

Mariana Takaku

Efeitos da dose única de parecoxibe sobre a função, lesão celular e resposta inflamatória do rim de ratos submetidos à hemorragia aguda

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

Prof^a Titular Yara Marcondes Machado Castiglia

Orientadora

Botucatu – SP

2013

“Somos o que fazemos, mas somos, principalmente, o que fazemos para mudar o que somos.”

(Eduardo Galeano)

“Talvez eu não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, não sou o que irei ser... mas graças a Deus, não sou o que era antes.”

(Marthín Luther King)

Dedicatória

Aos meus pais, Luiz e Adélia, que, por uma vida de amor, dedicação e trabalho, sempre possibilitaram a seus filhos a oportunidade de realizar sonhos e conquistas.

Aos meus irmãos, Cíntia, Carolina e Rafael, exemplos de dignidade, bondade e caráter.

Agradecimentos Especiais

A Deus, por Sua constante presença em minha vida, por toda graça já alcançada e por me abençoar com saúde e força para novas conquistas.

À minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis.

Ao meu namorado, Gabriel, pelo amor e companheirismo em todos esses anos. Agradeço principalmente pela compreensão nos momentos de ausência, pelo incentivo nos momentos de incerteza e pelo carinho em todos esses momentos.

Agradecimentos à minha Orientadora

À minha orientadora Profa. Titular Yara Marcondes Machado Castiglía, com quem aprendi boa parte do que sei sobre pós-graduação e Anestesiologia. E mesmo sendo provável que, nestes cinco anos de trabalho conjunto, eu a tenha decepcionado em alguns momentos, quero que saiba que o que me ensinou sobre ética profissional, responsabilidade e positividade frente aos desafios, muito me ajudou a concluir este trabalho. Todo seu apoio, dedicação e sua experiência contribuíram para o meu crescimento.

Agradeço pela confiança que depositou em mim e no meu trabalho e espero, sinceramente, que possa se orgulhar dele.

Obrigada por fazer do aprendizado não um trabalho, mas um contentamento. Por fazer com que me sentisse uma pessoa de valor; por me ajudar a descobrir o que fazer de melhor e, assim, fazê-lo cada vez melhor...

Obrigada por afastar o medo das coisas que pudesse não compreender; levando-me, por fim, a compreendê-las... Por resolver o que achava complicado... Por ser pessoa digna de minha total confiança e a quem pude recorrer quando tudo se mostrava difícil...

Obrigada por fazer com que me sentisse uma pessoa melhor do que eu mesma achava...

Agradecimentos

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização desta pesquisa, sem as quais a tarefa teria sido mais difícil e, certamente, o trabalho menos completo. Gostaria de agradecer, em particular:

aos professores do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, pelos conhecimentos transmitidos e pelo apoio em todas as etapas da minha vida profissional e agora no doutorado;

aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, Joana Jacirene Costa Teixeira, Sônia Maria Martins da Silva e André Renato Passaroni pelo apoio e ajuda em todos esses anos;

à Neli Aparecida Pavan e Tatiane de Fátima Pineiz, pelo precioso auxílio durante toda minha pós-graduação;

ao pós-graduando Dr. André Carnevali e à residente de Anestesiologia Dra. Nathalie Izumi Iritsu, pela contribuição no estudo experimental;

aos técnicos do Laboratório Experimental Cristiano Correa de Oliveira e Jurandir Antonio, pela ajuda na realização experimental deste trabalho;

à Sra. Sílvia Regina de Toledo Estevam e Dr. Roberto Carlos Burini, pela contribuição nas análises laboratoriais;

à Dra. Marcela Marcondes Pinto Rodrigues, pelos laudos da análise histológica;

à Dra. Lídia Raquel de Carvalho, do Instituto de Biociências, UNESP, pela realização da análise estatística dos resultados desta pesquisa;

ao Dr. Leopoldo Muniz da Silva, pelos conselhos e orientações tão importantes durante a realização desta pesquisa;

aos meus colegas de trabalho do Serviço de Anestesiologia de Presidente Prudente (SAPP), que sempre incentivaram e apoiaram meu aperfeiçoamento profissional, e compreenderam minha ausência em vários momentos;

à FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo Auxílio à Pesquisa, Processo número 2010/18469-7.

Takaku M. Efeitos da dose única de parecoxibe sobre a função, lesão celular e resposta inflamatória do rim de ratos submetidos à hemorragia aguda. Botucatu, 2013. 101p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução: O parecoxibe, único anti-inflamatório inibidor seletivo da COX-2 disponível para uso parenteral, tem comprovada eficácia analgésica no tratamento de dor pós-operatória. No entanto, seus efeitos adversos renais não estão esclarecidos, principalmente em situações de hipoperfusão renal, como hemorragia e hipovolemia. A isquemia renal estimula a produção de mediadores inflamatórios como citocinas, responsáveis pelo início e progressão da inflamação e lesão renal. **Objetivo:** O objetivo desta pesquisa foi avaliar se o pré-tratamento com dose única de parecoxibe tem influência na função, na lesão celular e na resposta inflamatória do rim de ratos submetidos à hemorragia aguda intra-operatória. **Métodos:** Quarenta e quatro ratos Wistars adultos anestesiados com sevoflurano foram divididos, de forma aleatória, em quatro grupos (n=11 animais por grupo): grupo placebo/ sem hemorragia (Plac/SH); grupo parecoxibe/ sem hemorragia (Pcx/SH); grupo placebo/ hemorragia (Plac/H) e grupo parecoxibe/ hemorragia (Pcx/H). Receberam bolus endovenoso em dose única de parecoxibe (20mg/kg em 2 mL/kg) ou placebo (solução salina isotônica 2mL/kg) de acordo com a distribuição por grupos, e solução de para-aminohipurato de sódio (PAH) - 1 mg seguido de 1 mg/h - e de iotalamato de sódio (IOT) - 0,5 mg seguido de 0,25 mg/h, até o final do experimento. Os animais dos grupos com hemorragia sofreram sangria correspondente a 30% da volemia (em três etapas de retirada de 10% com intervalos de 10 minutos). Amostras de sangue foram colhidas para determinação do hematócrito e das concentrações de PAH, IOT e das citocinas séricas (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α) após trinta minutos da administração do bolus de parecoxibe ou placebo (momento M_i) e trinta minutos após o terceiro tempo de sangria (momento M_f). Foi realizada nefrectomia bilateral, seguida do sacrifício dos ratos. Os rins coletados foram divididos longitudinalmente em duas metades – uma para preparo histológico e a outra para obtenção do sobrenadante de proteínas renais para determinação das citocinas teciduais (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α). **Resultados e Discussão:** Houve queda

da pressão arterial média e do hematócrito nos grupos submetidos à hemorragia (Plac/H e Pcx/H) em M_f . Plac/H apresentou valores séricos de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α superiores aos demais grupos, sugerindo que o pré-tratamento com parecoxibe reduziu a resposta inflamatória nos ratos submetidos à hemorragia. Em relação às citocinas teciduais obtidas no sobrenadante renal, não houve diferença entre os grupos. Quanto ao *clearance* de PAH, em ambos os momentos, Plac/SH > Plac/H e Pcx/H, e Pcx/SH > Plac/H. Em relação ao *clearance* de IOT, Pcx/SH > Plac/H. Não houve diferença na fração de filtração entre os grupos. Em relação à resistência vascular renal, Plac/H > Plac/SH em ambos os momentos, e $M_i > M_f$ em todos os grupos. Assim, observou-se pior função renal no grupo submetido à hemorragia pré-tratado com placebo, não havendo melhora significativa nestes atributos nos ratos submetidos à hemorragia e tratados com parecoxibe. Plac/H apresentou maior porcentagem de dilatação e degeneração tubulares, não havendo diferença entre os grupos em relação ao grau de congestão e ectasia vasculares. **Conclusão:** O pré-tratamento com dose única de parecoxibe reduziu a resposta inflamatória e a lesão renal, sem, no entanto, alterar a função renal, em ratos submetidos à hemorragia aguda.

Palavras-chave: Hemorragia. Inibidores de Ciclooxigenase 2. Lesão renal aguda. Citocinas. Ratos.

Takaku M. Effects of a single dose of parecoxib on the function, cell injury and inflammatory response of kidney of rats subjected to acute hemorrhage. Botucatu, 2013. 101p. Thesis (Doctorate) – Botucatu Medical School, State University of São Paulo.

ABSTRACT

Introduction: Parecoxib, the only selective COX-2 inhibitor available for parenteral use, has proven analgesic efficacy in the treatment of postoperative pain. However, adverse renal effects are not clear, especially in situations of renal hypoperfusion, such as hemorrhage and hypovolemia. Renal ischemia stimulates the production of inflammatory mediators, such as cytokines, responsible for the onset and progression of inflammation and renal injury. **Objective:** The aim of this study was to evaluate whether pretreatment with a single dose of parecoxib affects the function, cell injury and inflammatory response of the kidney of rats subjected to acute intraoperative hemorrhage. **Methods:** Forty-four adult Wistar rats anesthetized with sevoflurane were randomized into four groups (n = 11 animals per group): placebo/ without hemorrhage (Plac/NH); parecoxib/ without hemorrhage (Pcx/NH); placebo/ hemorrhage (Plac/H), and parecoxib/ hemorrhage (Pcx/H). They all received a single dose of intravenous parecoxib (20mg.kg^{-1} at 2 mL.kg^{-1}) or placebo (isotonic saline 2mL.kg^{-1}) according to group distribution. They also received solution of sodium para-aminohippurate (PAH) - 1 mg followed by 1 mg.h^{-1} , and iothalamate sodium (IOT) - 0.5 mg followed by 0.25 mg.h^{-1} , until the end of the experiment. Animals in groups with hemorrhage suffered bleeding corresponding to 30% of volemia (three-stage withdrawal of 10% with a 10 minute interval). Blood samples were collected to measure hematocrit and concentrations of PAH, IOT and serum cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α) thirty minutes after administration of bolus of parecoxib or placebo (M_i) and thirty minutes after the third time of bleeding (M_f). Bilateral nephrectomy was then performed, followed by sacrifice of the rats. Kidneys were longitudinally divided into two halves - one for histological analysis and the other to obtain the renal supernatant of proteins for determination of tissue cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α). **Results and Discussion:** There was a decrease in mean arterial pressure and hematocrit in groups subjected to hemorrhage (Plac/H and Pcx/H) in M_f . Plac/H showed serum levels of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α higher than the other groups, suggesting

that pretreatment with parecoxib reduced the inflammatory response in rats subjected to hemorrhage. Regarding tissue cytokines obtained in renal supernatant, there was no difference between groups. In both moments, Plac/NH > Plac/H and Pcx/H, and Pcx/NH > Plac/H with respect to PAH *clearance*. In relation to IOT *clearance*, Pcx/NH > Plac/H. There was no difference in filtration fraction between groups. Regarding renal vascular resistance, Plac/H > Plac/NH in both moments, and $M_i > M_f$ in all groups. Thus, there was worse renal function in the group undergoing hemorrhage pretreated with placebo, with no significant improvement in these attributes in rats subjected to hemorrhage and treated with parecoxib. Plac/H showed higher percentage of tubular dilatation and degeneration, with no difference between groups in the degree of vascular congestion and ectasia. **Conclusion:** Pretreatment with a single dose of parecoxib reduced the inflammatory response and renal injury without altering renal function in rats undergoing acute hemorrhage.

Keywords: Hemorrhage. Parecoxib. Acute Kidney Injury. Cytokines. Rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Temperatura retal média (°C) segundo momentos e grupos.....	31
Figura 2	Médias da pressão arterial média (PAM), em mmHg, segundo momentos e grupos.....	32
Figura 3	Médias do hematócrito (em %) segundo momentos e grupos.....	33
Figura 4	Médias referentes a IL-1 α (pg/mL) segundo momentos e grupos.....	34
Figura 5	Médias referentes a IL-1 β (pg/mL) segundo momentos e grupos.....	35
Figura 6	Médias referentes à IL-6 (pg/mL) segundo momentos e grupos.....	36
Figura 7	Médias referentes à IL-10 (pg/mL) segundo momentos e grupos.....	37
Figura 8	Médias referentes ao TNF- α (pg/mL) segundo momentos e grupos.....	38
Figura 9	Médias referentes à IL-1 α (pg/mg) segundo rins e grupos.....	39
Figura 10	Médias referentes à IL-1 β (pg/mg) segundo rins e grupos.....	40
Figura 11	Médias referentes à IL-6 (pg/mg) segundo rins e grupos.....	41
Figura 12	Médias referentes à IL-10 (pg/mg) segundo rins e grupos.....	42
Figura 13	Médias referentes ao TNF- α (pg/mg) segundo rins e grupos.....	43
Figura 14	Médias referentes ao C _{PAH} (mL/min/kg) segundo momentos e grupos..	44
Figura 15	Médias referentes à C _{LOT} (mL/min/kg) segundo momentos e grupos....	45
Figura 16	Médias referentes à fração de filtração segundo momentos e grupos....	46
Figura 17	Médias referentes ao FSR (mL/min/kg) segundo momentos e grupos....	47
Figura 18	Médias referentes à RVR (mmHg/mL/min) segundo momentos e grupos.....	48
Figura 19	Ectasia vascular: dilatação dos vasos sanguíneos.....	53
Figura 20	Congestão vascular moderada, HE (20x).....	53
Figura 21	Degeneração tubular: Presença de citoplasma granular.....	54
Figura 22	Dilatação tubular discreta, HE (10X).....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Médias e desvios padrão referentes ao peso (em grama) segundo os grupos de estudo.....	30
Tabela 2	Médias e desvios padrão referentes à temperatura retal (em °C) segundo momentos e grupos de estudo.....	31
Tabela 3	Médias e desvios padrão referentes à pressão arterial média (mmHg) segundo momentos e grupos de estudo.....	32
Tabela 4	Médias e desvios padrão referentes ao hematócrito (%) segundo momentos e grupos de estudo.....	33
Tabela 5	Médias e desvios padrão referentes à IL-1α (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo.....	34
Tabela 6	Médias e desvios padrão referentes à IL-1β (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo.....	35
Tabela 7	Médias e desvios padrão referentes à IL-6 (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo.....	36
Tabela 8	Médias e desvios padrão referentes à IL-10 (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo.....	37
Tabela 9	Médias e desvios padrão referentes ao TNF-α (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo.....	38
Tabela 10	Médias e desvios padrão referentes à IL-1α (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo.....	39
Tabela 11	Médias e desvios padrão referentes à IL-1β (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo.....	40
Tabela 12	Médias e desvios padrão referentes à IL-6 (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo.....	41
Tabela 13	Médias e desvios padrão referentes à IL-10 (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo.....	42
Tabela 14	Médias e desvios padrão referentes ao TNF-α (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo.....	43
Tabela 15	Médias e desvios padrão referentes ao clearance de para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}) (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo.....	44
Tabela 16	Médias e desvios padrão referentes ao clearance de iotalamato de sódio (C_{IoT}) (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo.....	45
Tabela 17	Médias e desvios padrão referentes à fração de filtração segundo momentos e grupos de estudo.....	46
Tabela 18	Médias e desvios padrão referentes ao fluxo sanguíneo renal (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo.....	47
Tabela 19	Médias e desvios padrão referentes à resistência vascular renal (mmHg/mL/min) segundo momentos e grupos de estudo.....	48
Tabela 20	Distribuição de frequências dos rins direitos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo congestão vascular	49
Tabela 21	Distribuição de frequências dos rins esquerdos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo congestão vascular	49
Tabela 22	Distribuição de frequências dos rins direitos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo ectasia vascular	50

Tabela 23	Distribuição de frequências dos rins esquerdos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo ectasia vascular	50
Tabela 24	Distribuição de frequências dos rins direitos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo dilatação tubular	51
Tabela 25	Distribuição de frequências dos rins esquerdos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo dilatação tubular	51
Tabela 26	Distribuição de frequências dos rins direitos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo degeneração tubular	52
Tabela 27	Distribuição de frequências dos rins esquerdos dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo degeneração tubular	52
Tabela 28	Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Plac/SH.....	70
Tabela 29	Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Pcx/SH.....	71
Tabela 30	Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Plac/H.....	72
Tabela 31	Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Pcx/H.....	73
Tabela 32	Resultados dos escores das alterações histológicas encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Plac/SH.....	74
Tabela 33	Resultados dos escores das alterações histológicas encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Pcx/SH.....	75
Tabela 34	Resultados dos escores das alterações histológicas encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Plac/H.....	76
Tabela 35	Resultados dos escores das alterações histológicas encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Pcx/H.....	77
Tabela 36	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Plac/SH.....	78
Tabela 37	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Pcx/SH.....	79
Tabela 38	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Plac/H.....	80
Tabela 39	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Pcx/H.....	81
Tabela 40	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no soro dos ratos do grupo Plac/SH nos momentos M_i e M_f	82
Tabela 41	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no soro dos ratos do grupo Pcx/SH nos momentos M_i e M_f	83

Tabela 42	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no soro dos ratos do grupo Plac/H nos momentos M _i e M _f	84
Tabela 43	Resultados das citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no soro dos ratos do grupo Pcx/H nos momentos M _i e M _f	85
Tabela 44	Resultados de CIOT (<i>clearances</i> de iotalamato de sódio) e CPAH (<i>clearances</i> de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M _i e M _f	86
Tabela 45	Resultados de CIOT (<i>clearances</i> de iotalamato de sódio) e CPAH (<i>clearances</i> de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M _i e M _f	87
Tabela 46	Resultados de CIOT (<i>clearances</i> de iotalamato de sódio) e CPAH (<i>clearances</i> de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M _i e M _f	88
Tabela 47	Resultados de CIOT (<i>clearances</i> de iotalamato de sódio) e CPAH (<i>clearances</i> de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M _i e M _f	89
Tabela 48	Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M _i e M _f	90
Tabela 49	Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M _i e M _f	91
Tabela 50	Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M _i e M _f	92
Tabela 51	Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M _i e M _f	93
Tabela 52	Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M _i e M _f	94
Tabela 53	Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M _i e M _f	95
Tabela 54	Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M _i e M _f	96
Tabela 55	Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M _i e M _f	97
Tabela 56	Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M _i e M _f	98
Tabela 57	Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M _i e M _f	99
Tabela 58	Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M _i e M _f	100
Tabela 59	Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M _i e M _f	101

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
Justificativa.....	20
2 OBJETIVO.....	22
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1 Determinação das citocinas séricas.....	26
3.2 Determinação das citocinas do sobrenadante renal.....	26
3.3 Análise histológica dos rins.....	27
3.4 Análise estatística.....	27
3.5 Tamanho amostral.....	28
3.6 Atributos estudados.....	28
3.7 Momentos estudados.....	28
4 RESULTADOS.....	30
5 DISCUSSÃO.....	55
Considerações finais.....	62
6 CONCLUSÃO.....	64
7 REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICE.....	70

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são analgésicos eficazes no tratamento de dor aguda. Reduzem a dor pós-operatória e o consumo de opióides, contribuindo para recuperação precoce após cirurgia [1-3].

Os AINEs inibem de forma reversível a ciclooxigenase (COX), enzima envolvida na síntese de prostaglandinas (PGs) e tromboxane A₂ (TXA₂) que, entre outras funções, têm papel na inflamação e nocicepção [4]. Entretanto, a inibição da isoforma COX-1 pelos AINEs não-seletivos provoca efeitos adversos gástricos (ulceração e sangramento), renais (diminuição da perfusão renal e do ritmo de filtração glomerular, edema, hipertensão e nefrite intersticial) e de hemostasia (interferência na agregação plaquetária) [3, 5]. A isoforma COX-2 relaciona-se com inflamação, dor e febre [6]. Dessa forma, os novos AINEs com capacidade de inibir seletivamente a COX-2 foram desenvolvidos para reduzir os efeitos indesejáveis gástricos, renais e plaquetários, com eficácia semelhante à dos AINEs convencionais [4]. Entretanto, devido a evidências de que aumentariam os riscos de eventos trombóticos cardiovasculares em longo prazo [5, 7], alguns desses medicamentos, como o rofecoxibe, foram retirados do mercado [8].

Embora se reconheça o potencial nefrotóxico tanto dos AINEs não-seletivos quanto dos AINEs inibidores seletivos da COX-2, os efeitos adversos renais destes últimos não estão esclarecidos [8]. Em rins de mamíferos adultos, a enzima COX-2 expressa-se de modo importante na mácula densa, na região cortical da alça ascendente fina e nas células intersticiais medulares [6, 8-10]. Ocorre aumento da expressão da COX-2 em situações de isquemia renal, desidratação, aumento de arginina-vasopressina e aumento da osmolaridade intersticial, o que sugere que os prostanóides derivados da COX-2 desempenham funções importantes na fisiologia renal, como na manutenção do fluxo sanguíneo renal (FSR) e ritmo de filtração glomerular (RFG), perfusão medular renal, excreção tubular de sódio e água, liberação de renina e regulação da pressão arterial sistêmica [5, 10, 11].

Embora o FSR corresponda a 25% do débito cardíaco, somente pequena fração deste fluxo sanguíneo atinge a medula renal, sendo a maior parte direcionada para o

córtex. A pressão parcial de oxigênio medular é da ordem de 10 a 20 mmHg, contrastando com cerca de 50 mmHg da pressão parcial de oxigênio no córtex renal [12]. Dessa forma, reduções no FSR ou na oferta de oxigênio, mesmo que discretas, podem causar disfunção e até necrose tubular por hipóxia medular. O aumento do sódio urinário, decorrente de lesão tubular, ativa o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, que consiste em vasoconstrição das arteríolas glomerulares e consequente redução do RFG, diminuindo a formação de urina e o gasto energético com a reabsorção tubular [12, 13]. Estudo recente verificou que a enzima COX-2, expressa na mácula densa renal, regula este *feedback* tubuloglomerular, possivelmente pela produção de TXA2 [14] e de prostaglandina E2 (PGE2) [15, 16]. Durante hipoperfusão renal ocorre aumento da expressão da enzima COX-2, que suprime o óxido nítrico (NO) e aumenta os efeitos do TXA2 e da PGE2, além de ativar os efeitos vasoconstritores da angiotensina-II, catecolaminas e vasopressina, no rim. A interação destes autacóides vasoativos parece ser importante na regulação do *feedback* tubuloglomerular e no RFG [14, 16].

Alguns estudos indicam que os inibidores seletivos da COX-2 determinam retenção de sódio, edema, elevações na pressão arterial, desequilíbrio eletrolítico, inibição da produção e secreção de renina e diminuição do RFG, induzindo isquemia renal [8, 9, 17]. No entanto, segundo metanálise [5], o único inibidor seletivo da COX-2 associado com maior risco renal (disfunção renal, hipertensão e edema) foi o rofecoxibe.

Alguns autores cogitam a hipótese de que os inibidores seletivos da COX-2 podem contribuir para o declínio do FSR e do RFG, principalmente em situações de hipoperfusão renal [18, 19]. Assim, a utilização destes inibidores de COX-2, da mesma forma como a dos AINEs não-seletivos, pode prejudicar a perfusão renal agravada por situações de hemorragia intraoperatória, e sua administração deve ser cautelosa, principalmente em pacientes idosos ou sob condições de estresse [17, 20, 21].

Entretanto, estudos recentes não evidenciaram alterações hemodinâmicas renais após a administração de inibidores seletivos da COX-2 [22, 23]. Existem ainda muitas controvérsias quanto aos efeitos deletérios dos inibidores da COX-2 sobre a função renal. Ao contrário do que se esperava, estes fármacos parece que conferem proteção renal em diversos casos [24, 25].

Modelos experimentais em animais foram desenvolvidos para avaliar os efeitos dos AINEs sobre a função renal. Norregaard e cols. [10] observaram aumento da expressão da COX-2 na medula renal de ratos submetidos à obstrução ureteral aguda bilateral e verificaram efeitos benéficos do inibidor seletivo da COX-2 parecoxibe na prevenção das alterações do transporte de sódio e água após a obstrução. Hocherl e cols. [26] verificaram que o pré-tratamento com parecoxibe melhorou o *clearance* de creatinina em ratos submetidos a modelo experimental de sepse grave, com infusão de endotoxinas, e preveniu reduções do *clearance* de para-aminohipurato após agressão renal tanto por endotoxemia quanto por isquemia-reperfusão. Feitoza e cols. [27] observaram melhora da função renal e redução de necrose tubular após agressão por isquemia-reperfusão em camundongos tratados com o inibidor seletivo de COX-2 rofecoxibe. Ao contrário, Patel e cols. [28] observaram que o parecoxibe aumentou a disfunção e lesão renais em ratos submetidos à agressão renal de isquemia-reperfusão, por inibir os metabólitos derivados da COX-2.

Atualmente, acredita-se que a inflamação desempenha papel primordial na fisiopatologia das lesões renais agudas isquêmicas [13, 29]. A isquemia renal promove lesão de células endoteliais e tubulares, liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, e infiltração leucocitária para o tecido renal [13]. Diversas citocinas são liberadas pelos leucócitos, células tubulares, monócitos e macrófagos e contribuem para o início e a progressão da inflamação após diferentes mecanismos causadores de agressão renal. As citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α atuam na lesão renal aguda isquêmica, enquanto a IL-10 e o hormônio estimulante de α -melanócito (α -MSH) são citocinas endógenas anti-inflamatórias, que inibem as vias de inflamação e citotoxicidade, sendo protetoras nas lesões renais isquêmicas [13, 29-32].

O choque hemorrágico aumenta a produção e liberação de TNF- α na corrente sanguínea [33]. A IL-6 é produzida não somente por linfócitos, monócitos/macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, mas também por células mesangiais tubulares. Regula a expressão de moléculas de adesão e outras citocinas como IL-1 β e TNF- α . Sua produção aumenta o grau de lesão renal, disfunção e inflamação em situações de isquemia-reperfusão renal [34]. O TNF- α reduz o FSR e o RFG, estimula a síntese de outros mediadores pró-inflamatórios e aumenta a permeabilidade, o depósito de fibrina e a infiltração celular nos glomérulos [35].

No tratamento da dor pós-operatória é preferível o uso dos analgésicos por via parenteral, particularmente nos casos de maior risco de náusea e vômitos. O parecoxibe é o primeiro e único AINE inibidor seletivo da COX-2 disponível para uso parenteral [36]. Seu metabólito ativo – o valdecoxibe – associa-se a efeitos adversos graves, como anafilaxia, angioedema e necrólise epidérmica tóxica em pacientes com hipersensibilidade às sulfas, sendo o parecoxibe contraindicado nestes casos [4].

O parecoxibe mostrou-se um analgésico eficaz para o tratamento de dor pós-operatória, com baixa incidência de efeitos adversos, quando utilizado em dose única ou em curto prazo [4, 37-39]. Em um grande estudo duplo-cego, aleatorizado, placebo-controlado [7], observou-se aumento da incidência de eventos trombóticos cardiovasculares nos grupos de pacientes que utilizaram parecoxibe/valdecoxibe durante dez dias após cirurgias de revascularização do miocárdio, não sendo recomendado, portanto, o uso de inibidores seletivos da COX-2 após este tipo de procedimento. Estudos subsequentes avaliaram pacientes submetidos a cirurgias não-cardíacas e não se observou risco aumentado de eventos cardiovasculares e gástricos, infecções, disfunção renal ou alteração na cicatrização após o uso de parecoxibe, comparado com o de placebo [3, 40]. Além disso, pacientes que receberam parecoxibe obtiveram melhor controle analgésico e melhor recuperação – com menor consumo de opióides e menores efeitos colaterais associados aos opióides – quando comparados com pacientes que receberam placebo, mostrando sua eficácia e segurança na analgesia pós-operatória de cirurgias não-cardíacas [2, 38, 39]. Estudos mostram ainda melhor efeito analgésico do parecoxibe quando este é administrado previamente ou durante o período peri-operatório comparado à sua administração somente no pós-operatório [37, 41]. Devido a controvérsias existentes em relação a seus efeitos sobre a função renal, não se sabe se o parecoxibe seria boa opção de analgesia em situações de risco renal, como hemorragia intra-operatória.

Justificativa

Os efeitos renais decorrentes de hemorragia intraoperatória e suas consequências, como hipotensão arterial, aumento da atividade simpática e do sistema renina-angiotensina, são bem conhecidos. É importante que o anestesiologista reconheça os preditores e fatores de risco de lesão renal para que se possa preveni-la.

Diante disso, torna-se interessante pesquisar os efeitos sobre a função renal exercidos por medicações comumente utilizadas no período perioperatório em situações de sangramento cirúrgico inadvertido. Os AINEs são rotineiramente utilizados para prover analgesia pós-operatória em pacientes de cirurgias não-cardíacas. Embora se conheça a eficácia analgésica do parecoxibe, seus efeitos sobre a função renal devem ser avaliados após situações adversas, como hemorragia e hipovolemia, bem como sua segurança nestes casos.

2 OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar se o pré-tratamento com dose única de parecoxibe tem influência na função, na lesão celular e na resposta inflamatória do rim de rato submetido à hemorragia aguda intraoperatória.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização desta pesquisa, foi obtida a autorização da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

Este estudo foi desenvolvido com ratos Wistars machos adultos (40 a 50 semanas de idade), com pesos superiores a 250g, fornecidos pelo Biotério Central do Campus de Botucatu. Após terem sido anestesiados em câmpula apropriada, com sevoflurano 4%, os animais foram divididos, de forma aleatória, em quatro grupos:

- # grupo placebo/ sem hemorragia (Plac/SH): ratos mantidos normovolêmicos, que receberam salina isotônica 0,9% por via intravenosa (IV) (2 mL/kg) após anestesia (n = 11);
- # grupo parecoxibe/ sem hemorragia (Pcx/SH): ratos mantidos normovolêmicos, que receberam parecoxibe (20mg/kg em 2 mL/kg IV) após anestesia (n = 11);
- # grupo placebo/ hemorragia (Plac/H): ratos submetidos à hemorragia de 30% da volemia, que receberam salina isotônica 0,9% (2 mL/kg IV) após anestesia e 30 minutos antes da hemorragia (n = 11);
- # grupo parecoxibe/ hemorragia (Pcx/H): ratos submetidos à hemorragia de 30% da volemia, que receberam parecoxibe (20mg/kg em 2 mL/kg IV) após anestesia e 30 minutos antes da hemorragia (n = 11).

A distribuição dos animais por grupos foi realizada por sorteio no início do experimento, através de um programa de computador, que ordenou aleatoriamente uma sequência de experimentação a ser seguida. Essa sequência obtida foi independente do pesquisador.

Durante o experimento não houve nenhum caso de óbito nem situações em que houvesse a necessidade de excluir algum animal do estudo. Assim, foram necessários apenas os quarenta e quatro ratos estipulados para compor os grupos.

Estando o animal adormecido e em plano anestésico, o mesmo foi colocado em uma plataforma e a anestesia foi mantida com sevoflurano (Vaporizador Ohmeda, EEUU), em concentração necessária para manipulação cirúrgica, sob FIO₂ de 0,3, em ventilação espontânea com máscara. Após a instalação da anestesia, os animais foram colocados sobre e cobertos com bolsa térmica pré-aquecida, com o objetivo de manter a temperatura corporal entre 37 e 38,5°C. Em todos os animais foi:

- 1) utilizado termômetro digital, acoplado em monitor multiparamétrico, para leitura contínua da temperatura retal;
- 2) dissecada a veia jugular interna direita para que se introduzisse venocath número 24 G. Por esta via foi iniciada a administração de solução de Ringer lactato na velocidade de 5 mL/kg/h em todos os ratos [42, 43] e realizada imediatamente a administração de bolus em dose única de parecoxibe (20mg/kg em 2 mL/kg IV) ou placebo (solução salina isotônica 2mL/kg IV) de acordo com a distribuição por grupos. Após o sorteio, a solução foi preparada por um técnico que não conhecia o estudo e envolta por papel opaco. Dessa forma, o pesquisador não teve conhecimento do conteúdo da solução, não podendo identificar a que grupo pertencia cada rato. A dose escolhida de parecoxibe baseou-se em estudos prévios que utilizaram este fármaco em modelos de isquemia-reperfusão em ratos [28, 44].
- 3) dissecada a artéria carótida esquerda, a qual foi cateterizada com venocath número 24 G para leitura da pressão arterial média (PAM); para tanto, o venocath foi conectado ao aparelho Datex Engstron (Finlândia) que fornece a leitura contínua da PAM e da frequência cardíaca dos animais.

Como é difícil a obtenção de urina dos ratos após os episódios de hemorragia, para avaliação da função renal houve necessidade de utilização de método relatado por Rönnhedh e cols. [45], por meio do qual se podem estimar *clearances* renais. Foram administradas, por via IV, doses *primes* de para-aminohipurato de sódio (PAH) e de iotalamato de sódio (IOT), seguidas de infusão contínua destes agentes, sendo que depois de 30 minutos o equilíbrio já devia ter sido alcançado e, então, puderam ser colhidas amostras sanguíneas para que fossem lidas as concentrações desses agentes, por meio da *high performance liquid chromatography* (HPLC) (Shimatsu, Japão).

Desse modo, todos os grupos receberam dose *prime* de solução de 1 mg de PAH e 0,5 mg de IOT em 0,5 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, após a instalação da anestesia e a cateterização da veia jugular. Os ratos foram mantidos com infusão contínua de solução de PAH, 1 mg/h, e de IOT, 0,25 mg/h, em solução de cloreto de sódio 0,9% à velocidade de 0,7 mL/h, pela bomba de infusão Anne® (Abbott, EEUU), até o final do experimento.

Em todos os grupos, após 30 minutos da administração dos *primes* de PAH e IOT e da administração do bolus de parecoxibe ou placebo (nos grupos correspondentes), foi colhida amostra de sangue (em volume correspondente a 10% da volemia) e separado para leitura do hematócrito e das concentrações de PAH, IOT e das citocinas séricas (momento inicial M_i). Os animais dos grupos com hemorragia sofreram sangria correspondente a 30% da volemia, pela artéria carótida, realizada em três momentos com intervalo de 10 minutos entre eles e iniciada no momento M_i . Em cada momento foram retirados 10% da volemia, que foi calculada como sendo igual a 6% dos pesos corpóreos dos ratos [42, 46, 47]. Em cada tempo de sangria foram observadas: PAM, temperatura retal e frequência cardíaca.

Trinta minutos após o 3º tempo de sangria, foi coletada amostra sanguínea para determinação do hematócrito e das concentrações de PAH, IOT e citocinas séricas (momento final M_f). As amostras de sangue para análises posteriores de citocinas séricas foram centrifugadas por 10 minutos a 1200 g a 4°C. Os soros foram congelados e estocados a -70°C. Após obtenção dos resultados das leituras das concentrações sanguíneas de PAH e IOT, em mg/mL, por HPLC, os *clearances* de iotalamato (C_{IOT}) e para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}) foram calculados de acordo com o princípio de Fick [45]:

$C \text{ (mL/min)} = \text{valor constante de infusão (mg/min)} / \text{concentração arterial média (mg/mL)}$

O C_{PAH} (mL/min) foi utilizado para estimar o fluxo plasmático efetivo renal e o C_{IOT} (mL/min), para estimar o RFG. A fração de filtração (FF) foi obtida com a razão C_{IOT} / C_{PAH} . O FSR (mL/min) foi obtido com a seguinte fórmula: $FSR = C_{PAH} / 1 - \text{hematócrito (em número puro)}$. A resistência vascular renal (RVR) (mmHg/min/mL) foi obtida com a seguinte fórmula: $RVR = PAM / FSR$.

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

Trinta minutos após a realização da terceira e última sangria e após terem sido colhidas amostras de sangue para dosagens laboratoriais, foi realizada laparotomia para nefrectomia bilateral. Imediatamente após, os ratos, ainda anestesiados, foram sacrificados com injeção IV de pentobarbital sódico, em dose necessária para que a PAM caísse até zero e houvesse cessação da atividade cardíaca.

3.1 Determinação das citocinas séricas

As concentrações de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α foram determinadas na amostra de soro utilizando-se kits para teste ELISA (R&D Systems - Minneapolis, MN, USA e BD Sciences - San Diego, CA, USA) de acordo com as especificações do fabricante. O resultado foi expresso em picograma por mililitro de soro.

3.2 Determinação das citocinas no sobrenadante renal

Após a laparotomia, ambos os rins coletados de cada animal foram imediatamente divididos, longitudinalmente, em duas metades. Uma metade de cada rim (direito e esquerdo) foi separada para preparo histológico. As outras metades restantes (uma de cada rim) foram maceradas e homogeneizadas com 4 mL de PBS (sterile phosphate buffer, pH = 7,4; Gibco, Invitrogen). As amostras obtidas foram centrifugadas por 15 minutos a 3000 g a 4°C, obtendo-se os sobrenadantes de proteínas renais, que foram congelados e estocados a -70°C para determinação posterior das citocinas.

As dosagens de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α foram determinadas no sobrenadante renal, utilizando-se kits para teste ELISA (R&D Systems - Minneapolis, MN, USA e BD Sciences - San Diego, CA, USA) de acordo com as especificações do fabricante. O resultado foi expresso em picograma por miligrama de proteínas.

3.3 Análise histológica dos rins

As metades dos rins direitos e esquerdos separadas para análise histológica foram colocadas em solução de Duboscq-Brasil, durante 24 horas, sendo, a seguir, armazenadas em álcool 70% para posterior estudo histológico. A solução de Duboscq-Brasil foi utilizada com o intuito de preservar e fixar as estruturas renais para aumentar a fidedignidade da análise histológica. É preparada na seguinte proporção: 6 mL de formol 40%, 12 mL de álcool absoluto, 1,5 mL de ácido acético e 8 mL de ácido pícrico em solução saturada.

Após o preparo das lâminas dos rins dos animais, realizado pela fixação em parafina e coloração com hematoxilina-eosina, as mesmas foram avaliadas quanto à presença de dilatação e congestão vasculares, dilatação, degeneração e necrose tubulares. Foram aplicados escores correspondentes ao grau de importância de cada uma das possíveis lesões, sendo atribuído valor zero à ausência de tais lesões, valor 1 para lesões leves, 2 para lesões moderadas e 3 para lesões intensas. O patologista que observou as lesões não teve conhecimento a qual grupo os rins pertenciam.

3.4 Análise Estatística

Para os resultados dos pesos dos animais, foi utilizado o teste t de Student. Para os resultados da PAM, da temperatura retal, do hematócrito e das citocinas, foi utilizada a análise de perfil para estudo do efeito dos grupos, dos momentos e da interação momentos x grupos.

Para os resultados dos *clearances* de PAH e IOT, da FF, do FSR e da RVR foi utilizada a análise de perfil, seguida do teste de Tukey para comparação das médias gerais de grupo.

Para os resultados da análise histológica dos rins, foi utilizado o teste do qui-quadrado.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

3.5 Tamanho amostral

O tamanho amostral foi determinado baseando-se em valores médios e de desvios padrão referentes à variável RFG, observados na literatura, considerando-se uma diferença média entre as médias de 0,017 mL/min e desvio padrão de 0,012, poder do teste de 90% e nível de 5% de significância, ficando determinado em 11 animais por grupo [28].

3.6 Atributos estudados

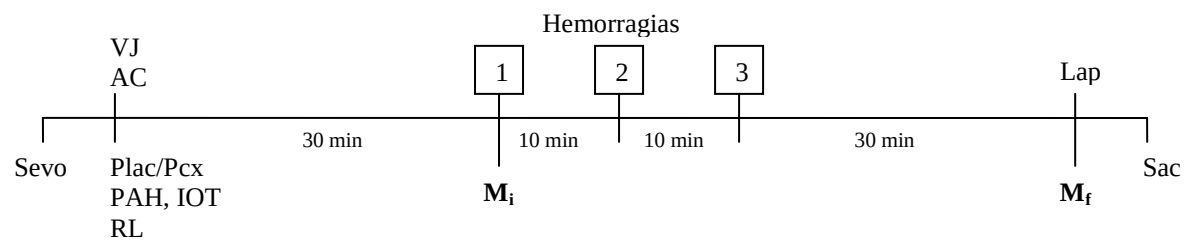
- Peso (para avaliar homogeneidade dos grupos)
- pressão arterial média
- temperatura retal
- hematócrito
- exame histológico dos rins direitos e esquerdos
- citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, e TNF- α no soro
- citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α no sobrenadante do tecido renal
- *clearance* de para-aminohipurato de sódio
- *clearance* de iotalamato de sódio
- fração de filtração
- fluxo sanguíneo renal
- resistência vascular renal

3.7 Momentos estudados

À exceção do peso, do exame histológico e das citocinas do sobrenadante renal, o restante dos atributos foi estudado nos momentos M_i e M_f .

M_i – momento utilizado como controle e obtido 30 minutos após a administração da solução placebo ou de parecoxibe e da dose *prime* de IOT e PAH, correspondendo ao tempo em que ocorreu a 1ª sangria;

M_f – momento final obtido 30 minutos após a 3ª sangria, quando foi realizada a nefrectomia bilateral, seguido do sacrifício dos ratos.



Sevo = anestesia com sevoflurano;
VJ = cateterização da veia jugular interna;
AC = cateterização da artéria carótida;
Plac/Pcx = bolus de placebo ou parecoxibe;
PAH, IOT = *prime* de PAH e IOT, seguido de infusão contínua;
RL = solução de Ringer lactato 5mL/kg/h;
Lap = laparotomia e nefrectomia bilateral.
Sac = sacrifício

4 RESULTADOS

Os dados apresentados na tabela 1 representam a média e desvio padrão referentes ao peso dos animais, de acordo com os grupos. Não houve diferença significativa em relação ao peso dos ratos segundo grupos ($p=0,47$), sendo, portanto, os animais de todos os grupos homogêneos quanto ao peso.

Tabela 1 - Médias e desvios padrão referentes ao **peso** (em grama) segundo os grupos de estudo

Grupo	Média	DP
Plac/SH	426,4	72,0
Pcx/SH	402,7	62,3
Plac/H	447,3	79,1
Pcx/H	422,7	41,3

$p = 0,47$

Em relação à temperatura retal observou-se que não houve diferença na média entre os grupos ($p=0,1$), nem alteração da temperatura retal entre os dois momentos estudados ($p=0,21$), mantendo-se estáveis durante o experimento em todos os grupos e momentos. Não houve interação momento x grupo ($p=0,37$) (Tabela 2, Figura 1).

Tabela 2- Médias e desvios padrão referentes à **temperatura retal** (em °C) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M _i	M _f	
Plac/SH	37,9 ± 0,4	37,8 ± 0,4	37,8 ± 0,4
Pcx/SH	37,7 ± 0,4	37,6 ± 0,4	37,6 ± 0,4
Plac/H	37,9 ± 0,8	37,8 ± 0,4	37,8 ± 0,6
Pcx/H	37,4 ± 0,5	37,5 ± 0,5	37,4 ± 0,4
Média geral de momento	37,7 ± 0,5	37,7 ± 0,4	

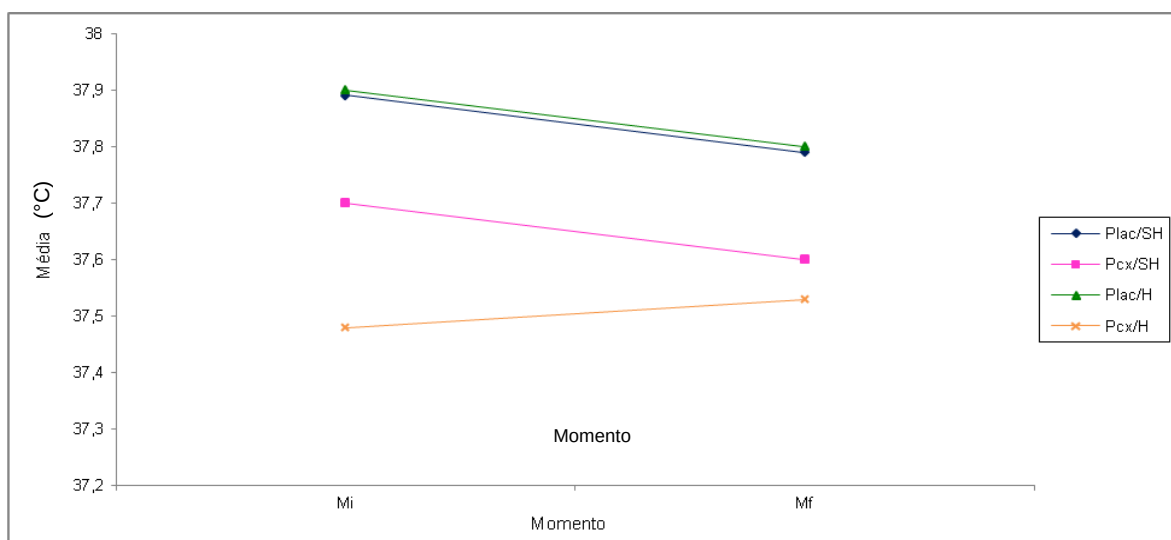


Figura 1 - Temperatura retal média (°C) segundo momentos e grupos

A PAM dos grupos submetidos à hemorragia (Plac/H e Pcx/H) diminuiu significativamente no momento M_f , em relação ao momento M_i ($p=0,003$ em ambos os grupos), apresentando, no momento M_f , valores menores do que os dos grupos não submetidos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH) ($p<0,001$). Não houve diferença da PAM entre os grupos no momento M_i ($p=0,27$). Os grupos não expostos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH) não apresentaram diferença da PAM entre os diferentes momentos ($p=0,96$ em Plac/SH e $p=0,82$ em Pcx/SH) (Tabela 3, Figura 2).

Tabela 3 - Médias e desvios padrão referentes à **pressão arterial média** (mmHg) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M_i	M_f	
Plac/SH	$79,4 \pm 21,2$	$77,8 \pm 12,3^*$	$78,6 \pm 16,9$
Pcx/SH	$84,5 \pm 13,1$	$84,2 \pm 9,1^*$	$84,3 \pm 11,0$
Plac/H	$95,3 \pm 21,5^{\#}$	$47,2 \pm 21,9$	$71,2 \pm 32,5$
Pcx/H	$84,7 \pm 19,8^{\#}$	$50,1 \pm 8,8$	$67,4 \pm 23,2$
Média geral de momento	$86,0 \pm 19,4$	$64,8 \pm 21,4$	

(* Plac/SH e Pcx/SH > Plac/H e Pcx/H em M_f , $p<0,001$;

$^{\#} M_i > M_f$, $p = 0,003$)

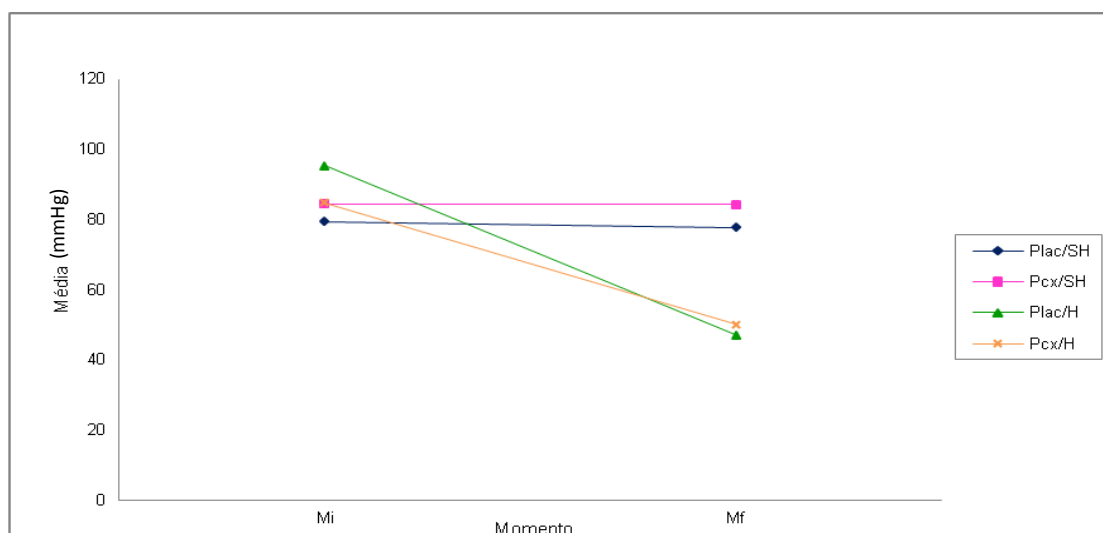


Figura 2 – Médias da pressão arterial média (PAM), em mmHg, segundo momentos e grupos.

O hematócrito dos grupos submetidos à hemorragia (Plac/H e Pcx/H) diminuiu significativamente no momento M_f , em relação ao momento M_i ($p < 0,0001$), apresentando, no momento M_f , valores menores do que os dos grupos não submetidos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH) ($p < 0,0001$). Os grupos não expostos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH) tiveram comportamentos semelhantes, apresentando discreta queda no hematócrito no momento M_f em relação ao momento M_i , sem valor significativo. Houve efeito da interação momento x grupo ($p < 0,0001$) (Tabela 4, Figura 3).

Tabela 4 - Médias e desvios padrão referentes ao **hematócrito** (%) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M_i	M_f	
Plac/SH	$42,6 \pm 2,4$	$40,2 \pm 2,7^*$	$41,4 \pm 2,8$
Pcx/SH	$43,2 \pm 1,3$	$40,5 \pm 1,4^*$	$41,8 \pm 1,9$
Plac/H	$44,2 \pm 0,9^{\#}$	$35,4 \pm 1,6$	$39,8 \pm 4,7$
Pcx/H	$42,6 \pm 3,0^{\#}$	$33,7 \pm 1,5$	$38,2 \pm 5,1$
Média geral de momento	$43,2 \pm 2,1$	$37,4 \pm 3,5$	

(* Plac/SH e Pcx/SH > Plac/H e Pcx/H em M_f , $p < 0,0001$;

$^{\#} M_i > M_f$, $p < 0,0001$)

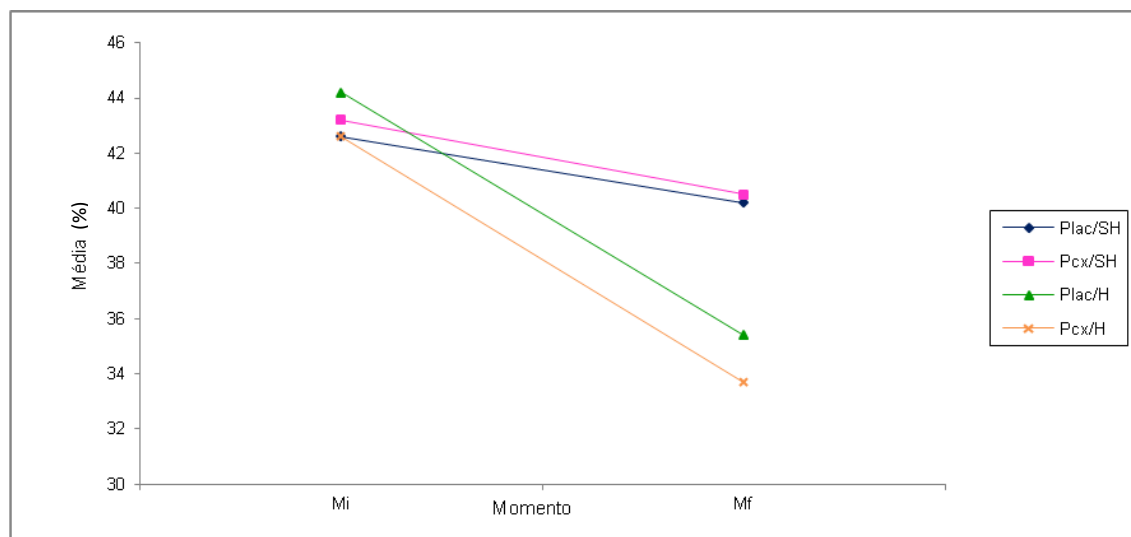


Figura 3 - Médias do hematócrito (em %) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores séricos de interleucina 1- α (IL-1 α) observou-se que a média do grupo Plac/H foi maior do que a média dos demais grupos ($p < 0,0001$). Não houve diferença nos valores séricos de IL-1 α entre os diferentes momentos de cada grupo ($p = 0,44$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,99$) (Tabela 5, Figura 4).

Tabela 5 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-1 α** (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momentos		Média geral de grupo
	M _i	M _f	
Plac/SH	39,4 $\pm$ 10,8	36,8 $\pm$ 12,3	38,1 $\pm$ 11,4
Pcx/SH	33,3 $\pm$ 26,6	27,9 $\pm$ 16,1	30,6 $\pm$ 21,6
Plac/H*	62,8 $\pm$ 37,3	60,2 $\pm$ 40,6	61,5 $\pm$ 38,1
Pcx/H	43,0 $\pm$ 25,1	37,0 $\pm$ 17,9	40,0 $\pm$ 21,5
Média geral de momento	44,8 $\pm$ 28,3	40,6 $\pm$ 26,7	

(* Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p < 0,0001$)

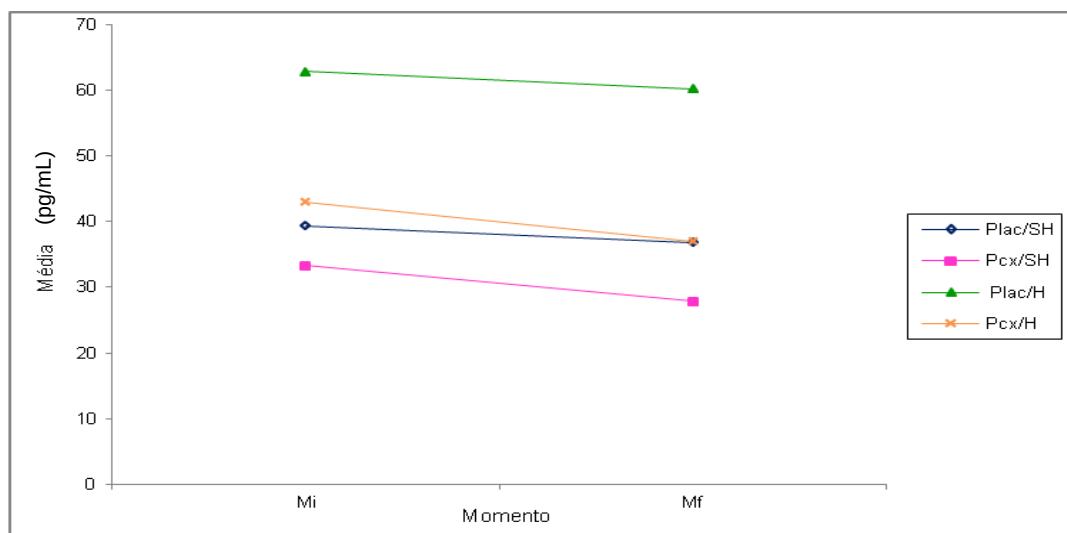


Figura 4 - Médias referentes a IL-1 α (pg/mL) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores séricos de interleucina 1- β (IL-1 β) observou-se que a média do grupo Plac/H foi maior do que a média dos demais grupos ($p=0,017$). Não houve diferença nos valores séricos de IL-1 β entre os diferentes momentos de cada grupo ($p=0,23$). Não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,94$) (Tabela 6, Figura 5).

Tabela 6 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-1 β** (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M _i	M _f	
Plac/SH	57,8 $\pm$ 19,4	41,5 $\pm$ 19,0	49,7 $\pm$ 20,4
Pcx/SH	53,1 $\pm$ 55,0	50,5 $\pm$ 41,1	51,8 $\pm$ 47,3
Plac/H*	73,5 $\pm$ 26,5	66,0 $\pm$ 21,0	69,8 $\pm$ 23,6
Pcx/H	56,0 $\pm$ 21,1	48,6 $\pm$ 23,4	52,3 $\pm$ 22,2
Média geral de momento	59,7 $\pm$ 32,4	51,4 $\pm$ 27,6	

(* Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p=0,017$)

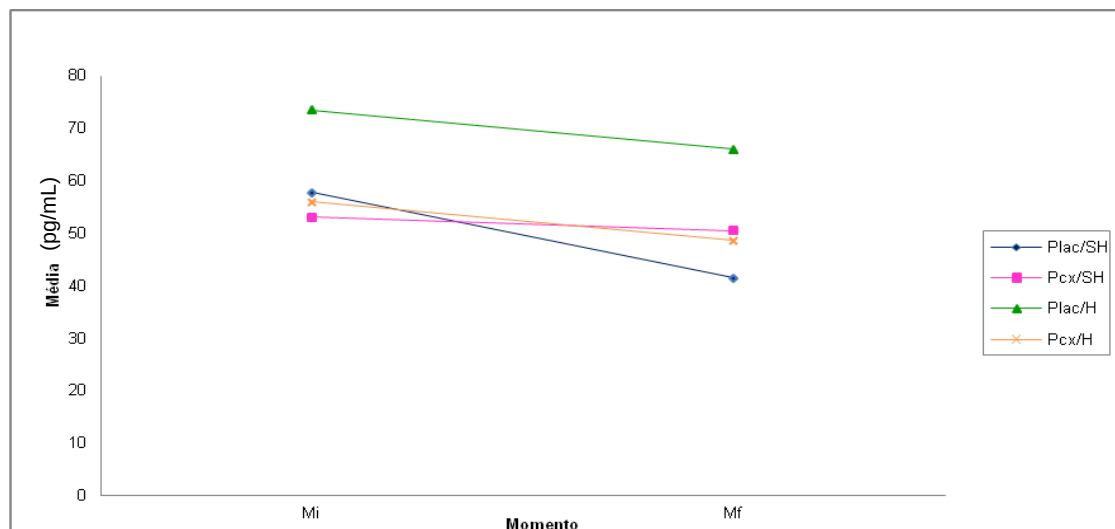


Figura 5 - Médias referentes a IL-1 β (pg/mL) segundo momentos e grupos.

Em relação à interleucina 6 (IL-6), o grupo Plac/H apresentou valores séricos maiores do que os dos demais grupos em ambos os momentos ($p=0,004$). Não houve diferença entre os momentos de cada grupo ($p=0,43$). Não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,28$) (Tabela 7, Figura 6).

Tabela 7 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-6** (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M _i	M _f	
Plac/SH	151,3 ± 87,1	142,9 ± 69,3	147,1 ± 76,7
Pcx/SH	161,4 ± 87,6	205,1 ± 193,3	176,5 ± 151,0
Plac/H*	519,3 ± 292,9	449,2 ± 160,8	486,1 ± 236,0
Pcx/H	304,1 ± 195,6	229,3 ± 241,9	266,7 ± 219,2
Média geral de momento	285,8 ± 230,9	248,1 ± 212,6	

(* Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p=0,004$)

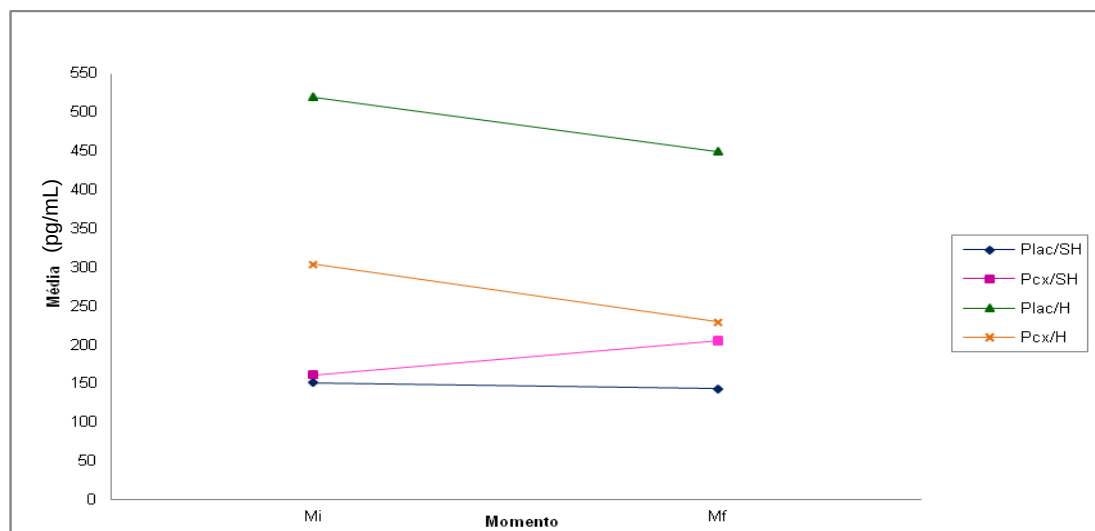


Figura 6 - Médias referentes à IL-6 (pg/mL) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores séricos de interleucina 10 (IL-10) observou-se que a média do grupo Plac/H foi maior do que a média dos demais grupos em ambos os momentos ($p < 0,0001$). Não houve diferença nos valores médios de IL-10 entre os diferentes momentos de cada grupo ($p = 0,38$). Não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,76$) (Tabela 8, Figura 7).

Tabela 8 - Médias e desvios padrão referentes à IL-10 (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M _i	M _f	
Plac/SH	129,9 ± 86,2	123,5 ± 103,2	126,7 ± 92,6
Pcx/SH	110,4 ± 78,3	58,0 ± 30,7	84,2 ± 63,9
Plac/H*	434,3 ± 369,5	365,3 ± 322,1	399,8 ± 340,1
Pcx/H	148,1 ± 99,0	182,6 ± 99,9	165,3 ± 98,7
Média geral de momento	207,4 ± 237,1	183,7 ± 207,9	

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p < 0,0001$)

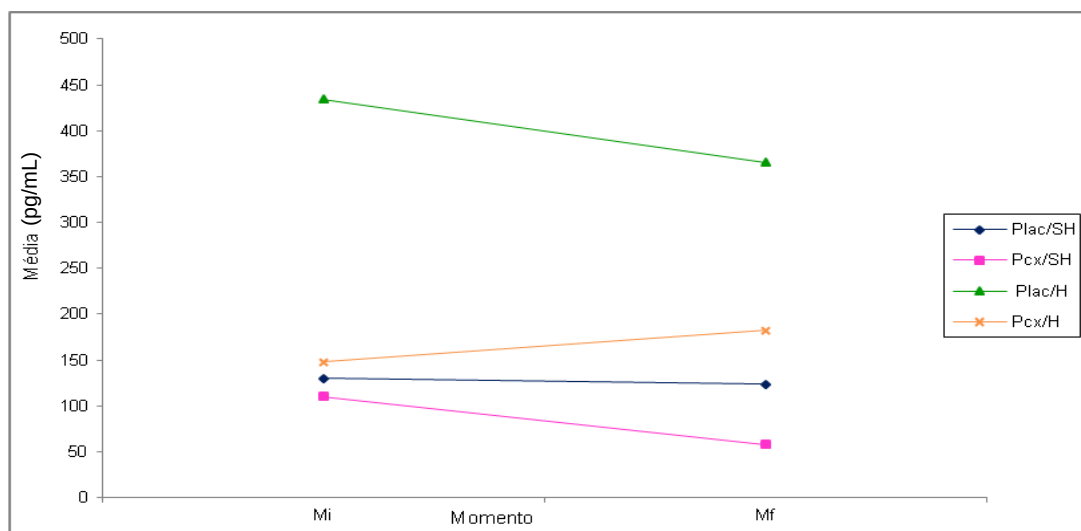


Figura 7 - Médias referentes à IL-10 (pg/mL) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores séricos do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) novamente o grupo Plac/H apresentou média maior do que a dos demais grupos nos dois momentos estudados ($p=0,002$). Não houve diferença nos valores de TNF- α entre os momentos em cada grupo ($p=0,31$). Não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,75$) (Tabela 9, Figura 8).

Tabela 9 - Médias e desvios padrão referentes ao **TNF- α** (em picograma por mL de soro) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento		Média geral de grupo
	M_i	M_f	
Plac/SH	$25,2 \pm 9,9$	$21,2 \pm 7,7$	$23,2 \pm 8,9$
Pcx/SH	$29,9 \pm 21,1$	$20,4 \pm 18,6$	$25,2 \pm 20,0$
Plac/H*	$43,2 \pm 23,8$	$42,4 \pm 23,2$	$42,8 \pm 23,0$
Pcx/H	$24,1 \pm 10,2$	$27,1 \pm 12,6$	$25,5 \pm 11,2$
Média geral de momento	$30,7 \pm 18,6$	$28,0 \pm 18,6$	

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p=0,002$)

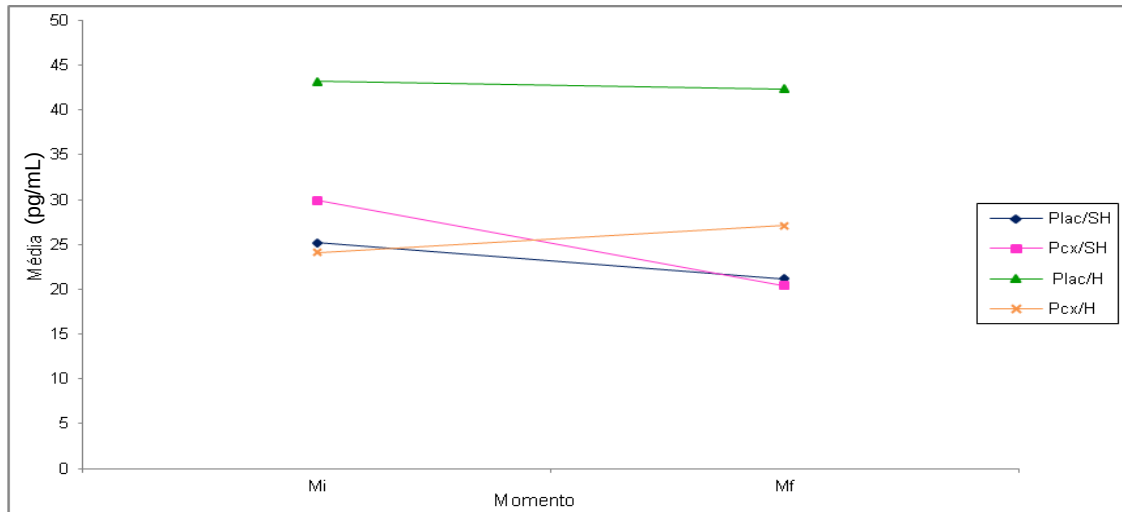


Figura 8 - Médias referentes ao TNF- α (pg/mL) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores médios de IL-1 α obtidos no sobrenadante renal dos ratos ao final do experimento, não houve diferença entre os grupos (p=0,18) e nem entre os rins (p=0,54). Não houve efeito da interação rim x grupo (p=0,44) (Tabela 10, Figura 9).

Tabela 10 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-1 α** (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo

Grupo	Rim		Média geral de grupo
	D	E	
Plac/SH	17,3 $\pm$ 3,7	17,3 $\pm$ 4,8	17,3 $\pm$ 4,2
Pcx/SH	16,0 $\pm$ 2,2	17,3 $\pm$ 4,8	16,7 $\pm$ 3,7
Plac/H	14,6 $\pm$ 3,1	13,7 $\pm$ 5,0	14,2 $\pm$ 4,1
Pcx/H	18,6 $\pm$ 6,0	16,1 $\pm$ 6,2	17,3 $\pm$ 6,1
Média geral de lado	16,6 $\pm$ 4,1	16,1 $\pm$ 5,3	

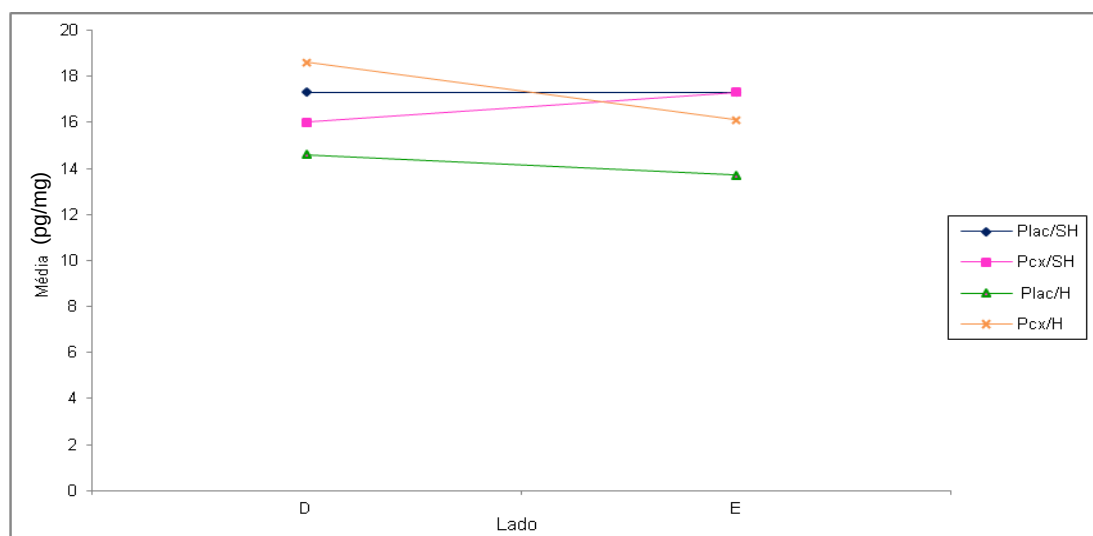


Figura 9 - Médias referentes à IL-1 α (pg/mg) segundo rins e grupos.

Em relação aos valores médios de IL-1 β obtidos no sobrenadante renal, não houve diferença entre os grupos ($p=0,88$) e nem entre os rins ($p=0,82$). Não houve efeito da interação rim x grupo ($p=0,37$) (Tabela 11, Figura 10).

Tabela 11 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-1 β** (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo

Grupo	Rim		Média geral de grupo
	D	E	
Plac/SH	3,7 $\pm$ 1,4	3,8 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 1,2
Pcx/SH	3,6 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 1,1
Plac/H	3,9 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 0,6
Pcx/H	4,2 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 1,4	3,8 $\pm$ 1,3
Média geral Lado	3,8 $\pm$ 1,1	3,8 $\pm$ 1,1	

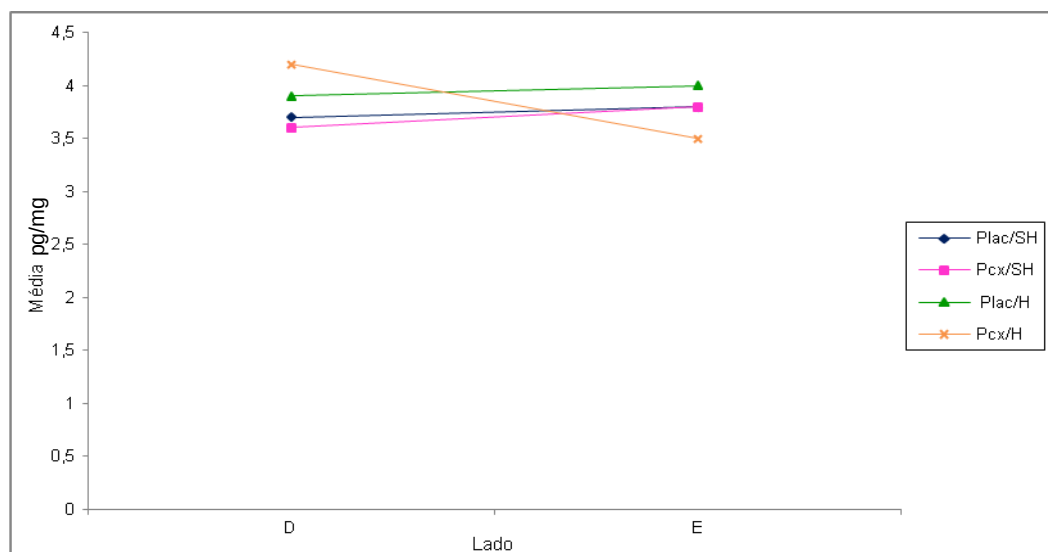


Figura 10 - Médias referentes à IL-1 β (pg/mg) segundo rins e grupos.

Em relação aos valores médios de IL-6 do sobrenadante tecidual renal, não houve efeito de grupo ($p=0,99$), nem efeito de rim ($p=0,28$) e nem efeito da interação rim x grupo ($p=0,52$) (Tabela 12, Figura 11).

Tabela 12 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-6** (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo

Grupo	Rim		Média geral de grupo
	D	E	
Plac/SH	45,0 ± 17,9	44,2 ± 18,1	44,6 ± 17,6
Pcx/SH	41,5 ± 13,8	44,2 ± 18,1	42,9 ± 15,8
Plac/H	47,3 ± 9,2	39,6 ± 12,4	43,5 ± 11,4
Pcx/H	47,9 ± 17,8	41,6 ± 23,0	44,8 ± 20,3
Média geral de lado	45,4 ± 14,8	42,4 ± 17,8	

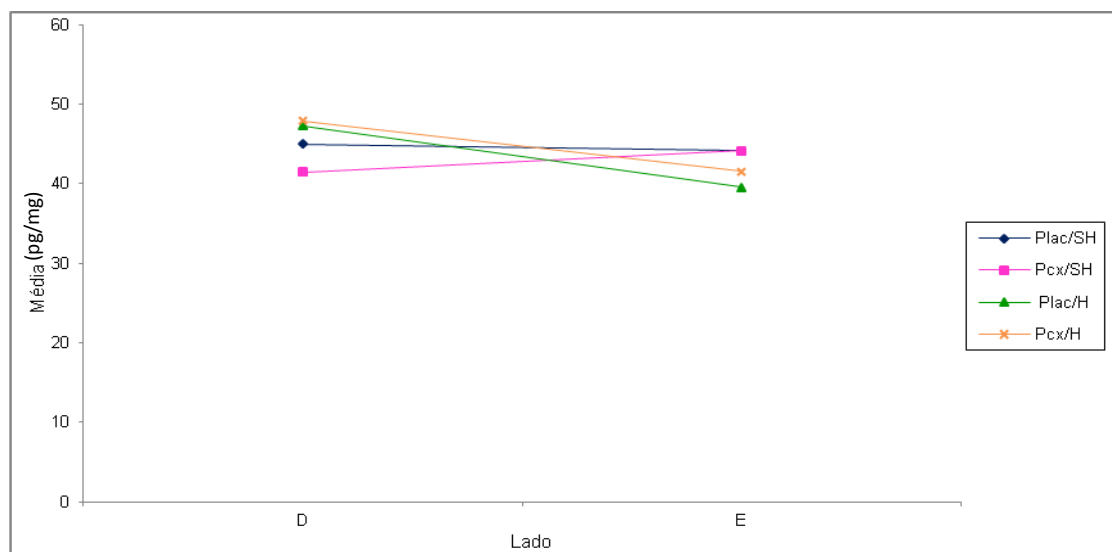


Figura 11 - Médias referentes à IL-6 (pg/mg) segundo rins e grupos.

Em relação aos valores médios de IL-10 do sobrenadante tecidual renal, não houve efeito de grupo ($p=0,77$), nem de rim ($p=0,18$) e nem da interação rim x grupo ($p=0,70$) (Tabela 13, Figura 12).

Tabela 13 - Médias e desvios padrão referentes à **IL-10** (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo

Grupo	Rim		Média geral de grupo
	D	E	
Plac/SH	129,7 $\pm$ 44,9	129,7 $\pm$ 30,6	129,7 $\pm$ 37,5
Pcx/SH	132,5 $\pm$ 34,8	129,7 $\pm$ 30,6	131,1 $\pm$ 32,0
Plac/H	150,6 $\pm$ 17,6	134,1 $\pm$ 25,4	142,4 $\pm$ 23,0
Pcx/H	143,2 $\pm$ 50,8	132,4 $\pm$ 48,3	137,8 $\pm$ 48,7
Média geral de lado	139,0 $\pm$ 38,7	131,5 $\pm$ 33,7	

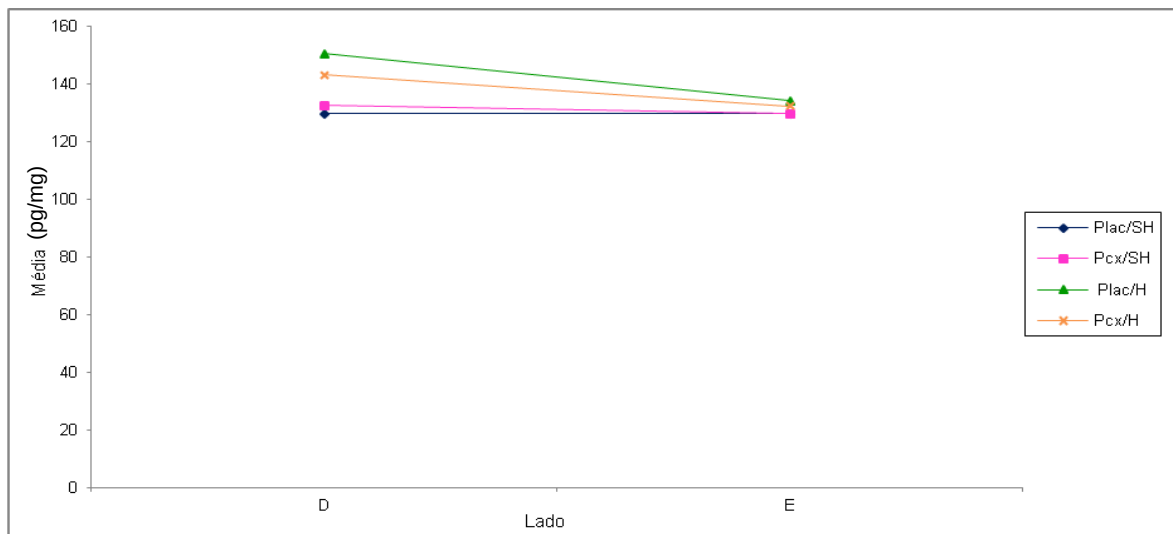


Figura 12 - Médias referentes à IL-10 (pg/mg) segundo rins e grupos.

Em relação aos valores médios de TNF- α do sobrenadante renal, não houve efeito de grupo ($p=0,89$), nem de rim ($p=0,15$) e nem da interação rim x grupo ($p=0,87$) (Tabela 14, Figura 13).

Tabela 14 - Médias e desvios padrão referentes ao TNF- α (em picograma por mg de proteína) segundo rins e grupos de estudo

Grupo	Rim		Média geral de grupo
	D	E	
Plac/SH	9,0 $\pm$ 4,0	9,1 $\pm$ 4,0	9,1 $\pm$ 3,9
Pcx/SH	9,5 $\pm$ 3,9	8,0 $\pm$ 5,1	8,8 $\pm$ 4,5
Plac/H	9,2 $\pm$ 2,8	9,4 $\pm$ 3,4	9,3 $\pm$ 3,0
Pcx/H	11,3 $\pm$ 4,9	8,7 $\pm$ 6,1	10,0 $\pm$ 5,6
Média geral de lado	9,8 $\pm$ 3,9	8,8 $\pm$ 4,6	

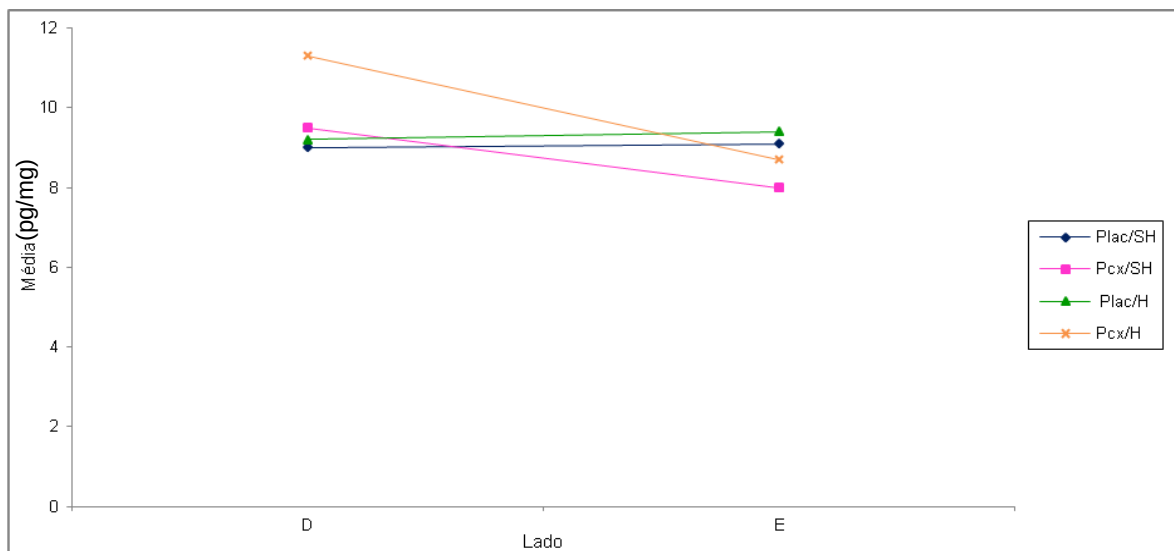


Figura 13 - Médias referentes ao TNF- α (pg/mg) segundo rins e grupos.

O *clearance* de para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}), tradução laboratorial do fluxo plasmático efetivo renal, foi maior no grupo Plac/SH em relação aos grupos com hemorragia (Plac/H e Pcx/H) ($p < 0,0001$), e maior no grupo Pcx/SH em relação ao grupo Plc/H ($p < 0,0001$). Não houve diferença no C_{PAH} entre os diferentes momentos de cada grupo ($p = 0,62$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,68$) (Tabela 15, Figura 14).

Tabela 15 – Médias e desvios padrão referentes ao *clearance* de para-aminohipurato de sódio (C_{PAH}) (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento	
	M_i	M_f
Plac/SH*	$0,019096 \pm 0,008646$	$0,01835 \pm 0,006192$
Pcx/SH**	$0,01299 \pm 0,007186$	$0,014038 \pm 0,005815$
Plac/H	$0,007296 \pm 0,002474$	$0,008202 \pm 0,002368$
Pcx/H	$0,011156 \pm 0,003121$	$0,011128 \pm 0,002697$

(*Plac/SH > Plac/H e Pcx/H, $p < 0,0001$;

**Pcx/SH > Plac/H, $p < 0,0001$)

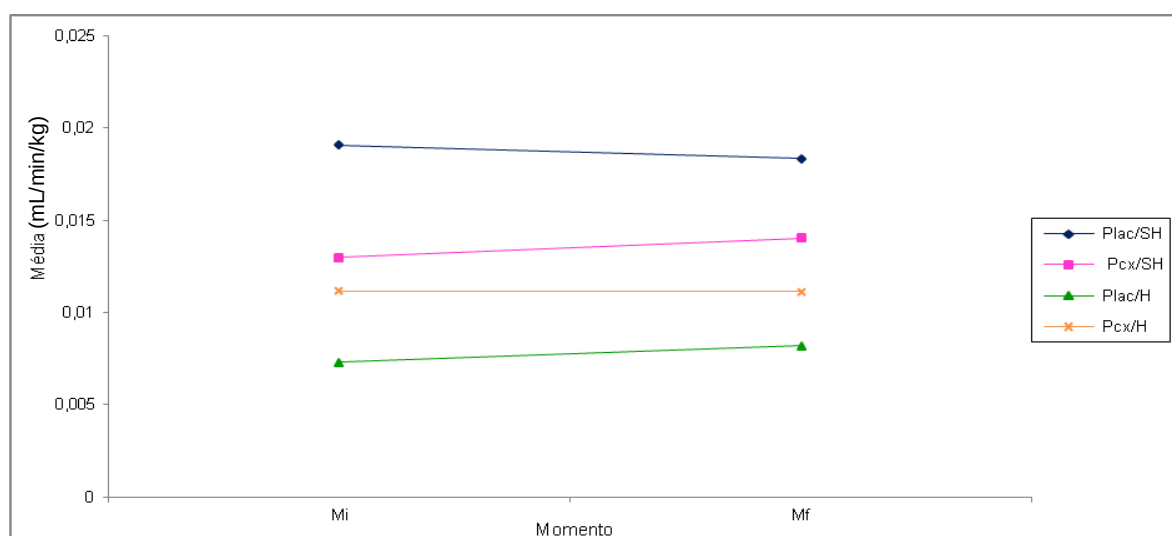


Figura 14 - Médias referentes ao C_{PAH} (mL/min/kg) segundo momentos e grupos.

O *clearance* de iotalamato de sódio (C_{IOT}), tradução laboratorial do RFG, foi maior no grupo Pcx/SH em relação ao grupo Plac/H ($p < 0,0001$), ficando os outros dois grupos com valores intermediários. Não houve diferença no C_{IOT} entre os diferentes momentos de cada grupo ($p = 0,25$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,51$) (Tabela 16, Figura 15).

Tabela 16 - Médias e desvios padrão referentes ao *clearance* de iotalamato de sódio (C_{IOT}) (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momentos	
	M_i	M_f
Plac/SH	$0,002935 \pm 0,001518$	$0,003264 \pm 0,001359$
Pcx/SH*	$0,003707 \pm 0,000629$	$0,004315 \pm 0,000689$
Plac/H	$0,002005 \pm 0,00107$	$0,002125 \pm 0,001065$
Pcx/H	$0,003172 \pm 0,000924$	$0,002998 \pm 0,001338$

(*Pcx/SH > Plac/H, $p < 0,0001$)

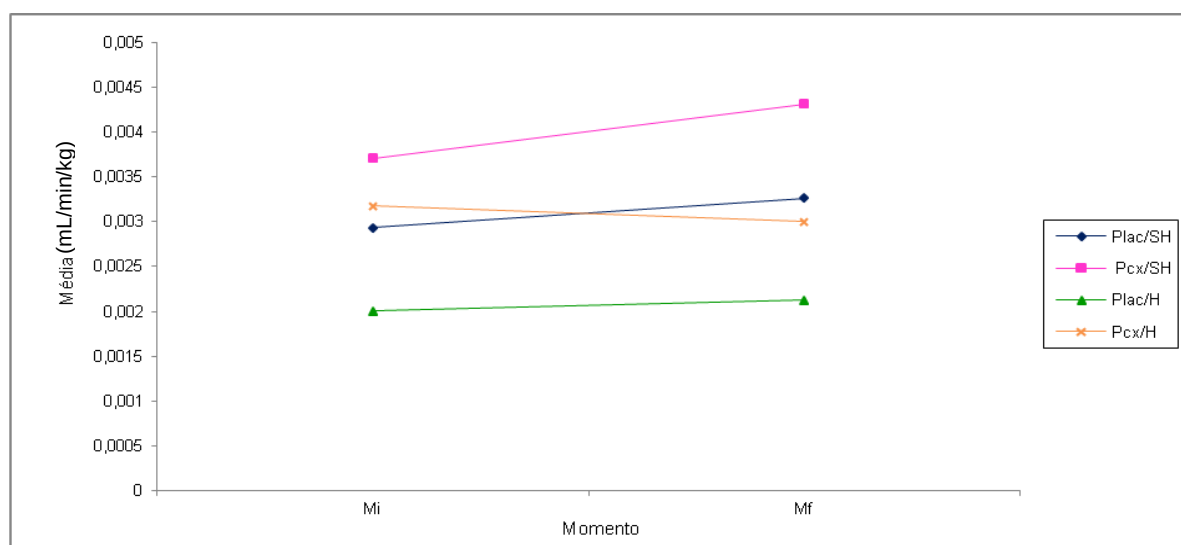


Figura 15 - Médias referentes à C_{IOT} (mL/min/kg) segundo momentos e grupos.

Em relação aos valores médios de FF, não houve diferença entre os grupos ($p=0,44$), nem entre os diferentes momentos de cada grupo ($p=0,29$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,85$) (Tabela 17, Figura 16).

Tabela 17 - Médias e desvios padrão referentes à **fração de filtração** segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento	
	M_i	M_f
Plac/SH	$0,249653 \pm 0,283038$	$0,211275 \pm 0,135536$
Pcx/SH	$0,371931 \pm 0,18922$	$0,320056 \pm 0,125146$
Plac/H	$0,286969 \pm 0,144761$	$0,293713 \pm 0,192528$
Pcx/H	$0,316196 \pm 0,178195$	$0,294528 \pm 0,178184$

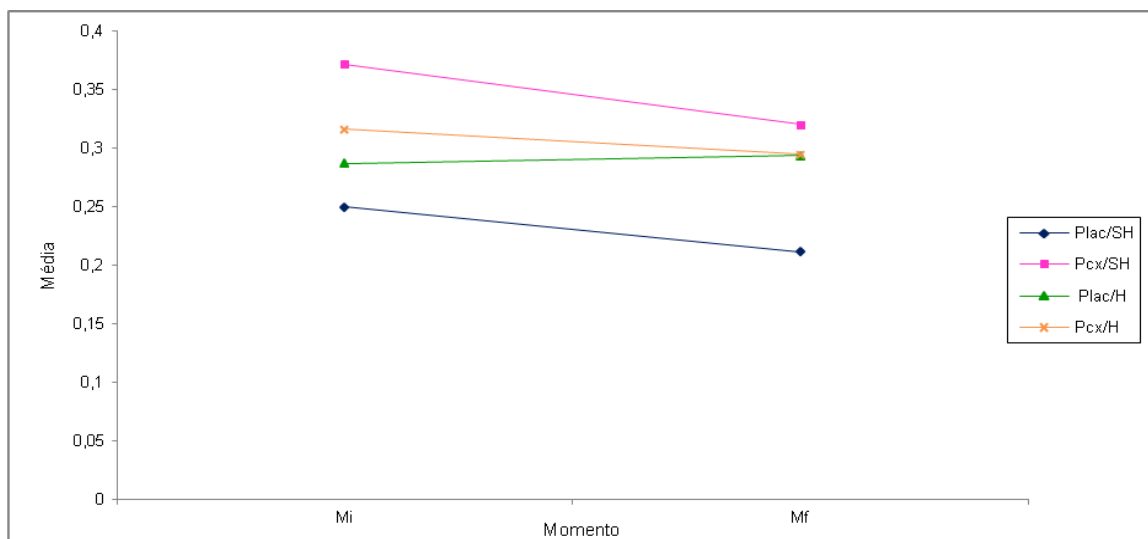


Figura 16 - Médias referentes à fração de filtração segundo momentos e grupos.

A média do FSR foi maior no grupo Plac/SH em relação aos grupos com hemorragia (Plac/H e Pcx/H) ($p < 0,0001$), e maior no grupo Pcx/SH em relação ao grupo Plac/H ($p < 0,0001$). Não houve diferença no FSR entre os diferentes momentos de cada grupo ($p = 0,39$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,14$) (Tabela 18, Figura 17).

Tabela 18 - Médias e desvios padrão referentes ao **fluxo sanguíneo renal** (mL/min/kg) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento	
	M_i	M_f
Plac/SH*	$0,033356 \pm 0,015528$	$0,030656 \pm 0,010596$
Pcx/SH**	$0,022866 \pm 0,012467$	$0,025509 \pm 0,009014$
Plac/H	$0,013101 \pm 0,004532$	$0,012656 \pm 0,003577$
Pcx/H	$0,019242 \pm 0,005958$	$0,016567 \pm 0,004462$

(*Plac/SH > Plac/H e Pcx/H, $p < 0,0001$

**Pcx/SH > Plac/H, $p < 0,0001$)

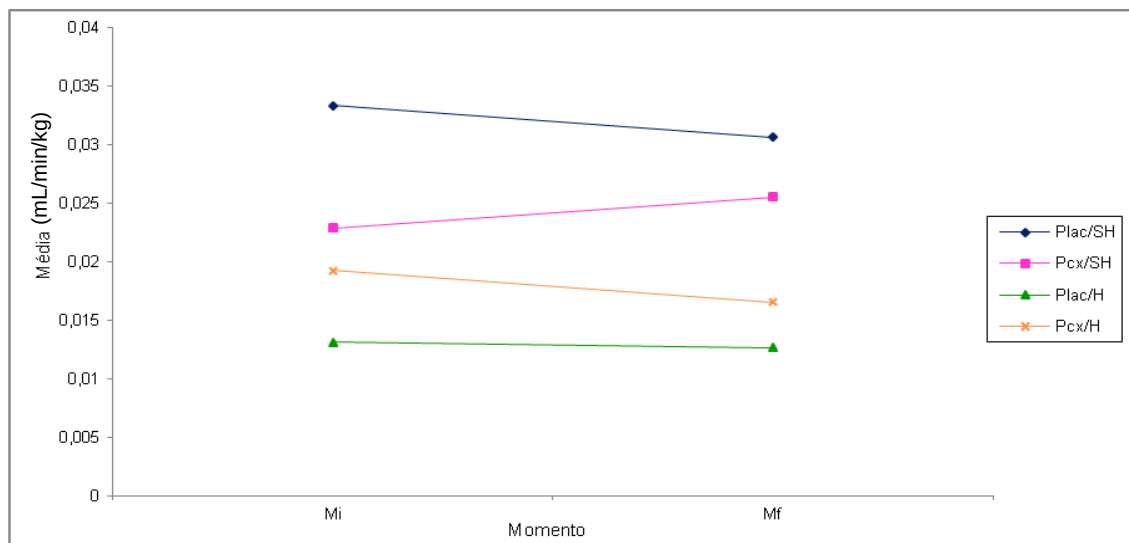


Figura 17 - Médias referentes ao FSR (mL/min/kg) segundo momentos e grupos.

Em relação à RVR, calculada pela razão PAM/FSR, observou-se que o grupo Plac/H apresentou média superior ao grupo Plac/SH em ambos os momentos ($p=0,002$), sendo que Pcx/SH e Pcx/H apresentaram médias intermediárias. A média geral da RVR do momento M_i foi superior à média geral do momento M_f , em todos os grupos ($p<0,0001$), mas não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,17$) (Tabela 19, Figura 18).

Tabela 19 - Médias e desvios padrão referentes à **resistência vascular renal** (mmHg/mL/min) segundo momentos e grupos de estudo

Grupo	Momento	
	$M_i^{\#}$	M_f
Plac/SH	7,253191 $\pm$ 4,430606	4,906269 $\pm$ 3,199909
Pcx/SH	11,95763 $\pm$ 6,062497	6,998692 $\pm$ 2,680493
Plac/H*	20,45578 $\pm$ 13,39707	12,02725 $\pm$ 6,854741
Pcx/H	11,6748 $\pm$ 6,17788	6,587771 $\pm$ 3,070028

(*Plac/H > Plac/SH, $p=0,002$

$^{\#}M_i > M_f$, $p<0,0001$)

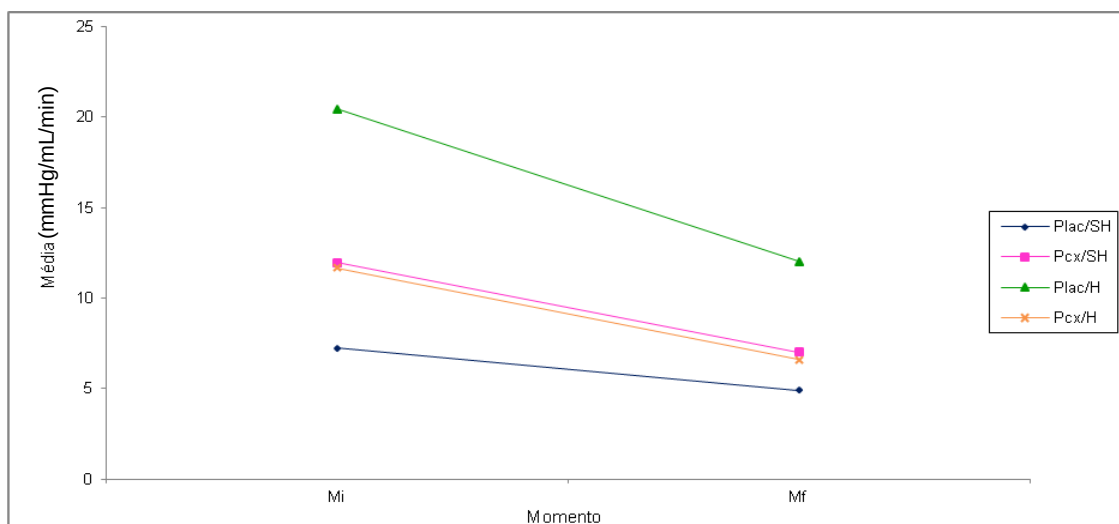


Figura 18 - Médias referentes à RVR (mmHg/mL/min) segundo momentos e grupos.

Na análise histológica dos rins direitos e esquerdos, não houve diferença entre os grupos em relação ao grau de congestão vascular ($p=0,42$ para os rins direitos e $p=0,27$ para os esquerdos) e ectasia vascular ($p=0,10$ para os rins direitos e $p=0,16$ para os esquerdos), conforme observado nas tabelas 20, 21, 22 e 23. A congestão e ectasia vasculares ocorreram, principalmente, de forma leve, mas nos quatro grupos de estudo e sem significância estatística.

Tabela 20 - Distribuição de frequências dos **rins direitos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **congestão vascular**

Grupo	Congestão vascular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	1(9,1)	8(72,7)	2(18,2)
Pcx/SH	5(45,5)	4(36,4)	2(18,2)
Plac/H	5(45,5)	5(45,5)	1(9,1)
Pcx/H	2(18,2)	7(63,4)	2(18,2)

$p = 0,42$

Tabela 21 - Distribuição de frequências dos **rins esquerdos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **congestão vascular**

Grupo	Congestão vascular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	4(36,4)	7(63,4)	-(0,0)
Pcx/SH	4(36,4)	3(27,2)	4(36,4)
Plac/H	4(36,4)	3(27,2)	4(36,4)
Pcx/H	2(18,2)	4(36,4)	5(45,4)

$p = 0,27$

Tabela 22 - Distribuição de frequências dos **rins direitos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **ectasia vascular**

Grupo	Ectasia vascular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	-(0,0)	11(100,0)	-(0,0)
Pcx/SH	4(36,4)	6(54,5)	1(9,1)
Plac/H	2(18,2)	6(54,5)	3(27,3)
Pcx/H	1(9,1)	8(72,7)	2(18,2)

p = 0,10

Tabela 23 - Distribuição de frequências dos **rins esquerdos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **ectasia vascular**

Grupo	Ectasia vascular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	5(45,5)	6(54,5)	-(0,0)
Pcx/SH	2(18,2)	7(63,4)	2(18,2)
Plac/H	1(9,1)	6(54,5)	4(36,4)
Pcx/H	1(9,1)	6(54,5)	4(36,4)

p = 0,16

Com relação às alterações histológicas tubulares, nos rins direitos e esquerdos, observou-se que o grupo Plac/H apresentou maior porcentagem de dilatação tubular leve e moderada, o que foi estatisticamente significativo ($p=0,004$ para os rins direitos e $p=0,002$ para os esquerdos). Quanto à degeneração tubular, nos rins direitos e esquerdos, apesar dos grupos Pcx/SH e Pcx/H terem apresentado algumas alterações de forma leve, o grupo Plac/H foi o que mais apresentou degeneração tubular, tanto leve como moderada ($p=0,02$ para os rins direitos e $p=0,04$ para os esquerdos) (Tabelas 24, 25, 26 e 27).

Tabela 24 - Distribuição de frequências dos **rins direitos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **dilatação tubular**

Grupo	Dilatação tubular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	9(81,8)	2(18,2)	-(0,0)
Pcx/SH	11(100,0)	-(0,0)	-(0,0)
Plac/H*	3(27,2)	7(63,4)	1(9,1)
Pcx/H	10(90,1)	1(9,1)	-(0,0)

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p = 0,004$)

Tabela 25 - Distribuição de frequências dos **rins esquerdos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **dilatação tubular**

Grupo	Dilatação tubular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	10(90,1)	1(9,1)	-(0,0)
Pcx/SH	10(90,1)	1(9,1)	-(0,0)
Plac/H*	3(27,2)	4(36,4)	4(36,4)
Pcx/H	10(90,1)	1(9,1)	-(0,0)

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, $p = 0,002$)

Tabela 26 - Distribuição de frequências dos **rins direitos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **degeneração tubular**

Grupo	Degeneração tubular	
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)
Plac/SH	11(100,0)	-(0,0)
Pcx/SH	10(90,1)	1(9,1)
Plac/H*	4(36,4)	7(63,4)
Pcx/H	9(81,8)	2(18,2)

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, p = 0,02)

Tabela 27 - Distribuição de frequências dos **rins esquerdos** dos ratos dos quatro grupos de estudo, segundo **degeneração tubular**

Grupo	Degeneração tubular		
	Ausente Nº (%)	Leve Nº (%)	Moderada Nº (%)
Plac/SH	10(90,1)	1(9,1)	-(0,0)
Pcx/SH	7(63,4)	4(36,4)	-(0,0)
Plac/H*	3(27,2)	7(63,4)	1(9,1)
Pcx/H	7(63,4)	3(27,2)	1(9,1)

(*Plac/H > Plac/SH, Pcx/SH e Pcx/H, p = 0,04)

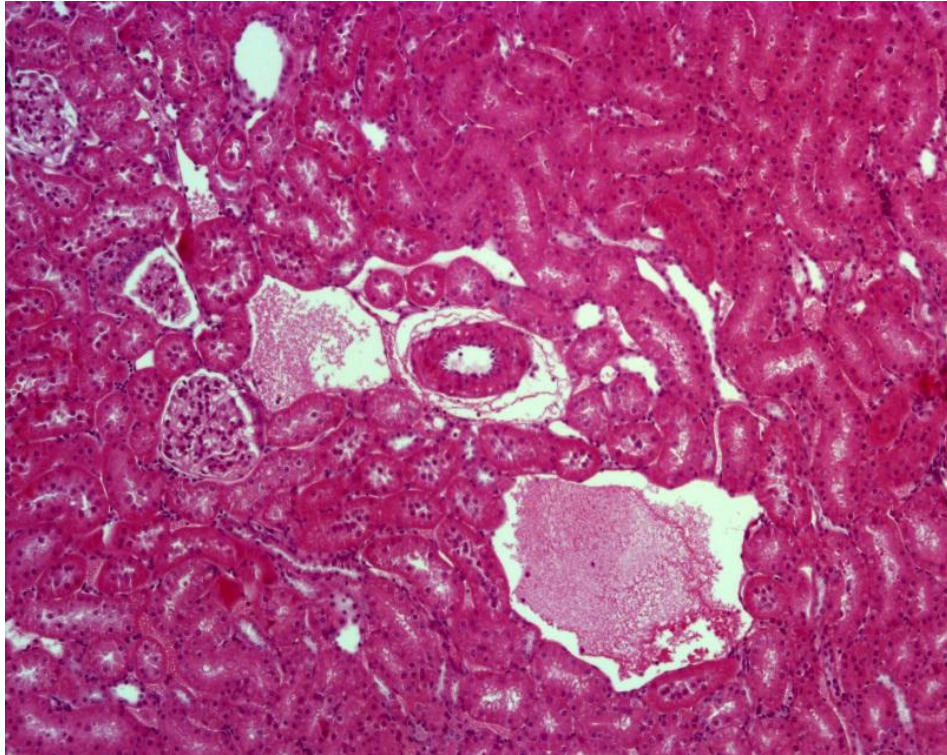


Figura 19 - Ectasia vascular: dilatação dos vasos sanguíneos, HE (10x).

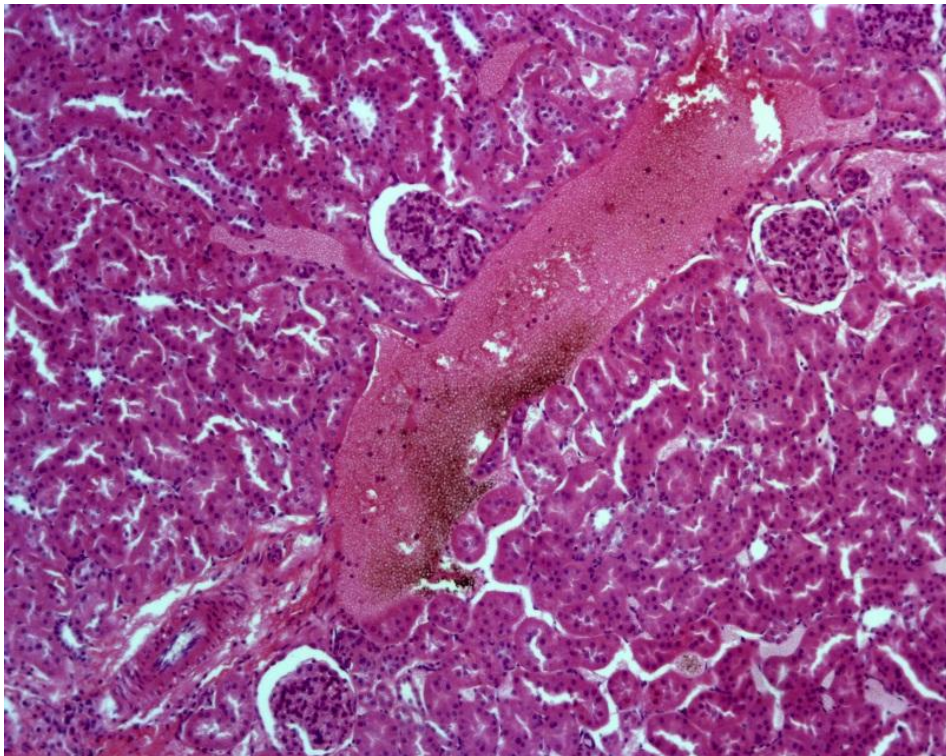


Figura 20 - Congestão vascular moderada, HE (20x).

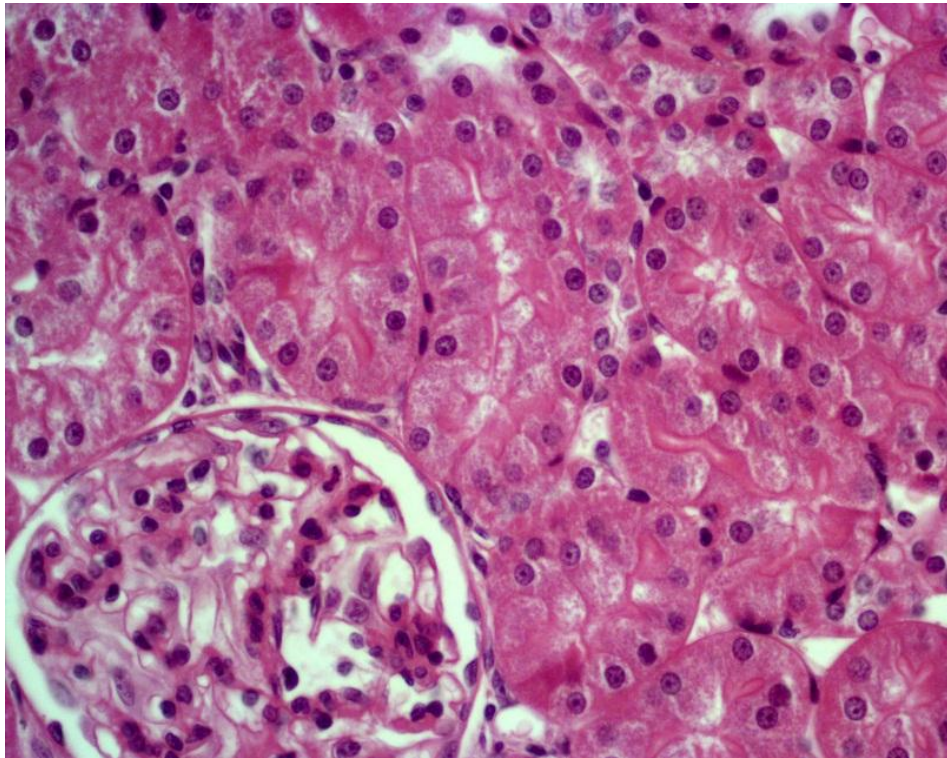


Figura 21 - Degeneração tubular: Presença de citoplasma granular, HE (40x).

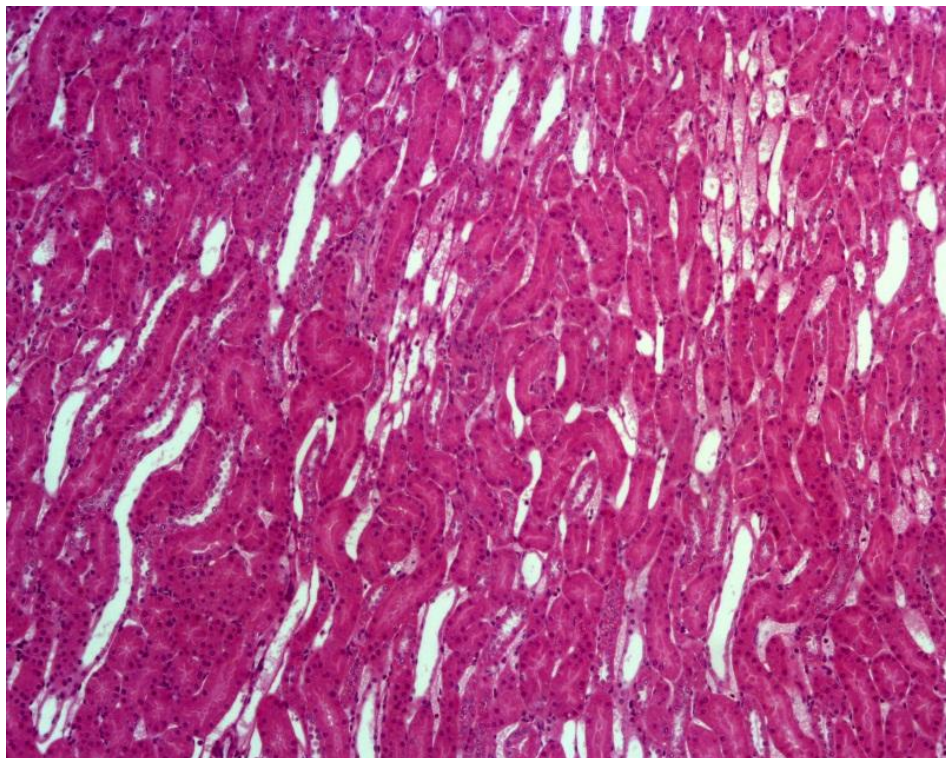


Figura 22 - Dilatação tubular discreta, HE (10X).

5 DISCUSSÃO

O peso dos animais foi homogêneo em todos os grupos. A temperatura retal dos animais permaneceu estável durante todo o procedimento, em todos os grupos, não sendo fator de interferência nos resultados hemodinâmicos e histológicos renais após a agressão de isquemia por hemorragia sofrida por este órgão.

A queda na pressão arterial média (PAM) foi observada nos grupos submetidos à hemorragia (Plac/H e Pcx/H) no momento M_f em relação ao momento M_i , mostrando que a hemorragia resultou em quadro de choque hipovolêmico nesses grupos. Os grupos não expostos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH), mantidos normovolêmicos, permaneceram estáveis hemodinamicamente durante todo o experimento. Apesar de todos os grupos terem sido submetidos à coleta de amostra de sangue em volume correspondente a 10% da volemia no momento M_i (para leitura do hematócrito e das concentrações de PAH, IOT e das citocinas séricas), este volume não influenciou a estabilidade hemodinâmica dos animais. É provável que a hidratação basal administrada em todos os animais, acrescida do volume que diluiu o IOT e o PAH, infundido durante todo o experimento, tenham diminuído a influência da retirada de sangue nos grupos que não sofreram hemorragia. Assim, somente a hemorragia correspondente a 30% da volemia resultou em queda da PAM, vista nos animais dos grupos Plac/H e Pcx/H, no momento M_f .

Conforme esperado, os valores de hematócrito dos grupos submetidos à hemorragia (Plac/H e Pcx/H) foram significativamente menores após os períodos de sangria no momento M_f , tanto em relação ao momento M_i como em relação aos valores de hematócrito dos grupos sem hemorragia. Houve uma discreta redução no hematócrito dos grupos não submetidos à hemorragia (Plac/SH e Pcx/SH) no momento M_f , porém essa queda não foi significativa. Isso pode ser devido ao efeito de hemodiluição decorrente das infusões endovenosas do experimento.

A isquemia renal aguda é atualmente aceita como uma doença inflamatória. Isso porque a lesão endotelial, liberação de mediadores inflamatórios e infiltração leucocitária constituem a base da lesão tubular renal que ocorre após o processo isquêmico [13]. Dessa forma, o aumento dos mediadores inflamatórios promove início e

progressão da inflamação e da lesão renal verificadas nas situações de hipoperfusão e isquemia renal. Sabe-se que a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α aumentam em qualquer situação de lesão isquêmica renal e de qualquer outro órgão, possuindo efeitos deletérios envolvendo a ativação da cascata inflamatória [13, 34, 48, 49].

Observou-se que o grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com placebo apresentou valores séricos de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α superiores em relação aos demais grupos, em ambos os momentos. O grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com parecoxibe apresentou níveis séricos de citocinas semelhantes aos dos grupos sem hemorragia, sugerindo que este inibidor seletivo da COX-2 contribuiu para a inibição da produção e liberação sérica destes mediadores inflamatórios em situação de estresse hemorrágico. Apesar dos valores séricos de citocinas terem sido maiores no grupo Plac/H já no momento inicial, neste momento já deve ter havido influência do parecoxibe no grupo Pcx/H, uma vez que os valores séricos de citocinas foram menores neste grupo. Feitoza e cols. [50] observaram redução importante nos níveis de IL-1 β e TNF- α , em ratos submetidos à lesão renal de isquemia-reperfusão e que receberam pré-tratamento com indometacina, um AINE não seletivo. Isto demonstra o potencial dos inibidores da COX em atenuar a resposta inflamatória decorrente de lesão renal isquêmica.

O pré-tratamento com parecoxibe não influenciou os níveis séricos de citocinas nos grupos sem hemorragia, uma vez que, nestes casos de normovolemia, não houve isquemia nem o subsequente desencadeamento de resposta inflamatória. Isso indica que este AINE seletivo apresenta efeito anti-inflamatório mais acentuado em situações de isquemia por hipovolemia/ hemorragia.

O aumento sérico das citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e TNF- α nos grupos submetidos à hemorragia está de acordo com o observado em outros estudos que demonstram maior produção destes mediadores inflamatórios nas situações de lesão renal [29, 34, 35, 51, 52]. Dados clínicos e experimentais indicam que respostas anti-inflamatórias ocorrem concomitantemente com a inflamação em lesões renais agudas, caracterizadas pelo aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 [53]. Embora a IL-10 tenha papel na inibição da resposta inflamatória após lesão renal aguda, seu excesso pode ser prejudicial, uma vez que citocinas anti-inflamatórias podem contribuir

para a queda da imunidade [53]. Apesar de possuir propriedades anti-inflamatórias, o aumento sérico da IL-10 é um preditor de maior mortalidade em pacientes com lesão renal aguda [54]. No presente trabalho houve aumento sérico de IL-10 no grupo submetido à sangria e pré-tratado com placebo, mostrando a concomitante resposta anti-inflamatória que ocorre em resposta à hemorragia. Observou-se que o aumento desta citocina também foi inibido pela administração prévia de parecoxibe, como observado com as citocinas pró-inflamatórias estudadas.

Os resultados do presente estudo sugerem que o pré-tratamento com parecoxibe reduz a resposta inflamatória causada pela isquemia nos ratos submetidos à hemorragia, o que é demonstrado pelos menores níveis séricos de citocinas neste grupo, níveis estes semelhantes aos dos grupos sem hemorragia e menores do que os do grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com placebo. Sabe-se que a COX-2 tem sua expressão aumentada nos rins submetidos à lesão de isquemia/reperfusão e sua ativação no processo de inflamação apresenta impacto negativo na função deste órgão [27]. A maior expressão da COX-2 na mácula densa em situações de hipoperfusão renal contribui para a resposta de vasoconstrição renal, diminuindo o FSR e o RFG, pelo mecanismo de *feedback* tubuloglomerular [12, 14]. Dessa forma, o bloqueio seletivo da COX-2 com parecoxibe, além de reduzir a resposta inflamatória nos rins submetidos à isquemia por hemorragia, também suprime a resposta vasoativa nos vasos glomerulares decorrente do *feedback* tubuloglomerular.

Feitoza e cols. [27] observaram que o pré-tratamento com o inibidor seletivo da COX-2 rofecoxibe associou-se a melhora ainda mais significativa na função renal de ratos submetidos à lesão renal de isquemia-reperfusão, comparado com o pré-tratamento com AINE não seletivo. Os mecanismos envolvidos na proteção renal dos inibidores da COX não estão completamente elucidados. Estudos anteriores demonstram que os inibidores da COX são capazes de suprimir níveis de TNF- α no tecido renal após isquemia [55]. Após isquemia renal, a COX estimula a produção de TNF- α pela via dependente do fator nuclear NF- κ B e pela ativação de outras citocinas, como IL-6 e IL-1 β , inibidas por AINE não seletivo em estudo prévio [55]. Da mesma forma, os resultados do presente estudo demonstraram que o uso do inibidor seletivo da COX-2 parecoxibe reduziu a resposta inflamatória após situação de lesão renal decorrente de

hipoperfusão por hemorragia, como se observa pelos menores níveis séricos de citocinas nos ratos pré-tratados com este AINE.

Estes resultados ilustram o potencial dos inibidores seletivos da COX-2 em diminuir a agressão renal causada por hipovolemia/ hemorragia. Uma vez que a expressão da COX-2 aumenta precocemente após lesão renal isquêmica, o seu bloqueio na via de metabolismo do ácido araquidônico é capaz de atenuar a resposta inflamatória que ocorre subsequentemente.

Em relação aos níveis teciduais de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α , obtidos no sobrenadante do homogeneizado renal, não se observou diferença entre os grupos. Isso pode ter ocorrido devido ao tempo de extração dos rins no experimento. A nefrectomia foi realizada 30 minutos após o término da hemorragia, podendo ser tempo insuficiente para o aumento da produção e liberação de citocinas pelas células renais. Da mesma forma, Kurcer e cols. [56] verificaram, em ratos, que a isquemia renal promoveu alterações estruturais e funcionais neste órgão, sem aumentar os níveis teciduais de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , obtidos no sobrenadante renal. Donnahoo e cols. [57] também não obtiveram aumento de TNF- α no sobrenadante renal após 30 e 60 minutos de isquemia renal, mas observaram este aumento somente após uma hora de isquemia seguida por uma hora de reperfusão renal. No entanto, após 30 minutos de isquemia renal, constataram maior indução e expressão do RNA-mensageiro de TNF- α no tecido renal.

O aumento das citocinas séricas pró-inflamatórias após lesão renal pode ser devido a vários fatores, desde a maior produção por linfócitos, monócitos e macrófagos, células endoteliais e fibroblastos, como pelas próprias células mesangiais e células epiteliais tubulares renais [13, 34, 54]. Outro fator que poderia influenciar o aumento dessas citocinas no grupo submetido à hemorragia é a diminuição do *clearance* renal [54]. Hoke e cols. [58] verificaram aumento dos níveis séricos de IL-1 β , IL-6 e IL-10 após nefrectomia bilateral. O aumento da produção extra-renal, acompanhado da ausência de eliminação renal, explicam o aumento desses valores de citocinas.

Os resultados desta pesquisa indicam que, em situações de hemorragia, o aumento das citocinas séricas por células extra-renais é considerável, em detrimento da produção tecidual renal dessas citocinas, uma vez que os valores teciduais desses

mediadores obtidos no sobrenadante renal não diferiram entre os grupos submetidos ou não à hipoperfusão renal.

A medula renal, área responsável pela concentração da urina, é a região do rim mais vulnerável à hipóxia consequente a lesões isquêmicas. Qualquer agressão que envolva diminuição na oferta de oxigênio ou no FSR pode causar disfunção tubular e aumento do sódio urinário, ativando o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular na mácula densa medular, com consequente vasoconstrição das arteríolas glomerulares e redução da filtração glomerular [12, 13].

Neste trabalho observou-se que o RFG e o FSR foram menores no grupo submetido à hemorragia pré-tratado com placebo. Apesar de não haver significância estatística, os ratos pré-tratados com parecoxibe apresentaram melhor função renal em situações de hemorragia, com valores maiores de RFG e FSR comparados àqueles que receberam placebo.

Existem controvérsias quanto aos efeitos renais do parecoxibe e de outros inibidores seletivos da COX-2. Patel e cols. [28] utilizaram um modelo experimental de isquemia-reperfusão para avaliar os efeitos renais da administração de parecoxibe e observaram piora da função renal (com elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina e redução no *clearance* de creatinina) e maior grau de lesão tecidual nos ratos tratados com este inibidor de COX-2. Outros autores também contestaram a segurança renal dos inibidores seletivos de COX-2 e reprovaram sua utilização em casos de possíveis alterações fisiológicas ou hipoperfusão renal [19-21].

Entretanto, vários estudos demonstram que o bloqueio da enzima COX-2 associa-se a melhores resultados na função e na histologia de vários órgãos após lesão de isquemia-reperfusão [27, 59, 60]. Feitoza e cols. [61] verificaram que o pré-tratamento com indometacina, um inibidor não seletivo da COX, em modelo experimental de isquemia-reperfusão renal, promove proteção deste órgão, melhorando a função e diminuindo a necrose tubular observada após este tipo de agressão. Posteriormente, observaram melhora ainda mais significativa na função e histologia renais quando se utilizou o inibidor seletivo de COX-2 rofecoxibe previamente à agressão renal [27]. Além disso, a inibição da COX também reduziu os níveis de fibrose renal após lesão inflamatória deste órgão [50].

Hocherl e cols.[26] verificaram que o pré-tratamento com parecoxibe melhorou o *clearance* de creatinina em ratos submetidos a modelo experimental de sepse grave, com infusão de endotoxinas, e preveniu reduções do *clearance* de PAH após agressão renal tanto por endotoxemia quanto por isquemia-reperfusão. Hauser e cols. [62] pesquisaram os efeitos renais do parecoxibe aplicado continuamente por via intra-arterial renal após clampeamento aórtico supra-renal, em porcos. Observaram que o *clearance* de creatinina, nos animais tratados com este inibidor seletivo da COX-2, foi significativamente melhor do que o do grupo controle durante o período de isquemia e após a reperfusão. Observaram ainda menores níveis de lactato após o desclampeamento aórtico nos porcos tratados com parecoxibe, demonstrando a eficácia deste AINE seletivo na proteção da função renal e no balanço de lactato após lesão renal de isquemia-reperfusão.

Há controvérsias sobre o fato de os inibidores seletivos de COX-2 alterarem a resistência vascular renal. Alguns estudos mostram o efeito de vasoconstrição renal quando estes são utilizados por tempo prolongado, enquanto outros não observam alterações na hemodinâmica renal com seu uso nem em curto nem em longo prazo [8, 17, 22, 23, 63].

A maior resistência vascular renal observada no grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com placebo deve-se à hipoperfusão por hipovolemia. Ocorre aumento da resistência vascular e diminuição do FSR e do RFG, de acordo com o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular. Heller e cols. [64] estudaram as alterações na hemodinâmica renal decorrentes da redução da pressão de perfusão deste órgão, em cães, causadas tanto por hipotensão hemorrágica como por clampeamento da artéria renal. Observaram queda mais precoce e acentuada no FSR e no RFG após hipotensão por hemorragia do que após o clampeamento renal. Observaram ainda que a queda acentuada no FSR durante a hemorragia foi acompanhada de importante aumento da RVR, com contribuição tanto da arteríola aferente como eferente. Os dados do presente estudo, pelo contrário, mostraram queda da RVR no momento M_f em todos os grupos, inclusive naqueles submetidos à hemorragia. Apesar de também apresentar queda neste parâmetro hemodinâmico, o grupo Plac/H apresentou RVR maior do que o grupo Plac/SH. A queda da RVR nos grupos submetidos à hemorragia pode ter sido consequente ao fato do M_f se dar apenas após trinta minutos do término da sangria,

sendo os rins mantidos sob os efeitos vasodilatadores da anestesia com sevoflurano, somado aos efeitos compensatórios das infusões endovenosas contínuas até este momento, podendo ser suficientes para inibir a vasoconstrição renal. Apesar de não haver significância estatística, o grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com parecoxibe apresentou menor RVR após a hemorragia, comparado àquele pré-tratado com placebo. O uso deste inibidor seletivo da COX-2 pode ter contribuído para impedir a vasoconstrição compensatória decorrente da redução no FSR.

Araújo e cols. [14] verificaram que a enzima COX-2 na mácula densa regula o *feedback* tubuloglomerular, suprime o óxido nítrico (NO) e aumenta os efeitos do TXA₂. A inibição da COX-2 de forma aguda pelo parecoxibe promove aumento da relação NO/TXA₂, suprime o *feedback* tubuloglomerular e sua consequente resposta de vasoconstrição renal. Da mesma forma, no presente estudo, mostrou-se que o parecoxibe inibiu a vasoconstrição renal nos ratos submetidos à hemorragia, observada pelos níveis de RVR destes serem semelhantes aos dos ratos não submetidos à hemorragia. O parecoxibe, ao inibir o *feedback* tubuloglomerular, permitiu maior fluxo sanguíneo glomerular e maior RFG no grupo submetido à hipoperfusão renal, apesar de não haver valor estatístico significativo.

Na análise histológica dos rins, a congestão e ectasia vasculares ocorreram principalmente de forma leve nos quatro grupos de estudo, sem diferença entre os grupos. Uma vez que se esperava maior grau de lesão tubular nos rins submetidos à hipoperfusão por hemorragia, verificou-se que o uso prévio de parecoxibe preveniu as lesões tubulares nesta situação. Observou-se que o grupo submetido à hemorragia e pré-tratado com placebo apresentou maior porcentagem de dilatação e degeneração tubulares. Da mesma forma, Guedes e cols. [65] avaliaram as repercussões histológicas renais após o pré-tratamento com AINE não-seletivo (cetoprofeno) em ratos submetidos à hemorragia aguda e observaram, no grupo submetido a este pré-tratamento, menor grau de necrose tubular aguda. Corroborando esse estudo, os achados do presente estudo também demonstraram os efeitos protetores do parecoxibe, um AINE inibidor seletivo da COX-2, contra as lesões renais de hipoperfusão.

As citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1, em situações de lesão isquêmica, provocam mudanças nas células epiteliais dos túbulos proximais causadas por ruptura no citoesqueleto de actina e disjunções em moléculas de adesão intercelular [13].

Postula-se que as citocinas, ao interagirem com seus receptores localizados na membrana celular, regulam a transcrição de inúmeros genes e determinam modificações do comportamento das células presentes no tecido renal [49]. As citocinas pró-inflamatórias são mediadoras de disfunção orgânica, aumentam a atração de moléculas de adesão e quimiocinas, causando infiltração de leucócitos e subsequente dano tecidual [58].

Miyajima e cols. [66] observaram que o tratamento com inibidor seletivo da COX-2 (etodolaco) preveniu lesões tubulares e reduziu a fibrose intersticial em rins submetidos à obstrução ureteral, devido à significativa diminuição na produção tecidual de PGE2 e de fator de crescimento transformador- β (TGF- β), uma vez que a enzima COX-2 determina a secreção do TGF- β e sua consequente deposição de colágeno e fibrina no rim acometido. Recente estudo sugere que, em situações de hiperfiltração glomerular, como diabetes e estado pós-nefrectomia parcial, o uso em longo prazo dos inibidores seletivos de COX-2 exibem potencial efeito renoprotetor, reduzindo a proteinúria, a deposição de matriz extracelular e a consequente esclerose glomerular nestes casos [24].

Considerações finais

A hipoperfusão renal decorrente de hipovolemia e hipotensão constitui a principal causa de insuficiência renal aguda, sendo importante fator de risco durante o período perioperatório. Atualmente, sabe-se que a inflamação desempenha papel importante na fisiopatologia da lesão renal isquêmica.

Estudos anteriores a este demonstraram que os inibidores seletivos da COX-2 administrados previamente ao estresse cirúrgico bloqueiam a cascata inflamatória decorrente do estímulo nódico, melhoram a analgesia pós-operatória e reduzem os níveis de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, existem controvérsias acerca dos possíveis efeitos deletérios na função renal destes novos AINES seletivos, apesar de recentemente ter sido demonstrado que o rofecoxibe é o único AINE inibidor seletivo da COX-2 associado com maior risco renal (disfunção renal, hipertensão e edema), tendo sido este já retirado do mercado. Apesar de não haver evidências de maior risco renal com o parecoxibe, maior risco de eventos trombóticos cardiovasculares foi observado após o uso deste AINE em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de

revascularização do miocárdio, devendo ser evitado seu uso como analgésico em tais circunstâncias. Já em pacientes submetidos a cirurgias não-cardíacas, a utilização do parecoxibe na analgesia perioperatória mostra-se eficaz e segura.

Os dados do presente estudo sugerem que o pré-tratamento com parecoxibe reduziu a resposta inflamatória e as lesões renais de ratos submetidos à hemorragia aguda. A função renal (RFG, FSR e RVR) foi agravada no grupo submetido à hemorragia pré-tratado com placebo. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, houve melhor função renal nos ratos submetidos à hemorragia e pré-tratados com parecoxibe, comparado àqueles pré-tratados com placebo. O parecoxibe, ao inibir a enzima COX-2, reduziu os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias importantes para o início e propagação da cascata inflamatória, que culmina nos agravos à função e histologia renais. A inibição da COX-2, em situação aguda de hemorragia, suprime o *feedback* tubuloglomerular evitando a vasoconstrição renal e, conseqüentemente, aumentando o FSR e RFG nessa situação de hipoperfusão renal. Os menores escores de degeneração tubular nos rins de ratos submetidos à hemorragia e pré-tratados com parecoxibe indicam os efeitos benéficos do uso em dose única deste AINE seletivo na prevenção de lesão tubular isquêmica decorrente de choque por hemorragia.

6 CONCLUSÃO

O pré-tratamento com dose única de parecoxibe reduziu a resposta inflamatória e a lesão renal, sem, no entanto, alterar a função renal, em ratos submetidos à hemorragia aguda.

7 REFERÊNCIAS

1. Gilron, I., B. Milne, and M. Hong, *Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions*. Anesthesiology, 2003. **99**(5): p. 1198-208.
2. Langford, R.M., et al., *Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial*. Clin Drug Investig, 2009. **29**(9): p. 577-90.
3. Nussmeier, N.A., et al., *Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery*. Anesthesiology, 2006. **104**(3): p. 518-26.
4. Lloyd, R., et al., *Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD004771.
5. Zhang, J., E.L. Ding, and Y. Song, *Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials*. JAMA, 2006. **296**(13): p. 1619-32.
6. Harirforoosh, S. and F. Jamali, *Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varying extent of COX-2-COX-1 selectivity on urinary sodium and potassium excretion in the rat*. Can J Physiol Pharmacol, 2005. **83**(1): p. 85-90.
7. Nussmeier, N.A., et al., *Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery*. N Engl J Med, 2005. **352**(11): p. 1081-91.
8. Cheng, H.F. and R.C. Harris, *Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors*. Curr Pharm Des, 2005. **11**(14): p. 1795-804.
9. Harris, R.C., Jr., *Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology*. Am J Cardiol, 2002. **89**(6A): p. 10D-17D.
10. Norregaard, R., et al., *COX-2 inhibition prevents downregulation of key renal water and sodium transport proteins in response to bilateral ureteral obstruction*. Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **289**(2): p. F322-33.
11. Gambaro, G. and M.A. Perazella, *Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors*. J Intern Med, 2003. **253**(6): p. 643-52.
12. Brezis, M. and S. Rosen, *Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease*. N Engl J Med, 1995. **332**(10): p. 647-55.
13. Bonventre, J.V. and A. Zuk, *Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease?* Kidney Int, 2004. **66**(2): p. 480-5.

14. Araujo, M. and W.J. Welch, *Cyclooxygenase 2 inhibition suppresses tubuloglomerular feedback: roles of thromboxane receptors and nitric oxide*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **296**(4): p. F790-4.
15. Breyer, M.D. and R.M. Breyer, *Prostaglandin E receptors and the kidney*. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. **279**(1): p. F12-23.
16. Tokuyama, H., et al., *Role of nitric oxide and prostaglandin E2 in acute renal hypoperfusion*. Nephrology (Carlton), 2003. **8**(2): p. 65-71.
17. Harris, R.C., *COX-2 and the kidney*. J Cardiovasc Pharmacol, 2006. **47 Suppl 1**: p. S37-42.
18. Koppert, W., et al., *The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery*. Anesth Analg, 2006. **103**(5): p. 1170-6.
19. Perazella, M.A. and J. Eras, *Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic?* Am J Kidney Dis, 2000. **35**(5): p. 937-40.
20. Breyer, M.D., C. Hao, and Z. Qi, *Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney*. Curr Opin Crit Care, 2001. **7**(6): p. 393-400.
21. Brater, D.C., *Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(4 Suppl): p. S15-20; discussion S21-3.
22. Black, S.C., et al., *Differential effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor versus indomethacin on renal blood flow in conscious volume-depleted dogs*. J Cardiovasc Pharmacol, 1998. **32**(5): p. 686-94.
23. Harding, P., O.A. Carretero, and W.H. Beierwaltes, *Chronic cyclooxygenase-2 inhibition blunts low sodium-stimulated renin without changing renal haemodynamics*. J Hypertens, 2000. **18**(8): p. 1107-13.
24. Cheng, H.F. and R.C. Harris, *Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension*. Hypertension, 2004. **43**(3): p. 525-30.
25. Komers, R., S. Anderson, and M. Epstein, *Renal and cardiovascular effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(6): p. 1145-57.
26. Hocherl, K., C. Schmidt, and M. Bucher, *COX-2 inhibition attenuates endotoxin-induced downregulation of organic anion transporters in the rat renal cortex*. Kidney Int, 2009. **75**(4): p. 373-80.
27. Feitoza, C.Q., et al., *Cyclooxygenase 1 and/or 2 blockade ameliorates the renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury*. Int Immunopharmacol, 2005. **5**(1): p. 79-84.
28. Patel, N.S., et al., *The role of cyclooxygenase-2 in the rodent kidney following ischaemia/reperfusion injury in vivo*. Eur J Pharmacol, 2007. **562**(1-2): p. 148-54.
29. Akcay, A., Q. Nguyen, and C.L. Edelstein, *Mediators of inflammation in acute kidney injury*. Mediators Inflamm, 2009. **2009**: p. 137072.

30. Chiao, H., et al., *Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats*. J Clin Invest, 1997. **99**(6): p. 1165-72.
31. Koken, T., et al., *Which is more effective in the prevention of renal ischemia-reperfusion-induced oxidative injury in the early period in mice: interleukin (IL)-10 or anti-IL-12?* Clin Biochem, 2004. **37**(1): p. 50-5.
32. Cassatella, M.A., et al., *Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide*. J Exp Med, 1993. **178**(6): p. 2207-11.
33. Ayala, A., et al., *Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin*. Cytokine, 1990. **2**(3): p. 170-4.
34. Patel, N.S., et al., *Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion*. J Pharmacol Exp Ther, 2005. **312**(3): p. 1170-8.
35. Donnahoo, K.K., et al., *Review article: the role of tumor necrosis factor in renal ischemia-reperfusion injury*. J Urol, 1999. **162**(1): p. 196-203.
36. Cheer, S.M. and K.L. Goa, *Parecoxib (parecoxib sodium)*. Drugs, 2001. **61**(8): p. 1133-41; discussion 1142-3.
37. Desjardins, P.J., et al., *The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively*. Anesth Analg, 2001. **93**(3): p. 721-7.
38. Malan, T.P., Jr., et al., *Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty*. Anesthesiology, 2003. **98**(4): p. 950-6.
39. Niruthisard, S., et al., *Improving the analgesic efficacy of intrathecal morphine with parecoxib after total abdominal hysterectomy*. Anesth Analg, 2007. **105**(3): p. 822-4.
40. Schug, S.A., et al., *Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data*. Anesth Analg, 2009. **108**(1): p. 299-307.
41. Riest, G., et al., *Preventive effects of perioperative parecoxib on post-discectomy pain*. Br J Anaesth, 2008. **100**(2): p. 256-62.
42. de Souza Silva, M., et al., *Rat model of depending prostaglandin renal state: effect of ketoprofen*. Ren Fail, 2006. **28**(1): p. 77-84.
43. Cheng, Y.J., et al., *Fluid administration prevents renal dysfunction during hypotension under spinal anesthesia in a rat model*. Acta Anaesthesiol Sin, 2003. **41**(1): p. 7-12.
44. Sivarajah, A., M.C. McDonald, and C. Thiernemann, *The cardioprotective effects of preconditioning with endotoxin, but not ischemia, are abolished by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma antagonist*. J Pharmacol Exp Ther, 2005. **313**(2): p. 896-901.

45. Ronnhedh, C., M. Jaquenod, and L.E. Mather, *Urineless estimation of glomerular filtration rate and renal plasma flow in the rat*. J Pharmacol Toxicol Methods, 1996. **36**(3): p. 123-9.
46. Erni, D., et al., *Haemorrhage during anaesthesia and surgery: continuous measurement of microcirculatory blood flow in the kidney, liver, skin and skeletal muscle*. Eur J Anaesthesiol, 1995. **12**(4): p. 423-9.
47. Diego, L.A., et al., *Glibenclamide effects on renal function and histology after acute hemorrhage in rats under sevoflurane anesthesia*. Ren Fail, 2007. **29**(8): p. 1039-45.
48. Kielar, M.L., et al., *Maladaptive role of IL-6 in ischemic acute renal failure*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(11): p. 3315-25.
49. Vianna, H.R., et al., *[Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines]*. J Bras Nefrol, 2011. **33**(3): p. 351-64.
50. Feitoza, C.Q., et al., *Inhibition of COX 1 and 2 prior to renal ischemia/reperfusion injury decreases the development of fibrosis*. Mol Med, 2008. **14**(11-12): p. 724-30.
51. Haq, M., et al., *Role of IL-1 in renal ischemic reperfusion injury*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(4): p. 614-9.
52. Jang, H.R., et al., *The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney*. J Mol Med (Berl), 2009. **87**(9): p. 859-64.
53. Simmons, E.M., et al., *Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1357-65.
54. Andres-Hernando, A., et al., *Cytokine production increases and cytokine clearance decreases in mice with bilateral nephrectomy*. Nephrol Dial Transplant, 2012.
55. Feitoza, C.Q., et al., *Modulation of inflammatory response by selective inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in acute kidney injury*. Inflamm Res, 2010. **59**(3): p. 167-75.
56. Kurcer, Z., et al., *Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines*. J Pineal Res, 2007. **43**(2): p. 172-8.
57. Donnahoo, K.K., et al., *Early kidney TNF-alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion*. Am J Physiol, 1999. **277**(3 Pt 2): p. R922-9.
58. Hoke, T.S., et al., *Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(1): p. 155-64.
59. Candelario-Jalil, E., et al., *Post-ischaemic treatment with the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide reduces blood-brain barrier disruption and leukocyte infiltration following transient focal cerebral ischaemia in rats*. J Neurochem, 2007. **100**(4): p. 1108-20.

60. Hamada, T., et al., *Cyclooxygenase-2 deficiency enhances Th2 immune responses and impairs neutrophil recruitment in hepatic ischemia/reperfusion injury*. J Immunol, 2008. **180**(3): p. 1843-53.
61. Feitoza, C.Q., et al., *Pretreatment with indomethacin protects from acute renal failure following ischemia-reperfusion injury*. Transplant Proc, 2002. **34**(7): p. 2979-80.
62. Hauser, B., et al., *Effects of intrarenal administration of the cox-2 inhibitor parecoxib during porcine suprarenal aortic cross-clamping*. Shock, 2005. **24**(5): p. 476-81.
63. Lopez, R., et al., *Role of cyclooxygenase-2 in the control of renal haemodynamics and excretory function*. Acta Physiol Scand, 2003. **177**(4): p. 429-35.
64. Heller, J. and V. Horacek, *Glomerular haemodynamics during renal artery clamping and haemorrhage in the dog*. Exp Physiol, 1997. **82**(5): p. 935-42.
65. Guedes, F.S., Jr., et al., *Renal histology and immunohistochemistry after acute hemorrhage in rats under sevoflurane and ketoprofen effect*. Acta Cir Bras, 2012. **27**(1): p. 37-42.
66. Miyajima, A., et al., *Does cyclooxygenase-2 inhibitor prevent renal tissue damage in unilateral ureteral obstruction?* J Urol, 2001. **166**(3): p. 1124-9.

APÊNDICE

Tabela 28 - Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Plac/SH

Rato	Peso	Temp (M_i)	Temp (M_f)	PAM (M_i)	PAM (M_f)	Ht (M_i)	Ht (M_f)
1	450	38,2	37	127	101	40	36
2	360	38	38,1	53	59	47	45
3	500	38	37,8	76	81	39	37
4	510	37,9	37,6	83	80	44	41
5	430	37,6	37,6	93	80	44	42
6	550	37,6	37,4	90	74	43	40
7	380	38	38,1	68	81	44	41
8	340	37,8	38	67	81	41	38
9	350	38	38,5	94	90	40	38
10	370	38,4	38,1	57	59	43	41
11	450	37	37,6	65	70	44	43
Média	426	37,9	37,8	79	78	43	40
± DP	72	0,36	0,41	21	12	2	3

Tabela 29 - Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Pcx/SH

Rato	Peso	Temp (M_i)	Temp (M_f)	PAM (M_i)	PAM (M_f)	Ht (M_i)	Ht (M_f)
1	450	38,1	37,8	66	71	43	38
2	340	38,1	37,6	72	78	42	39
3	350	37,1	37,6	74	89	41	40
4	340	37,8	38	96	97	44	42
5	480	37,4	37,8	90	91	44	42
6	480	38,2	37,8	82	91	45	40
7	450	37,7	37,5	83	80	44	42
8	380	37,1	36,8	109	96	44	40
9	470	37,8	37	98	83	43	40
10	350	37,8	37,5	72	76	41	40
11	340	37,7	37,8	87	74	44	42
Média	403	37,7	37,6	84	84	43	40
± DP	62	0,37	0,36	13	9	1	1

Tabela 30 - Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Plac/H

Rato	Peso	Temp (M_i)	Temp (M_f)	PAM (M_i)	PAM (M_f)	Ht (M_i)	Ht (M_f)
1	440	37,6	37,9	101	66	43	38
2	300	38,7	38,1	130	96	44	38
3	310	38,6	38,1	129	71	45	36
4	470	36	38	97	44	43	36
5	470	38	37,9	86	38	43	34
6	570	37,5	37,3	90	28	44	33
7	450	38,3	37,7	58	26	45	35
8	450	37,7	37,8	97	46	45	35
9	490	38,6	38,3	71	44	44	35
10	510	37,6	37	86	32	45	35
11	460	38	37,6	103	28	45	34
Média	447	37,9	37,8	95	47	44	35
± DP	79	0,76	0,38	21	22	0,9	2

Tabela 31 - Resultados e média com desvio padrão de peso (g), temperatura (Temp) (°C), pressão arterial média (PAM) (mmHg) e hematócrito (Ht) (%) nos momentos M_i e M_f dos ratos do grupo Pcx/H

Rato	Peso	Temp (M_i)	Temp (M_f)	PAM (M_i)	PAM (M_f)	Ht (M_i)	Ht (M_f)
1	390	37,4	37,6	91	47	44	33
2	360	37,7	37,6	77	42	40	33
3	350	36,7	37,5	69	57	43	34
4	440	37,6	37,8	110	64	46	34
5	420	36,7	37,2	66	49	35	30
6	470	37,6	37,2	82	52	45	35
7	410	37,6	37,3	62	47	44	35
8	440	37,8	37,7	86	47	43	35
9	450	36,7	37	129	55	44	35
10	450	37,1	37,6	86	59	41	33
11	470	38,2	37,8	74	32	44	34
Média	423	37,4	37,5	85	50	43	34
± DP	41	0,50	0,46	20	9	3	1

Tabela 32 - Resultados dos escores (zero = ausência de lesão; 1= lesão leve; 2= lesão moderada; 3= lesão acentuada) das alterações histológicas (ectasia vascular, congestão vascular, dilatação tubular, degeneração tubular, necrose tubular, presença de células polimorfonucleares e mononucleares) encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Plac/SH

Rim	Ectasia vascular	Congestão Vascular	Dilatação tubular	Degeneração tubular	Necrose tubular
D	1	1	0	0	0
E	0	1	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	1	1	0	0
E	1	0	0	0	0
D	1	2	0	0	0
E	0	1	0	1	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	1	1	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	0	0	0	0	0
D	1	2	0	0	0
E	0	1	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	0	0	1	0	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	0	0	0	0
E	1	0	0	0	0

Tabela 33 - Resultados dos escores (zero = ausência de lesão; 1= lesão leve; 2= lesão moderada; 3= lesão acentuada) das alterações histológicas (ectasia vascular, congestão vascular, dilatação tubular, degeneração tubular, necrose tubular, presença de células polimorfonucleares e mononucleares) encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Pcx/SH

Rim	Ectasia vascular	Congestão vascular	Dilatação tubular	Degeneração tubular	Necrose tubular
D	0	2	0	0	0
E	1	0	0	1	0
D	1	0	0	0	0
E	1	2	0	0	0
D	1	0	0	0	0
E	1	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0
E	1	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	1	1	0
D	0	0	0	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	2	2	0	1	0
D	2	2	0	1	0
E	2	2	0	1	0
D	1	1	0	0	0
E	1	2	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	0	1	0	0	0

Tabela 34 - Resultados dos escores (zero = ausência de lesão; 1= lesão leve; 2= lesão moderada; 3= lesão acentuada) das alterações histológicas (ectasia vascular, congestão vascular, dilatação tubular, degeneração tubular, necrose tubular, presença de células polimorfonucleares e mononucleares) encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Plac/H

Rim	Ectasia vascular	Congestão vascular	Dilatação tubular	Degeneração tubular	Necrose tubular
D	0	0	1	0	0
E	1	1	2	0	0
D	2	1	0	0	0
E	2	2	0	1	0
D	1	1	1	0	0
E	1	0	1	1	0
D	1	1	1	1	0
E	1	1	1	1	0
D	1	1	0	1	0
E	1	1	1	0	0
D	1	1	1	0	0
E	0	0	1	0	0
D	1	0	1	1	0
E	2	2	0	1	0
D	2	2	0	1	0
E	2	2	2	1	0
D	1	2	1	1	0
E	1	1	0	1	0
D	1	1	2	1	0
E	1	2	2	2	0
D	1	1	1	1	0
E	2	2	2	1	0

Tabela 35 - Resultados dos escores (zero = ausência de lesão; 1= lesão leve; 2= lesão moderada; 3= lesão acentuada) das alterações histológicas (ectasia vascular, congestão vascular, dilatação tubular, degeneração tubular, necrose tubular, presença de células polimorfonucleares e mononucleares) encontradas nos rins direito (D) e esquerdo (E) dos ratos do grupo Pcx/H

Rim	Ectasia vascular	Congestão vascular	Dilatação tubular	Degeneração tubular	Necrose tubular
D	2	1	0	0	0
E	2	2	0	2	0
D	1	2	1	0	0
E	2	2	0	1	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	0	0	0
D	1	0	0	1	0
E	2	1	0	1	0
D	2	0	0	0	0
E	1	0	0	0	0
D	2	1	0	0	0
E	2	2	0	0	0
D	1	1	0	0	0
E	1	0	0	0	0
D	0	0	0	0	0
E	0	0	0	0	0
D	1	0	0	0	0
E	1	0	0	0	0
D	0	0	0	1	0
E	1	1	0	1	0
D	1	1	0	0	0
E	1	1	1	0	0

Tabela 36 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Plac/SH

Rato	Rim	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	D	3,0	0,2	2,5	16,8	0,4
	E	21,9	3,4	27,5	96,9	6,2
2	D	17,5	4,6	55,8	164,7	9,2
	E	18,1	3,7	48,0	120,2	8,7
3	D	22,0	4,3	58,4	164,7	13,7
	E	16,8	2,5	36,3	100,3	5,7
4	D	18,1	5,0	58,4	170,9	14,1
	E	19,0	3,9	54,9	158,5	10,7
5	D	14,0	3,4	30,6	103,6	6,0
	E	15,0	3,5	34,6	116,9	6,5
6	D	14,6	4,5	46,3	120,2	9,4
	E	13,8	4,9	39,5	144,4	8,3
7	D	11,0	2,5	36,3	113,6	6,5
	E	12,3	2,7	31,4	112,0	7,9
8	D	15,6	3,7	48,0	142,8	10,2
	E	15,5	3,7	48,8	139,6	10,6
9	D	17,5	4,0	39,5	116,9	6,7
	E	14,3	3,9	22,2	93,4	5,5
10	D	24,4	4,6	69,3	172,4	13,1
	E	14,4	3,4	54,9	152,2	10,8
11	D	13,1	2,2	31,4	126,7	8,1
	E	15,5	3,2	36,3	133,2	8,6

Tabela 37 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina - 1 β), IL-6 (interleucina – 6), IL-10 (interleucina – 10) e TNF- α (fator de necrose tumoral – α) no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Pcx/SH

Rato	Rim	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	D	6,5	0,8	12,2	46,3	1,7
	E	13,6	3,0	37,9	107,0	8,5
2	D	16,7	4,8	41,2	126,7	8,2
	E	2,2	0,2	3,6	11,9	0,2
3	D	14,7	4,4	42,9	145,9	11,1
	E	11,7	4,0	37,9	116,9	8,7
4	D	20,1	4,5	56,7	175,5	15,2
	E	16,7	4,2	55,8	145,9	10,1
5	D	17,9	4,2	53,2	155,4	11,9
	E	17,0	3,8	48,0	142,8	12,3
6	D	19,0	3,8	44,6	149,1	11,8
	E	13,4	1,8	16,3	61,5	3,3
7	D	14,7	4,5	54,9	142,8	12,8
	E	14,7	3,8	53,2	153,8	10,6
8	D	13,4	2,9	36,3	120,2	5,8
	E	11,8	3,5	41,2	130,0	8,0
9	D	15,5	4,5	54,9	161,6	12,1
	E	20,1	5,2	65,6	174,0	17,5
10	D	15,2	2,9	28,3	107,0	6,3
	E	2,5	0,2	2,5	16,8	0,4
11	D	18,6	3,6	31,4	142,8	6,8
	E	13,7	3,9	37,9	123,5	4,4

Tabela 38 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina – 6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral – α) no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Plac/H

Rato	Rim	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	D	8,4	3,8	38,7	136,4	4,3
	E	8,6	3,4	37,9	145,9	7,9
2	D	11,8	3,6	53,2	139,6	7,8
	E	8,8	3,1	25,2	116,9	4,6
3	D	10,7	3,6	36,3	113,6	5,9
	E	8,4	3,1	23,7	113,6	6,2
4	D	14,6	4,0	49,7	161,6	10,4
	E	15,0	3,3	41,2	136,4	10,6
5	D	14,9	4,5	50,5	164,7	10,6
	E	12,9	4,7	42,0	147,5	10,8
6	D	17,6	4,2	46,3	152,2	11,9
	E	16,4	3,6	39,5	139,6	11,6
7	D	15,6	4,6	44,6	155,4	9,9
	E	7,8	5,2	23,7	76,0	8,3
8	D	16,4	3,2	62,0	161,6	12,8
	E	21,0	5,1	62,9	167,8	14,7
9	D	16,2	3,6	58,4	149,1	12,3
	E	17,1	4,8	54,0	155,4	12,3
10	D	16,1	4,0	49,7	180,1	8,4
	E	21,4	4,2	48,0	152,2	11,8
11	D	23,6	4,9	41,2	155,4	9,1
	E	13,8	3,4	28,3	93,4	5,5

Tabela 39 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) no sobrenadante dos rins direito (D) e esquerdo (E) macerados dos ratos do grupo Pcx/H

Rato	Rim	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	D	20,3	5,7	82,3	207,2	19,3
	E	21,4	5,1	69,3	189,2	15,0
2	D	18,1	4,9	51,4	164,7	10,4
	E	17,2	4,3	46,3	152,2	10,8
3	D	26,6	5,7	76,6	233,6	21,6
	E	27,7	5,3	74,8	208,6	20,5
4	D	27,0	5,3	46,3	153,8	10,6
	E	14,9	3,9	37,9	103,6	5,0
5	D	7,4	2,8	47,1	68,8	8,1
	E	6,2	0,8	10,9	46,3	1,0
6	D	14,7	3,1	39,5	133,2	10,1
	E	16,7	3,9	42,9	145,9	10,6
7	D	19,0	2,8	51,4	153,8	11,3
	E	14,3	2,8	34,6	130,0	7,7
8	D	18,4	3,6	31,4	98,6	6,2
	E	16,3	3,0	25,2	103,6	4,7
9	D	18,0	4,1	22,2	72,4	11,4
	E	6,7	1,4	12,9	103,6	1,0
10	D	10,7	3,2	37,9	133,2	6,4
	E	21,4	4,5	74,8	180,1	14,1
11	D	18,1	3,4	49,7	139,6	9,9
	E	29,4	6,2	88,0	192,2	19,6

Tabela 40 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) no soro dos ratos do grupo Plac/SH nos momentos M_i e M_f

Rato	Momentos	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	M _i	45,4	66,6	186,4	167,6	31,9
	M _f	20,0	47,7	147	316,5	17,1
2	M _i	45,1	43,6	347	53,9	14,3
	M _f	34,4	47,4	182,5	279,8	22,1
3	M _i	26,4	32,1	233	330,6	27,0
	M _f	64,6	60,4	17,2	74,4	19,1
4	M _i	39,4	94,3	210,5	86,8	35,7
	M _f	34,2	42,8	95,6	55,5	15,0
5	M _i	39,4	78,1	170	86,8	10,3
	M _f	23,9	32,8	300,6	25,9	19,7
6	M _i	40,4	47,7	100,5	42,6	19,7
	M _f	37,4	72,5	124,4	77,5	17,8
7	M _i	23,9	72,5	64,9	167,6	15,7
	M _f	31,4	39,6	169,5	80,6	33,8
8	M _i	41,0	42,6	170	77,5	33,6
	M _f	42,8	45	142,8	120,2	29,8
9	M _i	31,4	46,3	124,4	100,6	26,1
	M _f	34,2	47,7	133,6	22,5	8,5
10	M _i	53,8	32,1	54	113,8	25,0
	M _f	25,8	0,6	54	27,6	12,0
11	M _i	46,9	54,2	85,6	24,2	57,6
	M _f	27,7	26,8	59,5	80,6	13,6

Tabela 41 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) no soro dos ratos do grupo Pcx/SH nos momentos M_i e M_f

Rato	Momentos	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	M _i	29,8	39,6	110,2	88,3	12,8
	M _f	19,7	54,9	115	124,7	25,0
2	M _i	22,6	64,9	105,4	45,8	25,6
	M _f	28,2	28,1	124,4	99,0	26,8
3	M _i	32,9	57,5	178,2	75,9	13,2
	M _f	14,4	44,3	64,9	60,2	18,1
4	M _i	18,7	57,5	243,9	245,7	53,2
	M _f	71,0	17,9	42,6	99,0	73,3
5	M _i	101,9	12,4	178,2	254,2	72,3
	M _f	20,0	65,9	122,3	22,5	9,5
6	M _i	13,4	201,1	212,3	141,1	21,6
	M _f	18,7	35,8	122,3	82,2	9,9
7	M _i	9,8	57,5	156,3	77,5	16,4
	M _f	20,7	22,2	178,2	20,8	15,4
8	M _i	14,7	26,8	169,5	102,1	21,9
	M _f	41,6	24,2	195,4	61,8	13,9
9	M _i	22,3	27,8	331,8	29,3	9,5
	M _f	18,7	26,2	105,4	40,9	7,0
10	M _i	18,1	22,2	75,4	19,0	12,0
	M _f	16,1	24,5	85,6	32,7	10,3
11	M _i	77,3	21,5	30,5	629,5	81,4
	M _f	40,7	31,5	75,4	444,9	85,3

Tabela 42 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral- α) no soro dos ratos do grupo Plac/H nos momentos M_i e M_f

Rato	Momentos	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	M _i	28,9	57,3	240	29,3	9,5
	M _f	165,3	139,7	303,7	885,7	43,8
2	M _i	115,6	138,2	42,6	1115,3	26,9
	M _f	101,6	106,6	730,3	1038,2	38,0
3	M _i	121,1	110,4	814	991,4	36,7
	M _f	52,1	106,2	774,2	422,7	81,8
4	M _i	35,3	83,1	814	450,4	78,0
	M _f	53,8	64,2	730,3	257,1	37,8
5	M _i	102,7	80,2	220,6	596,5	65,5
	M _f	36,8	63,2	479,2	102,1	19,1
6	M _i	53,8	86,6	814	235,7	35,3
	M _f	52,7	53,9	269,4	288,3	36,7
7	M _i	38,6	61,1	539,2	161,8	44,0
	M _f	61,0	61,8	591,2	135,2	38,0
8	M _i	27,1	57,3	598,1	161,8	39,9
	M _f	42,2	82	598,1	245,7	42,5
9	M _i	71,8	44,3	772,4	386,6	45,9
	M _f	40,4	79,5	730,3	166,2	23,0
10	M _i	38,6	69,8	828	152,9	18,8
	M _f	41,6	52,1	297	74,4	19,4
11	M _i	42,8	57	324,1	155,9	15,4
	M _f	23,3	32,8	362,2	185,2	38,0

Tabela 43 - Resultados das citocinas IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), IL-6 (interleucina – 6), IL-10 (interleucina-10) e TNF- α (fator de necrose tumoral – α) no soro dos ratos do grupo Pcx/H nos momentos M_i e M_f

Rato	Momentos	IL-1α	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
1	M _i	43,1	53	464,9	120,2	28,5
	M _f	37,4	69,1	406,8	141,1	30,4
2	M _i	25,8	56,6	377,1	42,6	15,0
	M _f	39,8	55,9	308,7	254,2	52,4
3	M _i	34,1	51,8	115	55,5	17,1
	M _f	39,2	65,2	354,6	83,7	17,1
4	M _i	113,0	47	142,8	365,6	48,0
	M _f	85,8	38,2	195,4	355,8	42,1
5	M _i	49,2	90,1	330,2	147,0	25,6
	M _f	33,8	110	220,0	202,6	22,1
6	M _i	43,4	49,7	414,1	138,1	30,9
	M _f	37,4	42,9	228,9	214,1	25,0
7	M _i	40,1	64,9	392	120,2	27,2
	M _f	26,4	62,1	293,1	285,5	25,6
8	M _i	18,7	52,5	399,4	285,5	26,1
	M _f	20,7	40,2	124,4	11,9	8,1
9	M _i	24,2	40,9	186,8	45,8	12,0
	M _f	22,0	7,3	54	199,7	28,8
10	M _i	33,2	34,2	85,6	299,6	30,4
	M _f	35,3	46,7	124,4	52,3	14,3
11	M _i	61,8	42,9	124,4	185,2	39,2
	M _f	44,8	42,3	110,2	182,2	29,3

Tabela 44 - Resultados de CIOT (*clearances* de iotalamato de sódio) e CPAH (*clearances* de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M_i e M_f

GRUPO Plac/SH				
Rato	M_i		M_f	
	CIOT	CPAH	CIOT	CPAH
1	0,0048078	0,01665687	0,00299693	0,01739308
2	0,0009495	0,02555315	0,00071361	0,02359931
3	0,0037483	0,0187638	0,00269724	0,01475694
4	0,0042692	0,01244245	0,00264435	0,01945904
5	0,0016094	0,02619939	0,00469814	0,01885307
6	0,001156	0,01694577	0,00138265	0,02008388
7	0,0016762	0,03227766	0,00452606	0,0246484
8	0,0019892	0,02710027	0,00459046	0,02683843
9	0,004128	0,02239347	0,0045714	0,02036538
10	0,0050116	0,00500337	0,00397874	0,00943642
11	0,002935	0,00672322	0,003108	0,00642152
Média	0,0029346	0,01909631	0,00326433	0,0183505
Desvio Padrão	0,0015175	0,00864576	0,0013592	0,0061919

Tabela 45 - Resultados de CIOT (*clearances* de iotalamato de sódio) e CPAH (*clearances* de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M_i e M_f

GRUPO Pcx/SH				
Rato	M_i		M_f	
	CIOT	CPAH	CIOT	CPAH
1	0,0037715	0,00624943	0,00352814	0,0068438
2	0,00344862	0,00568053	0,00304785	0,0083001
3	0,0034965	0,00572709	0,00483092	0,0082394
4	0,00352237	0,01658375	0,00517292	0,0059663
5	0,00279107	0,0064091	0,00430187	0,0130882
6	0,00336798	0,01053127	0,00396825	0,0156989
7	0,00419287	0,01725013	0,00382219	0,0189934
8	0,00425428	0,02196212	0,00474769	0,0226287
9	0,00336579	0,0162709	0,00406929	0,0179951
10	0,00340426	0,02649832	0,00491425	0,0181711
11	0,00515996	0,00972952	0,00505879	0,018498
Média	0,00370684	0,0129902	0,00431474	0,0140385
Desvio Padrão	0,00062912	0,0071861	0,00068922	0,0058147

Tabela 46 - Resultados de CIOT (*clearances* de iotalamato de sódio) e CPAH (*clearances* de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M_i e M_f

GRUPO Plac/H				
Rato	M_i		M_f	
	CIOT	CPAH	CIOT	CPAH
1	0,0018193	0,00375038	0,00213259	0,00346204
2	0,0010136	0,00675085	0,00146908	0,00912948
3	0,0007989	0,00474917	0,00160033	0,00752555
4	0,0017615	0,00544077	0,00231088	0,00504889
5	0,0033544	0,00840777	0,00159631	0,00899086
6	0,0010582	0,00471609	0,00064909	0,00780952
7	0,0010412	0,00939746	0,00111191	0,0099862
8	0,0014304	0,00989206	0,00366876	0,01041571
9	0,0032879	0,00940979	0,00418936	0,00673929
10	0,0035837	0,00664143	0,00187464	0,01019368
11	0,0029041	0,01109805	0,00277184	0,01092096
Média	0,0020048	0,0072958	0,00212498	0,0082020
Desvio Padrão	0,0010702	0,0024738	0,00106537	0,00236826

Tabela 47 - Resultados de CIOT (*clearances* de iotalamato de sódio) e CPAH (*clearances* de para-aminohipurato de sódio) dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M_i e M_f

GRUPO Pcx/H				
Rato	M_i		M_f	
	CIOT	CPAH	CIOT	CPAH
1	0,00133339	0,01355402	0,00116444	0,0139042
2	0,00284483	0,01214563	0,00253348	0,0126941
3	0,00157295	0,00605025	0,00141143	0,0072408
4	0,00400229	0,00492874	0,00466542	0,0065541
5	0,00371609	0,01120603	0,00459137	0,0110049
6	0,00355881	0,01106123	0,00341597	0,0114936
7	0,00392036	0,01168313	0,00084983	0,0127149
8	0,00351194	0,01207009	0,00381971	0,013209
9	0,0029630	0,01291548	0,00310181	0,0076226
10	0,00364299	0,01130394	0,00373932	0,0125424
11	0,00382378	0,01580175	0,00368198	0,0134262
Média	0,00317185	0,01115639	0,00299771	0,0111279
Desvio Padrão	0,00092442	0,00312094	0,00133816	0,0026974

Tabela 48 - Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/SH		
Rato	M_i	M_f
1	0,0277614	0,02717669
2	0,0482135	0,04290784
3	0,0307603	0,02342372
4	0,0222187	0,03298142
5	0,0467846	0,03250529
6	0,0297294	0,03347313
7	0,0576387	0,04177695
8	0,0459327	0,04328779
9	0,0373224	0,03284739
10	0,0085468	0,01557305
11	0,0120058	0,01126582
Média	0,0333559	0,03065628
Desvio Padrão	0,015528	0,01059621

Tabela 49 - Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/SH		
Rato	M_i	M_f
1	0,01096390	0,01103839
2	0,00979401	0,01360678
3	0,00970693	0,01373238
4	0,02961384	0,03086012
5	0,01144481	0,02256586
6	0,01914777	0,0261648
7	0,0308038	0,03274716
8	0,03921807	0,03771442
9	0,02854544	0,02999188
10	0,04491241	0,03028522
11	0,01737414	0,03189304
Média	0,02286592	0,02550909
Desvio padrão	0,0124674	0,0090139

Tabela 50 - Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/H		
Rato	M_i	M_f
1	0,00657961	0,0055839
2	0,0120551	0,014725
3	0,00863486	0,0117587
4	0,0095452	0,0078889
5	0,01475047	0,0136225
6	0,00842159	0,011656
7	0,01708629	0,0153634
8	0,01798556	0,0160242
9	0,01680319	0,0103681
10	0,01207533	0,0156826
11	0,02017828	0,0165469
Média	0,01310141	0,0126564
Desvio Padrão	0,0045323	0,0035773

Tabela 51 - Resultados de fluxo sanguíneo renal dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/H		
Rato	M_i	M_f
1	0,02420362	0,02075257
2	0,02024272	0,01894649
3	0,00825571	0,0085330
4	0,00912729	0,00993044
5	0,01724005	0,01572135
6	0,02011132	0,01768239
7	0,02086273	0,01956144
8	0,0211756	0,02032156
9	0,02306336	0,01172713
10	0,01915923	0,0187200
11	0,02821742	0,02034274
Média	0,01924173	0,01656719
Desvio Padrão	0,00595753	0,00446217

Tabela 52 - Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/SH		
Rato	M_i	M_f
1	10,165976	4,74262588
2	3,0535482	2,13636176
3	4,9414306	5,46454588
4	7,3247012	3,15091235
5	4,6228659	4,07804824
6	5,5041882	2,38997647
7	3,10464	2,70862059
8	4,2901676	5,09585294
9	7,1959765	4,00118824
10	17,550334	6,59033471
11	12,031271	13,6104935
Média	7,2531908	4,90626914
Desvio Padrão	4,4306064	3,19990885

Tabela 53 - Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/SH		
Rato	M_i	M_f
1	13,3772294	9,46192941
2	21,6218541	11,6723859
3	21,7812035	11,6512941
4	9,53449412	6,19493573
5	16,3829647	6,46256471
6	8,92184118	5,49402353
7	5,98771765	4,34304
8	7,31402824	5,58211765
9	7,30451647	4,18552941
10	4,58034353	5,94349412
11	14,7277694	5,9943
Média	11,9576329	6,99869223
Desvio Padrão	6,06249668	2,6804933

Tabela 54 - Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/H		
Rato	M_i	M_f
1	34,887420	29,711859
2	35,9460706	14,261495
3	48,1917441	18,380386
4	21,6216424	9,4396235
5	12,4049435	11,245468
6	18,748800	7,9772171
7	7,54341176	5,6411206
8	11,9849206	11,094353
9	8,62324235	8,0702471
10	13,9646294	9,2521765
11	11,0967353	7,2258353
Média	20,4557782	12,027253
Desvio Padrão	13,3970685	6,8547412

Tabela 55 - Resultados de resistência vascular renal dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/H		
Rato	M_i	M_f
1	9,64043294	4,200900
2	10,5662118	4,69157647
3	18,5730141	10,4171294
4	27,3903882	6,17934706
5	9,11498824	10,29840
6	8,67511765	7,94154706
7	7,24831059	3,74055882
8	9,23017765	4,69720588
9	12,4295294	11,7486353
10	9,97488706	5,93541176
11	5,57977412	2,61476471
Média	11,6748029	6,58777059
Desvio Padrão	6,17788044	3,07002778

Tabela 56 – Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Plac/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/SH		
Rato	M_i	M_f
1	0,2886362	0,17230594
2	0,0371571	0,03023859
3	0,1997638	0,18277757
4	0,3431159	0,13589322
5	0,0614289	0,24919786
6	0,0682161	0,06884366
7	0,0519296	0,1836248
8	0,0734015	0,17104072
9	0,184338	0,22447059
10	1,0016517	0,42163667
11	0,4365483	0,48399835
Média	0,2496534	0,21127527
Desvio Padrão	0,2830377	0,13553584

Tabela 57 - Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Pcx/SH, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/SH		
Rato	M_i	M_f
1	0,60349561	0,51552306
2	0,6070943	0,36720512
3	0,61052036	0,58631714
4	0,21239873	0,28900837
5	0,43548551	0,32868298
6	0,31980709	0,25277311
7	0,24306326	0,20123849
8	0,19371009	0,20980898
9	0,20685942	0,22613308
10	0,12847059	0,27044268
11	0,53034056	0,27347795
Média	0,37193141	0,32005554
Desvio Padrão	0,18921951	0,12514603

Tabela 58 - Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Plac/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Plac/H		
Rato	M_i	M_f
1	0,48510492	0,6159912
2	0,15014891	0,1609157
3	0,16821677	0,2126527
4	0,32376248	0,4577009
5	0,39896661	0,1775487
6	0,22438604	0,0831147
7	0,11079613	0,1113442
8	0,14460041	0,3522336
9	0,3494077	0,6216319
10	0,53959453	0,183902
11	0,2616749	0,2538091
Média	0,28696904	0,2937131
Desvio Padrão	0,14476093	0,1925283

Tabela 59 - Resultados de fração de filtração dos animais do grupo Pcx/H, nos momentos M_i e M_f

Grupo Pcx/H		
Rato	M_i	M_f
1	0,0983757	0,0837474
2	0,23422695	0,19957846
3	0,25998011	0,19492715
4	0,81203108	0,71183371
5	0,33161519	0,41720953
6	0,3217373	0,29720723
7	0,33555751	0,06683747
8	0,29096221	0,28917449
9	0,22941176	0,40692042
10	0,3222758	0,29813348
11	0,24198444	0,27423835
Média	0,31619619	0,29452797
Desvio Padrão	0,1781946	0,17818377