failure. *Nephron* 1982; 31(4): 301-3.
- Wouters PF, Marcus M, Ruyter HA, Flameng W, Van Aken H. Cardiovascular effects of propofol in chronically instrumented dogs [abstract]. *Anesth Analg* 1993; 76(S1): S470.
- Wright HM, Malik KU. Prostacyclin synthesis elicited by endothelin₁ in rat aorta is mediated by an Et_A receptor via influx of calcium and is independent of protein kinase C. *Hypertension* 1995; 26 (6 Pt 2): 1035-40.
- Yamakage M, Yamada S, Chen X, Iwasaki S, Tsujiguchi N, Namiki A. Carbon dioxide absorbents containing potassium hydroxide produce much larger concentrations of compound A from sevoflurane in clinical practice. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 220-4.
- Yamakage M, Kimura A, Chen X, Tsujiguchi N, Kamada Y, Namiki A. Production of compound A under low-flow anesthesia is affected by type of anesthetic machine. *Can J Anaesth* 2001; 48(5): 435-8
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332(6163): 411-5.
- Yuan BH, Robinette JB, Conger JD. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol* 1990; 258 (3 Pt 2): F741-50.
- Zager RA, Altschuld R. Body temperature: an important determinant of severity of ischemic renal injury. *Am J Physiol* 1986; 251 (1 Pt 2): F87-93.



Apêndice

Tabela 1. Freqüência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão veia cava inferior (PVCi), fluxo sanguíneo renal (FSR), *clearance* de para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}) e *clearance* de creatinina (C_{cr}). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	FC (bat.min ⁻¹)	PAM (mmHg)	PVCi (mmHg)	FSR (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	C_{PAH} (mL.min.kg ⁻¹)	C_{cr} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)
1	13	1	120	99	2	2,45	1,47	0,58
		2	150	97	2	4,79	2,82	0,57
		3	130	89	1	6,43	3,99	0,76
		4	127	90	4	6,73	4,31	0,95
2	15	1	85	74	3	4,03	2,54	0,75
		2	113	79	2	6,39	4,09	1,07
		3	113	106	2	6,29	3,77	1,39
		4	117	111	3	8,71	5,40	1,97
3	16	1	113	64	4	3,54	2,34	0,93
		2	133	74	3	6,12	4,04	1,50
		3	146	81	4	5,16	3,46	12,47
		4	146	74	4	5,38	3,61	13,36
4	16	1	72	86	1	1,55	0,88	0,56
		2	117	108	0	2,06	1,13	0,44
		3	125	105	1	2,61	1,46	0,74
		4	121	114	1	2,62	1,52	0,61
5	16	1	125	86	0	2,36	1,35	0,67
		2	136	96	1	4,41	2,51	0,92
		3	140	91	1	4,39	2,68	0,24
		4	140	91	1	4,50	2,75	0,39
6	16	1	125	86	0	12,86	8,36	3,35
		2	126	99	-1	4,74	2,94	1,82
		3	128	109	0	13,35	8,15	2,68
		4	125	100	-1	7,19	4,32	2,38
7	16,5	1	90	105	1	6,71	4,23	1,95
		2	109	113	2	4,10	2,71	1,02
		3	109	117	2	4,17	2,79	1,88
		4	113	114	2	5,81	3,95	1,98
8	16,5	1	100	77	4	5,20	3,22	1,02
		2	109	94	4	3,03	1,94	0,69
		3	113	98	4	2,85	1,85	0,82
		4	115	90	4	1,82	1,20	0,79

Tabela 2. Resistência vascular renal (RVR), fração de filtração (FF), volume urinário (V), hematócrito (Ht), sódio plasmático (P_{Na}), potássio plasmático (P_K), osmolalidade plasmática (P_{Osm}). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	RVR (mmHg.mL ⁻¹ .min ⁻¹)	FF	V (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Ht (%)	P _{Na} (mEq.L ⁻¹)	P _K (mEq.L ⁻¹)
1	13	1	3,11	0,40	0,05	40	142	3,80
		2	1,56	0,20	0,04	41	141	3,70
		3	1,07	0,19	0,03	38	141	3,70
		4	1,03	0,22	0,01	36	142	3,60
2	15	1	1,23	0,26	0,01	37	142	3,20
		2	0,82	0,26	0,01	36	144	3,00
		3	1,12	0,32	0,01	40	144	3,60
		4	0,85	0,32	0,01	38	144	3,40
3	16	1	1,13	0,32	0,01	34	145	3,20
		2	0,76	0,37	0,01	34	147	3,30
		3	0,98	3,60	0,02	33	147	3,10
		4	0,86	3,70	0,02	33	147	3,20
4	16	1	3,46	0,64	0,06	43	145	3,60
		2	3,28	0,39	0,06	45	145	3,80
		3	2,51	0,51	0,06	44	147	4,00
		4	2,71	0,40	0,03	42	149	3,80
5	16	1	2,27	0,50	0,01	43	144	4,00
		2	1,36	0,37	0,03	43	143	3,90
		3	1,29	0,09	0,02	39	143	4,40
		4	1,26	0,14	0,03	39	144	4,60
6	16	1	0,42	0,43	0,04	35	144	3,70
		2	1,30	0,62	0,03	38	144	3,50
		3	0,51	0,33	0,06	39	144	3,70
		4	0,87	0,55	0,06	40	145	4,00
7	16,5	1	0,95	0,46	0,03	37	148	3,70
		2	1,67	0,38	0,04	34	145	3,50
		3	1,70	0,67	0,09	33	150	3,60
		4	1,19	0,50	0,06	32	146	3,60
8	16,5	1	0,90	0,32	0,01	38	144	3,80
		2	1,88	0,36	0,04	36	143	4,10
		3	2,09	0,44	0,08	35	143	4,30
		4	2,99	0,66	0,05	34	143	4,40

Tabela 3. Osmolalidade urinária (U_{osm}), *clearance* osmolar (C_{osm}), *clearance* de água livre (C_{H_2O}), *clearance* de sódio (C_{Na}), excreção urinária de sódio (U_{NaV}) e excreção fracionária de sódio (EF_{Na}). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	P_{osm} (mOsm.kgH ₂ O ⁻¹)	U_{osm} (mOsm.kgH ₂ O ⁻¹)	C_{osm} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	C_{H_2O} (mL.min ⁻¹)	C_{Na} (mL.min.kg ⁻¹)
1	13	1	302	735,00	0,12	-0,90	0,04
		2	299	509,00	0,07	-0,36	0,03
		3	298	340,00	0,08	-0,13	0,04
		4	298	377,00	0,09	-0,25	0,03
2	15	1	294	795,00	0,02	-0,23	0,01
		2	307	495,00	0,02	-0,11	0,00
		3	295	684,00	0,03	-0,23	0,01
		4	203	717,00	0,05	-0,52	0,01
3	16	1	311	592,00	0,02	-0,14	0,01
		2	308	635,00	0,02	-0,21	0,00
		3	310	579,00	0,05	-0,36	0,02
		4	305	679,00	0,04	-0,38	0,01
4	16	1	308	568,00	0,10	-0,75	0,07
		2	306	404,00	0,08	-0,30	0,05
		3	302	350,00	0,06	-0,14	0,03
		4	310	569,00	0,06	-0,42	0,03
5	16	1	309	587,00	0,02	-0,13	0,00
		2	309	464,00	0,03	-0,19	0,00
		3	308	452,00	0,03	-0,16	0,00
		4	305	404,00	0,03	-0,13	0,00
6	16	1	302	581,00	0,09	-0,67	0,06
		2	302	575,00	0,05	-0,42	0,02
		3	300	471,00	0,11	-0,62	0,06
		4	298	512,00	0,11	-0,74	0,07
7	16,5	1	309	822,00	0,07	-0,78	0,03
		2	283	574,00	0,09	-0,72	0,05
		3	286	550,00	0,18	-1,40	0,11
		4	292	658,00	0,15	-1,36	0,09
8	16,5	1	318	391,00	0,01	-0,04	0,00
		2	320	376,00	0,04	-0,11	0,02
		3	314	298,00	0,08	0,07	0,06
		4	313	382,00	0,06	-0,17	0,03

Tabela 4. Clearance de potássio (C_K), excreção urinária de potássio (U_{KV}), excreção fracionária de potássio (EF_K). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	U_{NaV} ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	EF_{Na} (%)	C_K ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	U_{KV} ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	EF_K (%)
1	13	1	6,07	7,35	0,94	2,81	160,78
		2	4,52	5,62	0,89	2,66	155,70
		3	5,17	4,83	0,95	2,84	124,90
		4	4,52	3,36	0,84	2,51	88,31
2	15	1	0,73	0,79	0,44	1,31	66,79
		2	0,61	0,39	0,25	0,76	23,52
		3	0,77	0,45	0,62	1,86	51,47
		4	0,80	0,32	0,51	1,53	29,79
3	16	1	1,02	0,93	0,30	0,88	38,98
		2	0,72	0,33	0,51	1,54	34,16
		3	3,62	0,20	0,57	1,70	4,56
		4	2,05	0,10	0,53	1,59	3,97
4	16	1	9,89	12,07	1,09	3,26	192,67
		2	7,66	11,98	0,92	2,76	208,63
		3	4,93	4,52	0,65	1,94	87,20
		4	4,00	4,42	0,82	2,45	134,25
5	16	1	0,31	0,32	0,27	0,80	39,67
		2	0,61	0,46	1,00	3,00	109,29
		3	0,30	0,86	1,05	3,14	433,77
		4	0,30	0,54	1,19	3,57	300,60
6	16	1	8,86	1,73	1,05	3,15	29,52
		2	2,74	1,05	1,19	3,58	65,58
		3	8,94	2,31	1,39	4,18	52,01
		4	9,49	2,75	1,23	3,70	51,82
7	16,5	1	4,89	1,70	1,23	3,69	63,13
		2	6,70	4,51	1,24	3,73	121,37
		3	17,19	6,09	1,68	5,04	89,30
		4	13,30	4,60	1,40	4,20	70,51
8	16,5	1	0,16	0,11	0,09	0,26	8,41
		2	2,65	2,67	0,27	0,81	38,68
		3	8,08	6,93	1,34	4,02	164,43
		4	4,09	3,60	0,77	2,32	97,24

Tabela 5. pH do sangue arterial (pHa), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂), pressão parcial do dióxido de carbono arterial (PaCO₂) e pressão expirada final do dióxido de carbono (P_{ET}CO₂). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	pHa	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	PaCO ₂ (mmHg)	P _{ET} CO ₂ (mmHg)
1	13	1	7,34	172,10	100	32,50	34
		2	7,31	184,00	99	36,00	35
		3	7,31	191,70	99	36,40	34
		4	7,32	195,80	99	35,80	34
2	15	1	7,41	165,80	100	36,80	30
		2	7,37	175,30	100	31,80	33
		3	7,34	190,50	99	43,00	35
		4	7,35	180,80	99	41,00	34
3	16	1	7,35	174,80	99	36,10	33
		2	7,36	158,50	97	33,00	31
		3	7,36	163,30	97	33,30	32
		4	7,31	164,90	98	37,40	34
4	16	1	7,44	179,30	100	30,60	30
		2	7,43	167,60	100	32,90	33
		3	7,43	177,10	100	32,40	33
		4	7,42	174,00	100	32,90	32
5	16	1	7,33	96,90	98	44,50	32
		2	7,33	107,30	98	42,50	31
		3	7,32	109,80	97	40,80	32
		4	7,33	104,00	97	41,40	32
6	16	1	7,34	162,50	100	38,20	30
		2	7,32	148,80	97	39,00	32
		3	7,31	168,70	98	38,90	33
		4	7,28	166,50	97	41,30	33
7	16,5	1	7,50	145,60	98	33,80	30
		2	7,51	158,20	98	33,40	30
		3	7,51	163,10	99	33,20	30
		4	7,50	153,10	99	33,00	31
8	16,5	1	7,30	144,30	100	40,80	33
		2	7,32	145,90	100	40,30	31
		3	7,32	145,40	98	40,10	31
		4	7,27	134,90	98	55,50	31

Tabela 6. Temperatura corporal (T), temperatura da cal sodada 1 (T1), temperatura da cal sodada 2 (T2) e temperatura ambiente (TA). Grupo I.

Cão	Peso (kg)	Momento	T (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	TA (°C)
1	13	I		22,0	22,1	22,3
		1		25,2	22,9	22,5
		2		26,1	23,5	22,6
		3		26,3	23,9	22,6
		4		26,3	24,4	22,9
2	15	I		20,3	19,6	20,2
		1	34,3	23,9	21,6	22,5
		2	33,5	25,1	22,9	23,3
		3	33,4	25,6	23,5	23,4
		4	33,2	25,6	24,0	23,8
3	16	I	36,2	22,9	20,3	20,8
		1	35,8	25,1	21,6	22,8
		2	35,8	28,5	24,0	23,9
		3	36,1	29,3	25,2	23,9
		4	36,4	29,8	25,9	23,6
4	16	I	37,8	25,1	24,6	24,1
		1	36,6	27,5	24,7	24,6
		2	36,5	28,1	25,7	24,7
		3	36,5	28,3	26,3	24,7
		4	36,5	28,3	26,3	24,8
5	16	I	37,3	22,2	19,0	20,2
		1	36,2	24,1	19,9	20,9
		2	35,9	26,8	23,2	22,1
		3	36,0	27,3	24,1	23,0
		4	36,1	27,9	24,9	23,1
6	16	I	37,5	24,0	19,5	19,1
		1	36,0	25,8	20,8	20,9
		2	35,8	27,6	23,5	21,8
		3	35,7	28,3	24,8	22,4
		4	35,8	28,7	25,4	22,4
7	16,5	I	37,1	29,4	26,6	22,3
		1	36,8	29,5	27,2	23,1
		2	36,6	29,7	27,8	23,5
		3	36,7	29,9	28,0	23,6
		4	36,9	29,9	28,0	23,9
8	16,5	I	37,4	25,6	20,9	23,0
		1	37,1	26,6	21,4	23,6
		2	36,8	28,6	23,9	24,3
		3	36,8	29,0	25,0	24,1
		4	36,9	29,6	26,1	24,7

Tabela 7. Freqüência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressão veia cava inferior (PVCi), fluxo sanguíneo renal (FSR), *clearance* de para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}) e *clearance* de creatinina (C_{cr}). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	FC (bat.min ⁻¹)	PAM (mmHg)	PVCi (mmHg)	FSR (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	C_{PAH} (mL.min.kg ⁻¹)	C_{cr} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)
1	17	1	64	86	6	6,11	1,47	0,58
		2	90	86	6	6,68	2,82	0,57
		3	97	91	5	7,03	3,99	0,76
		4	81	91	6	4,60	4,31	0,95
2	16	1	62	66	0	11,42	2,54	0,75
		2	66	72	-2	13,46	4,09	1,07
		3	66	94	-2	9,99	3,77	1,39
		4	66	100	-2	6,50	5,40	1,97
3	16,5	1	66	87	0	12,24	2,34	0,93
		2	90	98	1	12,38	4,04	1,50
		3	86	96	0	9,87	3,46	12,47
		4	89	92	0	11,43	3,61	13,36
4	21	1	78	78	1	10,92	0,88	0,56
		2	115	110	1	9,72	1,13	0,44
		3	102	102	1	10,00	1,46	0,74
		4	99	99	1	8,11	1,52	0,61
5	21	1	115	86	1	8,40	1,35	0,67
		2	128	96	1	6,25	2,51	0,92
		3	133	98	1	5,39	2,68	0,24
		4	130	99	1	5,46	2,75	0,39
6	23	1	83	72	1	11,61	8,36	3,35
		2	111	73	1	10,55	2,94	1,82
		3	117	85	1	9,54	8,15	2,68
		4	119	80	1	11,49	4,32	2,38
7	20	1	100	84	-1	0,99	4,23	1,95
		2	94	83	-1	1,75	2,71	1,02
		3	90	79	0	1,02	2,79	1,88
		4	135	82	0	1,74	3,95	1,98
8	18	1	71	72	1	10,77	3,22	1,02
		2	98	94	0	9,66	1,94	0,69
		3	99	98	1	10,33	1,85	0,82
		4	97	90	1	7,81	1,20	0,79

Tabela 8. Resistência vascular renal (RVR), fração de filtração (FF), volume urinário (V), hematócrito (Ht), sódio plasmático (P_{Na}), potássio plasmático (P_K), osmolalidade plasmática (P_{Osm}). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	RVR (mmHg.mL ⁻¹ .min ⁻¹)	FF	V (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Ht (%)	P _{Na} (mEq.L ⁻¹)	P _K (mEq.L ⁻¹)
1	17	1	3,11	0,40	0,05	40	142	3,80
		2	1,56	0,20	0,04	41	141	3,70
		3	1,07	0,19	0,03	38	141	3,70
		4	1,03	0,22	0,01	36	142	3,60
2	16	1	1,23	0,26	0,01	37	142	3,20
		2	0,82	0,26	0,01	36	144	3,00
		3	1,12	0,32	0,01	40	144	3,60
		4	0,85	0,32	0,01	38	144	3,40
3	16,5	1	1,13	0,32	0,01	34	145	3,20
		2	0,76	0,37	0,01	34	147	3,30
		3	0,98	3,60	0,02	33	147	3,10
		4	0,86	3,70	0,02	33	147	3,20
4	21	1	3,46	0,64	0,06	43	145	3,60
		2	3,28	0,39	0,06	45	145	3,80
		3	2,51	0,51	0,06	44	147	4,00
		4	2,71	0,40	0,03	42	149	3,80
5	21	1	2,27	0,50	0,01	43	144	4,00
		2	1,36	0,37	0,03	43	143	3,90
		3	1,29	0,09	0,02	39	143	4,40
		4	1,26	0,14	0,03	39	144	4,60
6	23	1	0,42	0,43	0,04	35	144	3,70
		2	1,30	0,62	0,03	38	144	3,50
		3	0,51	0,33	0,06	39	144	3,70
		4	0,87	0,55	0,06	40	145	4,00
7	20	1	0,95	0,46	0,03	37	148	3,70
		2	1,67	0,38	0,04	34	145	3,50
		3	1,70	0,67	0,09	33	150	3,60
		4	1,19	0,50	0,06	32	146	3,60
8	18	1	0,90	0,32	0,01	38	144	3,80
		2	1,88	0,36	0,04	36	143	4,10
		3	2,09	0,44	0,08	35	143	4,30
		4	2,99	0,66	0,05	34	143	4,40

Tabela 9. Osmolalidade urinária (U_{osm}), *clearance* osmolar (C_{osm}), *clearance* de água livre (C_{H_2O}), *clearance* de sódio (C_{Na}), excreção urinária de sódio (U_{NaV}) e excreção fracionária de sódio (EF_{Na}). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	P_{osm} (mOsm.kgH ₂ O ^l)	U_{osm} (mOsm.kgH ₂ O ^l)	C_{osm} (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	C_{H_2O} (mL.min ⁻¹)	C_{Na} (mL.min.kg ⁻¹)
1	17	1	302	735,00	0,12	-0,90	0,04
		2	299	509,00	0,07	-0,36	0,03
		3	298	340,00	0,08	-0,13	0,04
		4	298	377,00	0,09	-0,25	0,03
2	16	1	294	795,00	0,02	-0,23	0,01
		2	307	495,00	0,02	-0,11	0,00
		3	295	684,00	0,03	-0,23	0,01
		4	203	717,00	0,05	-0,52	0,01
3	16,5	1	311	592,00	0,02	-0,14	0,01
		2	308	635,00	0,02	-0,21	0,00
		3	310	579,00	0,05	-0,36	0,02
		4	305	679,00	0,04	-0,38	0,01
4	21	1	308	568,00	0,10	-0,75	0,07
		2	306	404,00	0,08	-0,30	0,05
		3	302	350,00	0,06	-0,14	0,03
		4	310	569,00	0,06	-0,42	0,03
5	21	1	309	587,00	0,02	-0,13	0,00
		2	309	464,00	0,03	-0,19	0,00
		3	308	452,00	0,03	-0,16	0,00
		4	305	404,00	0,03	-0,13	0,00
6	23	1	302	581,00	0,09	-0,67	0,06
		2	302	575,00	0,05	-0,42	0,02
		3	300	471,00	0,11	-0,62	0,06
		4	298	512,00	0,11	-0,74	0,07
7	20	1	309	822,00	0,07	-0,78	0,03
		2	283	574,00	0,09	-0,72	0,05
		3	286	550,00	0,18	-1,40	0,11
		4	292	658,00	0,15	-1,36	0,09
8	18	1	318	391,00	0,01	-0,04	0,00
		2	320	376,00	0,04	-0,11	0,02
		3	314	298,00	0,08	0,07	0,06
		4	313	382,00	0,06	-0,17	0,03

Tabela 10. Clearance de potássio (C_K), excreção urinária de potássio (U_{KV}), excreção fracionária de potássio (EF_K). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	U_{NaV} ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	EF_{Na} (%)	C_K ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	U_{KV} ($\mu\text{Eq}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	EF_K (%)
1	17	1	6,07	7,35	0,94	2,81	160,78
		2	4,52	5,62	0,89	2,66	155,70
		3	5,17	4,83	0,95	2,84	124,90
		4	4,52	3,36	0,84	2,51	88,31
2	16	1	0,73	0,79	0,44	1,31	66,79
		2	0,61	0,39	0,25	0,76	23,52
		3	0,77	0,45	0,62	1,86	51,47
		4	0,80	0,32	0,51	1,53	29,79
3	16,5	1	1,02	0,93	0,30	0,88	38,98
		2	0,72	0,33	0,51	1,54	34,16
		3	3,62	0,20	0,57	1,70	4,56
		4	2,05	0,10	0,53	1,59	3,97
4	21	1	9,89	12,07	1,09	3,26	192,67
		2	7,66	11,98	0,92	2,76	208,63
		3	4,93	4,52	0,65	1,94	87,20
		4	4,00	4,42	0,82	2,45	134,25
5	21	1	0,31	0,32	0,27	0,80	39,67
		2	0,61	0,46	1,00	3,00	109,29
		3	0,30	0,86	1,05	3,14	433,77
		4	0,30	0,54	1,19	3,57	300,60
6	23	1	8,86	1,73	1,05	3,15	29,52
		2	2,74	1,05	1,19	3,58	65,58
		3	8,94	2,31	1,39	4,18	52,01
		4	9,49	2,75	1,23	3,70	51,82
7	20	1	4,89	1,70	1,23	3,69	63,13
		2	6,70	4,51	1,24	3,73	121,37
		3	17,19	6,09	1,68	5,04	89,30
		4	13,30	4,60	1,40	4,20	70,51
8	18	1	0,16	0,11	0,09	0,26	8,41
		2	2,65	2,67	0,27	0,81	38,68
		3	8,08	6,93	1,34	4,02	164,43
		4	4,09	3,60	0,77	2,32	97,24

Tabela 11. pH do sangue arterial (pHa), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), saturação da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂), pressão parcial do dióxido de carbono arterial (PaCO₂) e pressão expirada final do dióxido de carbono (P_{ET}CO₂). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	pHa	PaO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	PaCO ₂ (mmHg)	P _{ET} CO ₂ (mmHg)
1	17	1	7,34	172,10	100	32,50	34
		2	7,31	184,00	99	36,00	35
		3	7,31	191,70	99	36,40	34
		4	7,32	195,80	99	35,80	34
2	16	1	7,41	165,80	100	36,80	30
		2	7,37	175,30	100	31,80	33
		3	7,34	190,50	99	43,00	35
		4	7,35	180,80	99	41,00	34
3	16,5	1	7,35	174,80	99	36,10	33
		2	7,36	158,50	97	33,00	31
		3	7,36	163,30	97	33,30	32
		4	7,31	164,90	98	37,40	34
4	21	1	7,44	179,30	100	30,60	30
		2	7,43	167,60	100	32,90	33
		3	7,43	177,10	100	32,40	33
		4	7,42	174,00	100	32,90	32
5	21	1	7,33	96,90	98	44,50	32
		2	7,33	107,30	98	42,50	31
		3	7,32	109,80	97	40,80	32
		4	7,33	104,00	97	41,40	32
6	23	1	7,34	162,50	100	38,20	30
		2	7,32	148,80	97	39,00	32
		3	7,31	168,70	98	38,90	33
		4	7,28	166,50	97	41,30	33
7	20	1	7,50	145,60	98	33,80	30
		2	7,51	158,20	98	33,40	30
		3	7,51	163,10	99	33,20	30
		4	7,50	153,10	99	33,00	31
8	18	1	7,30	144,30	100	40,80	33
		2	7,32	145,90	100	40,30	31
		3	7,32	145,40	98	40,10	31
		4	7,27	134,90	98	55,50	31

Tabela 12. Temperatura corporal (T), temperatura da cal sodada 1 (T₁), temperatura da cal sodada 2 (T₂) e temperatura ambiente (T_A). Grupo C.

Cão	Peso (kg)	Momento	T (°C)	T ₁ (°C)	T ₂ (°C)	T _A (°C)
1	17	I		22,0	22,1	22,3
		1		25,2	22,9	22,5
		2		26,1	23,5	22,6
		3		26,3	23,9	22,6
		4		26,3	24,4	22,9
2	16	I		20,3	19,6	20,2
		1	34,3	23,9	21,6	22,5
		2	33,5	25,1	22,9	23,3
		3	33,4	25,6	23,5	23,4
		4	33,2	25,6	24,0	23,8
3	16,5	I	36,2	22,9	20,3	20,8
		1	35,8	25,1	21,6	22,8
		2	35,8	28,5	24,0	23,9
		3	36,1	29,3	25,2	23,9
		4	36,4	29,8	25,9	23,6
4	21	I	37,8	25,1	24,6	24,1
		1	36,6	27,5	24,7	24,6
		2	36,5	28,1	25,7	24,7
		3	36,5	28,3	26,3	24,7
		4	36,5	28,3	26,3	24,8
5	21	I	37,3	22,2	19,0	20,2
		1	36,2	24,1	19,9	20,9
		2	35,9	26,8	23,2	22,1
		3	36,0	27,3	24,1	23,0
		4	36,1	27,9	24,9	23,1
6	23	I	37,5	24,0	19,5	19,1
		1	36,0	25,8	20,8	20,9
		2	35,8	27,6	23,5	21,8
		3	35,7	28,3	24,8	22,4
		4	35,8	28,7	25,4	22,4
7	20	I	37,1	29,4	26,6	22,3
		1	36,8	29,5	27,2	23,1
		2	36,6	29,7	27,8	23,5
		3	36,7	29,9	28,0	23,6
		4	36,9	29,9	28,0	23,9
8	18	I	37,4	25,6	20,9	23,0
		1	37,1	26,6	21,4	23,6
		2	36,8	28,6	23,9	24,3
		3	36,8	29,0	25,0	24,1
		4	36,9	29,6	26,1	24,7