

Miguel José Lawand

Comportamento da pressão arterial nos ratos SHR e Wistar-Kyoto expostos ao pneumoperitônio prolongado: estudo experimental com uso do dióxido de carbono para insuflação

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno Pereira

**São Paulo
2008**

A meu saudoso pai Joseph Lawand, com amor e gratidão.

À minha mãe Nadia, a quem não tenho palavras para agradecer todo carinho, amor e paciência nestes anos todos de convivência.

E aos meus irmãos Jorge, Sérgio e Cláudio, que sempre me apoiaram e toleraram meus excessos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno Pereira, orientador desta Tese, pelo apoio e confiança;

Ao inestimável amigo Prof. Dr. Hermano Tavares, pelos conselhos, sugestões e colaboração;

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, pela intervenção junto ao Biotério Central.

Aos Profs. Drs. Hermínio Vega Garcia e Marcelo Rodrigues Borba pelas inestimáveis sugestões durante a qualificação;

À Solange Andreoni pela consultoria estatística;

Aos responsáveis e funcionários do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

Ao Instituto do Coração pelas dosagens laboratoriais desta tese;

E a todos os funcionários do Departamento de Técnica Cirúrgica, sem os quais não seria possível a conclusão deste trabalho.

A Astus Medical Technology LTDA, por ajustar e ceder o insuflador, indispensável à realização da parte experimental da tese.

*“life is a journey
from childhood to maturity
and youth to age,
from innocence to awareness
and ignorance to knowing,
from foolishness to discretion
and then perhaps to wisdom”*

*“A vida é uma jornada
da infância à maturidade
da juventude à velhice,
da inocência à conscientização
da ignorância ao conhecimento,
da insensatez à descrição
e então talvez à sabedoria”*

(Tradução livre por Miguel José Lawand)

Gates of Repentance: The New Union
Prayer Book p. 283, British edition, 1979.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas de títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 – Histórico da laparoscopia.....	2
1.2 – A Cirurgia laparoscópica.....	5
1.3 – Alterações Fisiológicas do Pneumoperitônio.....	8
1.4 – O Sistema Renina – Angiotensina.....	10
2 – OBJETIVO.....	17
3 – REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 – Trabalhos científicos avaliando alterações decorrentes do pneumoperitônio.....	20
3.2 – Repercussões imunológicas do pneumoperitônio.....	26
3.3 – Trabalhos científicos envolvendo o sistema renina-angiotensina.....	27
3.4 – A hipertensão arterial.....	34
3.5 – A inovação na terapêutica da hipertensão arterial.....	36
3.6 – Modelo animal para o estudo da hipertensão arterial.....	37
3.7 – Propriedades da parede arterial do SHR e do WKY.....	39
3.8 – A pressão ideal do pneumoperitônio em ratos.....	41
4 – MÉTODOS.....	42
4.1 – Modelo de hipertensão essencial roedor.....	43
4.2 – Condições pré-operatórias.....	46
4.3 – Procedimento cirúrgico e metodologia.....	46
4.4 – Metodologia da análise estatística.....	53
5 – RESULTADOS.....	55
5.1 – Dados demográficos e basais.....	56
5.2 – Panorama final do experimento.....	59
5.3 – Avaliações da intervenção.....	60
5.3.1 – Pressões.....	60
5.3.2 – Gasometria.....	76
5.3.3 – Comportamento agudo da função renal.....	85
5.3.4 – Atividade da renina plasmática.....	89
6 – DISCUSSÃO.....	96
7 – CONCLUSÕES.....	108
8 – ANEXOS.....	110
9 – REFERÊNCIAS.....	120
10 – Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS

ANG.....	Angiotensina
ANG I.....	Angiotensina I
ANG II, III, IV.....	Angiotensinas II, III, IV
ARP.....	Atividade da renina plasmática
AT1.....	Receptor da angiotensina 1
CO ₂	Dióxido de Carbono
C57.....	cepa de camundongo
ECA.....	Enzima conversora da angiotensina
F344.....	cepa de rato Fisher
HDA.....	hormônio antidiurético
Kg.....	quilograma
mmHg.....	milímetros de mercúrio
PAD.....	pressão arterial diastólica
PAM.....	pressão arterial média
PAS.....	pressão arterial sistólica
PGE ₂	prostaglandina E ₂
PEEP.....	”positive expiratory end-point pressure”
PIA.....	pressão intra-abdominal
RNA.....	ácido ribonucleíco
RNAm.....	RNA mensageiro
SHR.....	”spontaneously hypertensive rat”
SRA.....	sistema renina-angiotensina
WKY.....	rato Wistar-Kyoto

Resumo

Lawand MJ. *Comportamento da pressão arterial nos ratos SHR e Wistar-Kyoto expostos ao pneumoperitônio prolongado: estudo experimental com uso do dióxido de carbono para insuflação* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 134p.

Para avaliar as repercussões da insuflação prolongada da cavidade peritoneal com gás carbônico sobre a hipertensão arterial essencial, utilizou-se ratos machos espontaneamente hipertensos (SHR) e como normotensos ratos machos Wistar-Kyoto (WKY). No total foram utilizados 34 animais, sendo 22 SHRs e 12 WKYs, onde os ratos SHR foram distribuídos aleatoriamente aos grupos G1 e G3. O primeiro grupo (G1) com 12 animais SHRs e o segundo (G2) com 12 animais WKYs foram expostos a pneumoperitônio com dióxido de carbono por 120 minutos, enquanto que o terceiro grupo (G3) com 10 animais SHRs, passou por insuflação da cavidade peritoneal, seguida de punção com trocar e esvaziamento do pneumoperitônio. Os animais deste grupo permaneceram anestesiados e com o abdome puncionado por 2 horas. Previamente a confecção do pneumoperitônio, a artéria e veia femorais direita foram dissecadas e canuladas. A artéria foi conectada ao transdutor de pressão para o registro contínuo da pressão arterial (PA), após a coleta inicial de 0,2 ml para dosagem da gasometria basal e 0,8 ml para as dosagens de uréia (U) e creatinina (Cr) basais. A veia femoral foi utilizada para a expansão volêmica lenta com 10 ml de solução fisiológica após a coleta inicial de 1,0 ml de sangue arterial. Feito isto, procedeu-se a insuflação e punção abdominal mantendo ou não o pneumoperitônio, conforme o grupo. Foram feitas medidas da pressão arterial a cada 15 minutos e 5 minutos após o esvaziamento do abdome. Após a última aferição, foi colhido aproximadamente 3 ml de sangue arterial e 1 ml para a gasometria mais dosagem da U e Cr. A análise multivariada para medidas repetidas ao longo do tempo permitiu concluir que: nos cinco minutos após a desinsuflação, houve diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) nas pressões arteriais sistólica, diastólica e média no G1 com uma curva ascendente em relação ao G2 e G3; O pH diminuiu ($p < 0,0001$) de maneira similar nos três grupos de intervenção, enquanto a $p\text{CO}_2$ aumentou ($p < 0,0001$) de maneira similar nos três grupos de intervenção; não houve mudanças significativas na creatinina ($p = 0,3232$); a uréia apresentou um efeito de momento com significância estatística ($p < 0,0001$) e a atividade da renina plasmática foi significativamente maior no G2 em relação aos outros dois grupos.

Descritores: 1. Pneumoperitônio artificial/utilização 2. Dióxido de carbono 3. Hipertensão/genética 4. Laparoscopia 5. Sistema renina-angiotensina 6. Circulação renal/fisiologia 7. Ratos endogâmicos SHR 8. Modelos animais

Summary

Lawand MJ. *Rats SHR and Wistar-Kyoto arterial blood pressure behavior during prolonged pneumoperitoneum exposure: trial study using carbon dioxide for insufflation* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 134p.

To assess the effects of prolonged peritoneal cavity insufflation with carbon dioxide on the essential hypertension, a experimental study was designed using male spontaneously hypertensive rats (SHR) and male normotensive Wistar-Kyoto (WKY). Thirty-four animals were used, 22 SHRs and 12 WKYs, where SHR rats were randomly assigned to groups G1 and G3. The first group (G1) with 12 animals SHRs and second group (G2) with 12 animals WKYs were exposed to pneumoperitoneum with carbon dioxide for 120 minutes, while the third group (G3) with 10 animals SHRs, had the peritoneal cavity insufflated, followed by puncture with trocar and released the pneumoperitoneum. The animals of this group remained anesthetized and the abdomen punctured by 2 hours. Before making the pneumoperitoneum, right femoral artery and vein were dissected and cannulated. The artery was connected to the transducer pressure for the continuous recording of blood pressure (BP), after the initials blood samples: 0.2 ml for blood gases measurement and 0.8 ml for urea (U) and creatinine (Cr). The femoral vein was used to volume expansion with 10 ml of saline solution after the initial sample of 1.0 ml arterial blood. Afterwards, a pneumoperitoneum insufflation and maintaining is done or not, depending on group. Blood pressure was recorded every 15 minutes and 5 minutes after pneumoperitoneum released. After last blood pressure record, a 3.0 ml blood sample was collected to measure plasma renin activity (PRA), and 1.0 ml for blood gases measurement, urea (U) and creatinine (Cr). The multivariate analysis for repeated measurements over time has concluded that: five minutes after pneumoperitoneum released, systolic, diastolic and mean blood pressure has significant statistic differences ($p < 0.0001$) in G1 with an upward curve in relation to G2 and G3; The pH decreased ($p < 0.0001$) in a similar way in the three groups of intervention, while pCO_2 increased ($p < 0.0001$) in a similar way in the three groups of intervention, with no significant changes in creatinine ($p = 0.3232$), but the urea had a moment effect with statistical significance ($p < 0.0001$) and the plasma renin activity (PRA) was significantly higher in G2 compared with the other two groups.

Descriptors: 1. Pneumoperitoneum, artificial /utilization 2. Carbon dioxide 3. Hypertension/genetics 4. Laparoscopy 5. Renin-angiotensin system 6. Renal circulation/physiology 7. Rats, inbred SHR 8. Models, animal

INTRODUÇÃO

1.1 – Histórico da Laparoscopia

Grandes transformações ocorreram em todas as áreas cirúrgicas, a partir do início da década de 1990, com a consolidação da videocirurgia. O aforismo “grandes cirurgões grandes incisões”, que norteou várias gerações, vem sendo substituído por procedimentos minimamente invasivos, graças ao avanço tecnológico e a primeira geração de videolaparoscopistas. No entanto, cabe salientar que a cirurgia laparoscópica desenvolveu-se e firmou-se sobre princípios técnicos sólidos norteados primordialmente pela redução da morbidade e dos custos^{1, 2, 3}.

Os primeiros relatos e descrições da inspeção endoscópica das cavidades abdominal e pélvica datam do início do século passado. Em 1901, Ott inspecionou a cavidade abdominal de uma gestante, através de um espéculo inserido por uma pequena incisão na vaginal e com auxílio de iluminação indireta Ottⁱ apud Mitre^{1, 2, 4, 5}. Posteriormente, no mesmo ano, Kelling executou procedimento experimental em cães que denominou de celioscopia, o qual tecnicamente mais se aproxima da definição atual da laparoscopia. A publicação da técnica foi feita em 1902 Kellingⁱⁱ apud Vecchio^{1, 2, 4, 5, 6}.

ⁱ Ott DO. Ventroscopy illumination of the abdominal cavity in pregnancy. *Zh Akushers Zhensk Bolezn.* 1901; 15: 7 – 8.

ⁱⁱ Kelling G. Ueber oesophagoskopie, gastrokopie und koeloskopie. *Munch Med Wochenschr.* 49; 21: 1902.

Após nove anos, em 1910, praticamente utilizando o mesmo instrumental que Kelling, Jacobaeus publicou sua experiência puncionando o abdome de 17 pacientes com ascite, após anestesia tópica com um trocarte de *Stille*, através do qual insuflava o abdome com ar e inseria um cistoscópio de *Nitze* para inspeção da cavidade abdominal. Jacobaeus também foi considerado um dos pioneiros na toracoscopia, sendo o primeiro a descrever o método e as aplicações terapêuticas do pneumotórax artificial e lise de aderências por toracoscopia Jacobaeusⁱⁱⁱ apud Hatzinger^{1, 2, 4, 5, 6, 7}.

No início, a laparoscopia ou peritoneoscopia foi utilizada para a diagnose, uma vez que o avanço tecnológico da época não permitia a realização de atos cirúrgicos com diferentes graus de complexidade^{5, 6}.

Zollikofer⁸, em 1924, foi o pioneiro no uso do gás carbônico na laparoscopia e faz menção à desvantagem na insuflação abdominal com nitrogênio ou ar atmosférico, devido ao tempo prolongado de absorção.

A técnica da peritoneoscopia foi utilizada na determinação das condições de ressecção de uma neoplasia, evitando-se cirurgia exploratória desnecessária e possibilitando a realização de biópsias através do procedimento. Edward B. Benedict, na sessão anual da Associação Americana de Gastro-Enterologia de 1939, fez uma declaração sobre a peritoneoscopia frisando a simplicidade, segurança e a alta

ⁱⁱⁱ Jacobaeus HC. Ueber die moeglichkeit, die zystoskopie bei untersuchung seroser hohlungen anzuwenden. *Munch Med Wochenschr.* 1910; 57: 2090 – 2.

confiabilidade diagnóstica do método, que considerou útil em casos duvidosos e em situações onde a morbidade de uma laparotomia fosse proibitiva, tendo como fundamento sua série de 100 casos com as mais diversas patologias, que incluíam: neoplasias malignas do estômago; carcinomas do ceco, cólon e reto; cirrose hepática; cistos e doença policística do fígado; carcinoma primário do fígado e metástases hepáticas; peritonite tuberculosa e afecções ginecológicas ⁹.

Com a consolidação da peritoneoscopia ou laparoscopia como um procedimento que envolvia baixo risco, foram surgindo as grandes séries como a de Vilardell et al, que em 1968 publicou uma revisão sobre as complicações do procedimento e de sua própria casuística composta por 1455 peritoneoscopias e iniciada em 1939. No total foram 18 complicações (1,2%), com 2 mortes (0,13%). As complicações foram: 2 casos de enfisema de subcutâneo severos e 3 casos brandos; 1 caso de pneumotórax; 2 casos de punções intestinais durante a confecção do pneumoperitônio; 1 caso de perfuração de vesícula biliar, 1 caso de perfuração de cólon; 1 caso de lesão da artéria epigástrica; 1 caso de sangramento por lesão venosa devido à circulação colateral da parede abdominal, que morreu 16 horas após o procedimento; 2 casos de sangramento ativo devido à biópsia hepática; 1 caso de punção de cisto hidático e 3 casos de coma hepático devido à grande quantidade de líquido ascítico drenado durante o procedimento, sendo que 1 deles não sobreviveu ¹⁰.

1.2 – A cirurgia Laparoscópica

Na segunda metade do século 20, graças ao empenho de médicos e cientistas, surgiram ferramentas determinantes para a evolução da cirurgia laparoscópica: as lentes cilíndricas em forma de bastonete, o equivalente à atual óptica rígida ou laparoscópio rígido; a iluminação através da fibra de vidro de luz fria, a precursora da fibra óptica flexível; o uso do eletrocautério monopolar e bipolar; a criação do insuflador automático pelo engenheiro e ginecologista alemão Kurt Semm; e a criação de diversos instrumentos cirúrgicos adequados à técnica ^{1, 5, 6, 11, 12}.

Semm ¹¹, o criador do insuflador analógico para o controle eletrônico do pneumoperitônio, em 1983, publicou sua técnica de apendicectomia endoscópica, com uma descrição pormenorizada e ilustrada da técnica e dos materiais necessários ao procedimento.

Mühe ^{13, 14}, em 1985, realizou a primeira colecistectomia laparoscópica e outras 94, antes que Mouret realizasse a primeira em 1987. Porém, após as 6 primeiras com realização de pneumoperitônio artificial e introdução do endoscópio através do umbigo, Muhe mudou a técnica nas 88 seguintes, passando a não necessitar da criação do pneumoperitônio, usando apenas 1 punção ao nível do rebordo costal e dispensando as outras 3 ou 4 punções.

Os pioneiros da colecistectomia laparoscópica nos Estados Unidos da América foram: McKernan e Saye; e Olsen e Reddick, em 1988 ¹³.

Dubois et al, entre Maio e Dezembro de 1988, realizaram seus primeiros 36 casos de colecistectomia laparoscópica. No total foram 39 pacientes submetidos à exploração endoscópica da cavidade abdominal, sendo que em três casos, devido à colecistite purulenta foi contra-indicada a cirurgia endoscópica, partindo-se para a colecistectomia convencional ^{15, 16, 17}.

Na urologia, o marco inicial foi a publicação da primeira nefrectomia laparoscópica em 1991 por Clayman et al. Uma mulher de 85 anos, assintomática, teve um tumor renal com três centímetros diagnosticado após realização de uma tomografia abdominal, devido à uma queda que sofrera e a cirurgia foi realizada no dia 25 de junho de 1990. Uma arteriografia intra-operatória seguida de embolização da artéria renal direita com 8 ml de etanol a 100%, foi realizada 150 minutos antes do início da nefrectomia laparoscópica. A via utilizada foi a transperitoneal com uma pressão intra-abdominal de 10 mmHg, obtida pela insuflação de gás carbônico e cirurgia durou 6 horas e 45 minutos ¹⁸.

Mitre *et al* ¹⁹, em 1994, publicaram a primeira adrenalectomia laparoscópica realizada no Brasil, para o tratamento de uma jovem de 28 anos com hiperaldosteronismo primário. A imagem tomográfica mostrava uma imagem nodular

hipodensa com 5 mm na projeção da glândula supra-renal direita. O tempo anestésico foi de 315 minutos, enquanto que a cirurgia durou 250 minutos.

A nova fronteira é a cirurgia robótica, que consiste em um dispositivo mecânico controlado através de um sistema computadorizado, em outras palavras é a integração do dispositivo mecânico ao computador. O sistema é composto por dois componentes: uma unidade de controle ou console e o dispositivo mecânico que executa as tarefas. Apesar das vantagens da cirurgia laparoscópica em relação à aberta, há alguns fatores limitantes importantes^{20, 21}:

- As suturas são mais difíceis em relação à cirurgia aberta;
- A cirurgia laparoscópica é realizada em duas dimensões;
- O canal de trabalho da cirurgia laparoscópica limita a mobilidade em relação à cirurgia aberta em dois graus de liberdade, onde o número de graus de liberdade representa o número de possibilidades de movimentos rotacionais e translacionais de uma articulação;
- Perda da sensação tátil na cirurgia laparoscópica^{20, 21}.

A cirurgia robótica permite a eliminação dos tremores e a realização de movimentos naturais e precisos das mãos do cirurgião no console, enquanto os braços mecânicos do robô proporcionam um número adicional de graus de liberdade, o que reproduz os movimentos do pulso humano. Adicionalmente, o sistema produz uma imagem tridimensional, e, por conseguinte melhora a percepção de profundidade^{20, 21}.

1.3 – Alterações Fisiológicas do Pneumoperitônio

Na cirurgia laparoscópica, o pneumoperitônio é o responsável pela distensão da cavidade abdominal, provendo a criação do espaço para a visualização e instrumentação durante o ato cirúrgico ²².

O pneumoperitônio induz uma série de alterações hemodinâmicas sistêmicas que são influenciadas pelo gás utilizado, pelo valor da pressão intra-abdominal utilizada, pela função hemodinâmica basal e pelo volume intravascular ²³.

As repercussões fisiológicas do pneumoperitônio podem ser divididas em cardíacas, pulmonares e renais, e estão listadas abaixo ^{24, 25, 26}:

- Cardíacas: elevação da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial média, elevação da resistência vascular sistêmica e redução do débito cardíaco;
- Pulmonares: aumento da pressão intratorácica, redução na amplitude do movimento diafragmático, diminuição da complacência pulmonar, aumento da pressão de pico na via aérea, redução da capacidade funcional residual e elevação da pressão parcial de gás carbônico;
- Renais: redução do fluxo sanguíneo renal; diminuição da taxa de filtração glomerular e redução do débito urinário ^{24, 25, 26}.

Alterações respiratórias ocorrem em qualquer anestesia geral, e dependem da idade do paciente, do seu peso, do sítio cirúrgico e de doenças respiratórias pré-existentes. A videocirurgia ou cirurgia laparoscópica acentua a redução das dimensões da caixa torácica, a diminuição da capacidade residual pulmonar funcional e a redução na amplitude do movimento diafragmático. Como consequência, há um colapso das vias aéreas menores provocando atelectasia, *shunting* pulmonar e hipoxemia, devido à:

- Posição de Trendelenburg;
- Pneumoperitônio;
- E ação da pressão externa sobre o abdome, pela equipe cirúrgica ^{25, 26}.

A fisiologia da redução do débito cardíaco é em parte explicada pela compressão da veia cava, apesar de existir uma compensação pelo desvio de sangue do leito esplâncnico para o sistema venoso central. A elevação da pressão arterial média, apesar da queda no débito cardíaco, só pode ser explicada por uma elevação na pós-carga em parte decorrente da liberação de fatores hormonais, que podem incluir as catecolaminas, as prostaglandinas, o sistema renina-angiotensina e a arginina vasopressina ^{24, 25}.

Nos rins, as alterações decorrentes do pneumoperitônio são consequência do aumento da resistência vascular renal, enquanto que o aumento dos níveis de arginina vasopressina também pode contribuir com a oligúria ^{24, 25}.

O dióxido de carbono é o gás de eleição por ser inerte, incolor, barato, de fácil disponibilidade e não comburentes. Apesar do gás hélio estar associado a uma redução na hipercarbia e acidose respiratória, a maior preocupação com o seu uso é o risco significativo de embolia gasosa, devido à sua baixa solubilidade na água²⁷.

1.4 – O Sistema Renina-Angiotensina

A primeira evidência da correlação entre rim e hipertensão ocorreu em 1898, com a descoberta da renina pelos fisiologistas Tigerstedt e Bergman, que através da injeção de extrato de córtex renal em coelhos, obtiveram uma grande elevação da pressão arterial, a qual foi atribuída a uma provável proteína solúvel, produzida pelo rim, que chamaram de renina. O extrato medular renal era inativo, enquanto que a atividade do extrato cortical não era afetada com o aquecimento até uma temperatura em torno de 56 °C, mas era inativado com a fervura e não dialisável Tigerstedt^{iv} apud Basso^{45, 46, 47, 48}.

Apesar do experimento de Tigerstedt e Bergman ter descoberto a renina, e confirmado a suspeita de que os rins estavam envolvidos na hipertensão, não se sabia o fator desencadeante da produção desta proteína solúvel. O patologista Goldblatt, após três décadas, suspeitando de que o fator desencadeante pudesse ser a isquemia, testou

^{iv} Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol*. 1898; 8: 223 – 71.

sua hipótese através da constrição parcial da artéria renal bilateral em cães, obtendo uma elevação persistente da pressão arterial sem evidência de insuficiência renal ^{45, 46, 47}.

A contra prova, do evidente envolvimento da isquemia renal na revolucionária publicação de Goldblatt em 1934, foi que o clampeamento de vasos como as artérias femoral ou esplênica, não alteravam a pressão ⁴⁵, enquanto que o clampeamento da aorta acima da emergência das artérias renais gerava hipertensão ⁴⁷.

O que intrigou Goldblatt, e o levou a pensar em seu modelo experimental, foi que o achado constante da esclerose vascular obliterante em autópsias renais de hipertensos, talvez não fosse à causa da elevação da pressão sangüínea, mas que a mesma só ocorria quando esta esclerose envolvesse os rins ⁴⁹. Outro achado inesperado foi que a elevação da pressão arterial, após a constrição moderada de apenas uma artéria renal principal, não ultrapassava 6 semanas, retornando ao valor inicial ou próximo dele ⁴⁹.

Goldblatt ⁵⁰ em 1958, em sua publicação, além de listar as impressionantes semelhanças entre as hipertensões essencial humana e a renal experimental, reforça a sua convicção na origem renal primária da hipertensão essencial humana. E concorda com a existência de um importante mecanismo vasoconstritor envolvido, que exerce um papel praticamente exclusivo no desencadeamento e no estágio inicial da hipertensão produzida experimentalmente.

Como a simpatectomia não abolia a hipertensão humana e não prevenia e nem abolia a hipertensão renal experimental, houve um reforço às evidências indiretas da existência de um fator humoral^{50, 47}.

A idéia de que a renina agiria como uma enzima na produção de uma substância vasoconstritora, surgiu em 1938 com Kohlsteadt *et al* Kohlsteadt^v apud Hall⁴⁷ e em 1939 com Muá-áo^z *et al* Muá-áo^z^{vi} apud Hall⁴⁷, o primeiro, de Indianápolis, liderado por Page e o segundo, de Buenos Aires, por Braun-Menendez. Dois grupos independentes e que simultaneamente, seguindo caminhos distintos, descobriram no plasma a substância atualmente chamada de angiotensina⁴⁶.

O principal determinante da pressão sangüínea e do volume intravascular é o SRA. Na figura⁴⁸, estão identificados de maneira esquematizada os componentes e as inter-relações do SRA.

^v Kohlsteadt KG, Helmer OM, Page IH. Activation of renin by blood colloids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1938; 39: 214 – 5.

^{vi} Muá-áo^z JM, et al. Hypertensin: the substance causing renal hypettension. *Nature.* 1939; 144: 980.

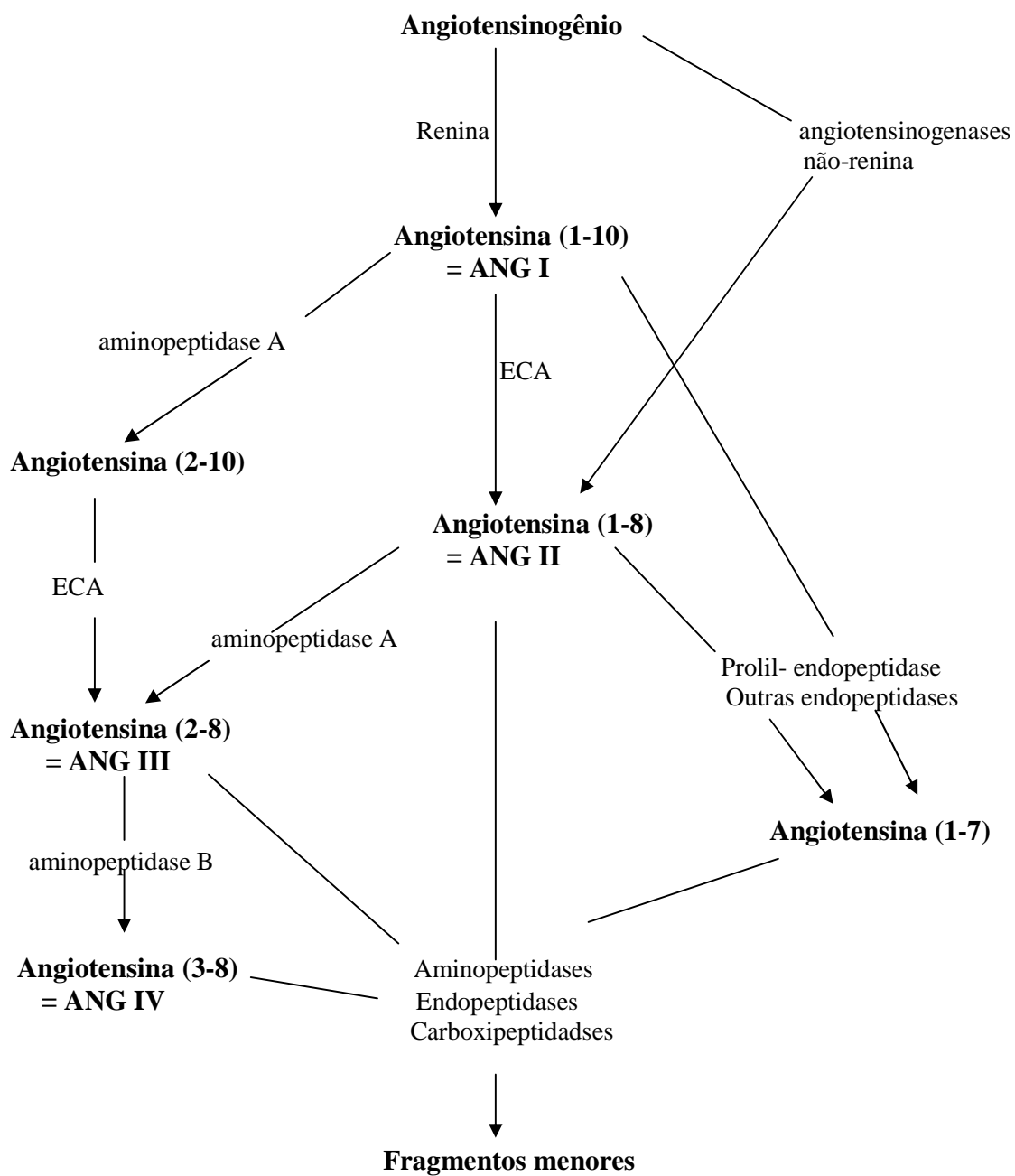


Figura 1. Componentes da cascata do sistema renina angiotensina.

Conforme ilustrado na figura, há diferentes formas ativas da angiotensina, como as ANGs I, II, III, IV entre outras, que são obtidas através de enzimas catalisadoras, como a renina, as ECAs, as aminopeptidase A e B e várias outras enzimas. Estas formas ativas da angiotensina são convertidas em fragmentos menores e inativos por a aminopeptidases, carboxipeptidases e endopeptidases ⁴⁸.

A renina que é secretada na corrente sanguínea, no sistema linfático ou nos tecidos, é produzida no aparelho justaglomerular, que é composto por células produtoras de renina, que estão no meio das arteríolas aferentes glomerulares e das células mesangiais extraglomerulares, acomodadas entre o glomérulo e o túbulo distal do mesmo néfron. Neste ponto, as células tubulares distais são colunares e formam a mácula densa. A redução na perfusão arterial renal ou da transferência de sódio para a mácula densa, eleva a estimulação da inervação renal β_1 -adrenérgica e a concentração das catecolaminas, prostaglandinas e prostaciclina circulantes, resultando na secreção de renina ativada. A ANG II, PNA e a vasopressina são fatores inibitórios à produção de renina ⁴⁸.

A renina ativa é uma aspartil protease com um estreito substrato específico limitado a uma ligação peptídica a molécula do angitensinogênio. A renina das várias espécies são monômeros glicoprotéicos, com exceção dos camundongos, com variação do peso molecular entre 36.000 e 40.000 ⁴⁸.

A angiotensina é uma proteína multifuncional com importantes efeitos em funções como: vasoconstrição, síntese de aldosterona, neuromodulação, crescimento celular, apoptose angiogênica e inflamação. Assim sendo, a interrupção de sua síntese pelos IECAs ou da sua ação através dos BRAs, têm importantes conseqüências clínicas, inclusive terapêuticas ⁵¹.

A administração endovenosa de altas doses de ANG II na área límbica sensitiva de um animal provoca uma elevada ingestão hídrica, onde em aproximadamente 15 minutos ocorre a ingesta líquida diária, podendo ocorrer, tardiamente, um aumento do apetite por sal ⁴⁸.

A regulação do sistema renina angiotensina ocorre em vários níveis, que vão desde a síntese da renina até a dimerização dos receptores da angiotensina. A regulação ocorre nos diferentes tecidos, sendo que a concentração tissular da angiotensina II, de outros componentes do SRA e de seus metabólitos ativos podem variar independentemente dos sistemas circulantes específicos de cada tecido ⁵¹.

A ANG (1-7) apresenta atividade vasodilatadora e antiproliferativa. A ANG (3-8) ou ANG IV tem um papel importante na intensificação da memória dos efeitos da angiotensina em modelos animais, e o músculo cardíaco tem uma grande quantidade de receptores para ANG IV ⁵¹.

Um análogo da ECA, chamado de ECA2, foi identificado no tecido muscular cardíaco e nos vasos sanguíneos, convertendo a angiotensina I em angitensina (1-9), e não em angitensina II. Além disso, sob ação da ECA a ANG (1-9) pode ser coberta em angiotensina (1-7) ⁵¹.

Em suma, sabe-se que a renina inicia uma cascata enzimática onde o substrato é o angiotensinogênio, precursor da angiotensina I que é convertida em angiotensina II, a verdadeira responsável pela hipertensão, pela enzima conversora da angiotensina ^{45, 46, 47, 48, 51, 52}. A angiotensina II liga-se a uma proteína G pareada – o receptor da angiotensina 1 (AT1) – causando vasoconstrição e, por conseguinte, elevando a pressão sanguínea, promovendo a hipertrofia cardíaca e a proliferação da musculatura lisa ⁵³.

OBJETIVO

Avaliar a influência da exposição prolongada ao pneumoperitônio com gás carbônico na hipertensão arterial essencial, bem como o seu efeito sobre o sistema renina-angiotensina, utilizando como modelo os ratos SHR.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1 – Trabalhos Científicos Avaliando Alterações Decorrentes do Pneumoperitônio

Joris *et al*²⁸ estudando as alterações hemodinâmicas durante colecistectomias laparoscópicas eletivas em 15 pacientes informados previamente, concluiu que a insuflação peritoneal de dióxido de carbono a uma pressão intra-abdominal de 14 mmHg, necessária ao procedimento, induziu significativas alterações hemodinâmicas em pacientes saudáveis, não obesos e sem cardiopatias: com aumento da pressão arterial média, da resistência vascular sistêmica e da resistência vascular pulmonar; e uma redução no índice cardíaco. Foram 4 homens e 11 mulheres, com peso variando entre 55 e 85 Kg (média = 66,8 +/- 3,0), altura entre 152 e 175 cm (média = 165 +/- 1) e tempo de insuflação entre 35 e 105 minutos (média = 62,9 +/- 4,6).

Chiu *et al*²² utilizando 30 porcos fêmeas pesando entre 15 e 20 Kg, que foram distribuídos em três grupos com 10 animais cada: pneumoperitônio, retropneumoperitônio e dispositivo de levantamento da parede abdominal; concluíram que ocorreram alterações significativas na homeostase renal com o uso do gás carbônico para insuflação, enquanto que na ausência do gás as mesmas não foram significativas, embora o acesso através da elevação da parede abdominal esteja associado a um aumento na incidência de trauma da mesma e a um espaço de trabalho menor, o que lhe confere superioridade no que diz respeito a homeostase renal. Nos grupos em que foram

realizados o pneumoperitônio e o retroperitônio o gás utilizado foi o CO₂, e a pressão utilizada nos três grupos foi de 15 mmHg.

Lindberg *et al*²⁹ no intuito de avaliar os efeitos do pneumoperitônio com CO₂ sobre a função e hemodinâmica renal utilizou porcos de ambos os sexos, que expôs a pneumoperitônio com CO₂ por 150 minutos, observando uma redução significativa no fluxo sanguíneo renal durante a indução do pneumoperitônio (5 minutos após insuflação), e uma elevação significativa do mesmo nos 30 minutos iniciais após a desinsuflação. A pressão venosa renal manteve-se elevada durante o pneumoperitônio e não houve alteração na concentração venosa de vasopressina, sugerindo que a queda no débito urinário, comum durante o pneumoperitônio, pode envolver outros fatores em sua explicação além do aumento na liberação de vasopressina.

London *et al*²³ avaliaram, após a determinação dos valores basais do fluxo sanguíneo renal, do débito urinário, do *clearance* de creatinina, da frequência cardíaca, do índice cardíaco, da PAM e dos níveis séricos de eletrólitos, a ação da expansão volêmica em suínos randomizados em 3 grupos e expostos a 4 horas de pneumoperitônio com PIA de 15 mmHg. Os resultados obtidos, em relação ao basal foram:

- No grupo euvolêmico houve uma queda progressiva no valor basal do fluxo sanguíneo renal, correspondendo a 30% na quarta hora, enquanto que no hipervolêmico houve praticamente uma manutenção deste fluxo e, no hipertônico ocorreu uma elevação de 18% no fluxo sanguíneo renal inicial, que não se manteve e retornou progressivamente ao valor basal;

- Só houve oligúria no grupo euvolêmico;
- A expansão volêmica não previniu o comprometimento do *clearance* de creatinina;
- Não houve alterações renais histopatológicas agudas nos 3 grupos;
- As alterações hemodinâmicas e eletrolíticas foram significantes apenas no grupo euvolêmico²³.

Lee *et al*³⁰ não encontraram alterações significativas na histopatologia renal e no nível sérico da creatinina, em seu estudo experimental com ratos que foram expostos a 5 horas de pneumoperitônio com CO₂ mantendo a PIA em 15 mmHg, e com seguimento pós-operatório mínimo de 7 dias e máximo de 90 dias antes do sacrifício. No grupo exposto à 1 hora de pneumoperitônio e sacrificado após 90 dias, os resultados foram idênticos aos descritos acima.

Kashtan *et al*³¹ em seu artigo publicado em 1981, estudaram as alterações hemodinâmicas provocadas pela elevação da PIA a 40 mmHg, através da infusão de solução fisiológica ou dextran 6%, em cães, sob três aspectos: as conseqüências sobre o débito cardíaco e a pressão pleural; sobre a função miocárdica e sobre o retorno venoso. Nos cães com pressão intra-abdominal de 40 mmHg e hipovolêmicos, houve uma queda acentuada no débito cardíaco, enquanto que nos normovolêmicos a queda foi discreta. Nos hipervolêmicos houve elevação do débito cardíaco.

Hazebroek *et al*³² utilizando ratos anestesiados e em respiração espontânea, divididos em 5 grupos que foram insuflados com CO₂ ou hélio até uma PIA de 6 ou 12 mmHg para confecção do pneumoperitônio, concluíram que: o risco de depressão respiratória eleva-se com altas pressões de insuflação (com 12 mmHg, dois animais morreram após 90 minutos); ao longo do tempo estes animais sofrem depressão dos parâmetros hemodinâmicos, que só melhoraram com a desinsuflação; e o hélio foi superior ao CO₂ por não terem sido observados acidose, hipercarbia e mudança no excesso de bases.

Hazebroek *et al*³³ em outro experimento com ratos, avaliaram a influência da utilização da pressão expiratória final positiva na ventilação mecânica sobre a oxigenação arterial, com o intuito de prevenir a formação de áreas de atelectasia pulmonar e desta forma melhorar a oxigenação arterial durante as cirurgias laparoscópicas prolongadas. A avaliação indireta da formação de áreas de atelectasia pulmonar, feita através da oxigenação arterial, permitiu concluir que a adição de um PEEP de 8 cmH₂O aos ratos em ventilação mecânica proporcionou uma preservação da oxigenação arterial durante o pneumoperitônio artificial com CO₂ por 180 minutos.

Bourdel *et al*³⁴ interessados em estudar as características do meio-ambiente peritoneal laparoscópico, quanto à possibilidade de ser hipoxêmico, o que contribuiria para a formação de bridas intra-abdominais ou propiciaria o crescimento de células tumorais, delinearam um estudo experimental com camundongos utilizando pneumoperitônio produzido artificialmente utilizando ar ou CO₂, com PIA de 2 ou 8

mmHg e com ou sem ventilação mecânica controlada, e concluíram que a tensão tissular peritoneal de oxigênio foi significativamente maior com o CO₂ do que com a utilização de ar. Cabe ressaltar que os maiores níveis de tensão tissular peritoneal de oxigênio, foram obtidos nos camundongos sob ventilação mecânica e pneumoperitônio artificial com CO₂ a baixa pressão.

Botter *et al*³⁵ comparando os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios de ratos submetidos à pneumoperitônio com CO₂, por uma hora, com ou sem intubação endotraqueal sugere que os animais que foram intubados apresentaram parâmetros cardiopulmonares mais estáveis.

Borba *et al*³⁶ com o objetivo de avaliar a magnitude do efeito do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) sobre a função renal, durante o pneumoperitônio com gás carbônico, realizou o bloqueio farmacológico de sua ação com o enalaprilato. Para tanto, utilizou 30 cães mestiços com peso entre 13 e 20 Kg, divididos em 3 grupos, e com exposição a um pneumoperitônio com CO₂ por 60 minutos a uma pressão intra-abdominal de 15 mmHg, concluindo que o bloqueador da ECA não causou alterações metabólicas e hemodinâmicas significativas durante o estudo, que houve declínio da ARP e que as quedas no débito urinário e no *clearance* de creatinina foram menos acentuadas no grupo que recebeu o enalaprilato associado ao pneumoperitônio.

Carmona³⁷ em sua tese de doutorado, utilizando os gases hélio e CO₂, expôs cães a 60 minutos de pneumoperitônio, e fez as seguintes considerações: independente

do gás utilizado há uma redução no débito urinário e na depuração da creatinina; a absorção do CO₂ e o efeito mecânico compressivo do pneumoperitônio alteram a filtração glomerular; a ARP sofre elevação independente do gás utilizado, mas é mais expressiva com o dióxido de carbono; a função renal foi menos atingida pelo pneumoperitônio com hélio e as alterações hemodinâmicas, incluindo a queda do débito cardíaco, podem ter corroborado com as alterações da função renal.

Zamboni ³⁸ visando estudar as alterações impostas pelo pneumoperitônio sobre o seu modelo de peritonite química, que simulava uma úlcera gástrica perfurada, realizou o experimento com cães, percebendo que não houve agravamento local da peritonite química experimental em função da insuflação da cavidade peritoneal com CO₂, e que o pneumoperitônio com CO₂ ocasionou uma piora hemodinâmica e metabólica.

Sorbello ³⁹ em seu estudo experimental com ratos Wistar, submetidos à inoculação bacteriana de *Eschericia coli* intra-abdominal, concluiu com base nas observações, alterações histopatológicas e análise estatística dos resultados dos quatro grupos, por uma possível ação inibitória do gás carbônico, no grupo exposto ao pneumoperitônio, na evolução da peritonite induzida pela *Eschericia coli*.

Kirsch et al ⁴⁰ realizando pneumoperitônio com CO₂ em ratos, com uma casuística de 67 animais, conclui que com pressões intra-abdominais acima de 5 mmHg havia oliguria nos ratos, sendo que quanto maior fosse a pressão e associada a um maior tempo de exposição ao CO₂, a insuficiência renal aguda seria inevitável. Porém após a

desinsuflação abdominal o quadro revertia-se, devido à reversão da insuficiência renal vascular pela compressão venosa central.

Galizia et al ⁴¹ interessado nas alterações hemodinâmicas e pulmonares com a utilização do CO₂ para a criação do espaço de trabalho nas colecistectomias, analisou 33 pacientes, onde concluiu que o pneumoperitônio com CO₂ estava associado com importantes alterações cardiopulmonares, enquanto que a técnica sem a utilização do gás, promovendo a elevação da parede abdominal, tinha as mesmas vantagens, sem induzir alterações funcionais cardiopulmonares.

Demyttenaere ⁴² Em artigo de revisão a respeito das conseqüências do pneumoperitônio sobre a perfusão e a função renal, restringindo-se apenas aos artigos na língua inglesa, relata que a diminuição do fluxo sanguíneo e da função renal, apesar de bem documentados, são reversíveis após o esvaziamento do pneumoperitônio.

3.2 – Repercussões Imunológicas do Pneumoperitônio

Neuhaus et al ⁴³ em seu estudo clínico randomizado, utilizando hélio ou o CO₂ para insuflação, com 18 pacientes: onde 16 foram submetidos à funduplicatura laparoscópica para correção de doença do refluxo gastro-esofágico; e os outros dois a

cardiomiectomia com funduplicatura parcial por via laparoscópica, devido à acalasia, chegaram à conclusão de que o gás utilizado não afetou a atividade fagocítica dos macrófagos, que foi avaliada indiretamente pela dosagem da produção do TNF- α .

Ost *et al*⁴⁴ fizeram uma revisão bibliográfica dos artigos científicos publicados de 1990 a 2004, referentes à fisiologia laparoscópica e a resposta imune ao pneumopertônio, onde uma imunidade peritoneal atenuada tem sido demonstrada mais consistentemente devido à função macrofágica alterada. O estado hipoxêmico e os efeitos sobre o pH e a concentração de cálcio, por terem efeitos adversos sobre a regulação das funções celulares essenciais, podem trazer consequências negativas sobre a fosforilação oxidativa, a produção de adenosina trifosfato e a apoptose. Informações obtidas após a realização de cirurgia laparoscópica em humanos, sobre a função dos monócitos e macrófagos peritoneais têm demonstrado resultados conflitantes e gerando diferentes conclusões.

3.3 – Trabalhos Científicos Envolvendo o Sistema Renina-Angitensina

A aminopeptidase A é a principal enzima que metaboliza a ANG II em ANG III. Song e Healy⁵⁴ procuraram determinar quando que a expressão renal da aminopeptidase A estava alterada após a elevação crônica da angiotensina II. Para tanto, montaram um

protocolo com ratos que sofreram nefrectomia esquerda e receberam um implante de liberação controlada com ANG II ou placebo, ou ratos que tiveram a artéria renal esquerda clampeada ou apenas exposta. O estudo indicou que os animais expostos a níveis elevados de ANG II tinham uma maior expressão da aminopeptidase A no glomérulo, independentemente dos rins estarem expostos a altas pressões. Desta forma, presumindo que o aumento da expressão da aminopeptidase A tem um papel protetor contra os efeitos adversos da ANG II no desenvolvimento da glomeruloesclerose. No rim clipado dos ratos, onde havia um aumento da concentração de renina e a ANG II estava elevada, a diminuição da expressão da aminopeptidase A dentro dos túbulos renais proximais, presumivelmente facilita a ação da angiotensina II sobre a reabsorção do sódio. A concentração da aminopeptidase A era o dobro na cortical renal dos animais que foram infundidos com ANG II, enquanto que nos animais que tiveram o rim clipado houve uma redução de 45% em sua concentração, contra 18% no rim não clipado. Estes resultados sugerem que a regulação da expressão glomerular da aminopeptidase A pela ANG II é positiva, enquanto que a tubular é negativa.

Healy and Song⁵⁵ medindo os níveis plasmáticos e teciduais da aminopeptidase A nos ratos SHR e WKY, concluíram que nos primeiros a atividade plasmática da aminopeptidase A foi maior em comparação com os WKY e de forma significativa, porém modesta. O mesmo fenômeno foi observado nos diferentes órgãos e tecidos, com exceção dos rins aonde os níveis da aminopeptidase A chegavam a estar até 68% mais elevados nos SHR com níveis pressóricos estabilizados (16 semanas de vida). Para determinar se este quadro era relacionado aos níveis de ANG II os SHR foram tratados

por 2 semanas com captopril, o que normalizou a pressão arterial e reduziu a atividade renal da aminopetidase em 25%. Este resultado sugeriu que a expressão da aminopeptidase A nos rins pode se regulado pela atividade do SRA. Assim sendo pode-se inferir que uma elevação na atividade da aminopeptidase A no tecido renal dos SHR tem uma ação homeostática que contrabalança a alta estimulação da ANG II.

Na linhagem de ratos espontaneamente hipertensos de Okamoto a remoção de qualquer um dos seguintes órgãos endócrinos: a hipófise, adrenal ou tireóide, no período pré-hipertensivo, até 4 semanas de vida, impede o desenvolvimento da hipertensão e a pressão se mantém nos níveis da normalidade. O mesmo procedimento no estágio de hipertensão persistente, da quarta até a oitava semana, causa uma redução dos níveis pressóricos a valores normais. A partir dos dados acima, pode-se inferir que a hipófise, as adrenais e a tireóide são indispensáveis ao desenvolvimento e a manutenção da hipertensão. A gonadectomia não influenciou o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão, enquanto que a nefrectomia unilateral ou bilateral acelerou o processo ⁵⁶.

Com o intuito de estudar a variabilidade pressórica induzida pela atividade plasmática da renina em ratos Wistar conscientes, foram utilizados a isoprenalina (um agonista β -adrenérgico) e um antagonista do receptor da angiotensina, a fim de que houvesse uma elevação na atividade plasmática da renina, o que gerou uma intensificação da pressão sistólica, sem modificar a pressão arterial e a frequência cardíaca ⁵⁷.

Atkinson et al ⁵⁸ utilizando ratos Wistar, concluíram que o propranolol não atenuou o efeito hipotensor do prazosin, por conseguinte, o bloqueio da liberação da adrenalina pelo prazosin age primariamente nos receptores vasculares α_1 -adrenoceptores.

Fliser et al ⁵⁹ propuseram avaliar os efeitos da inibição da ECA sobre a secreção de renina e aldosterona, através de um estudo duplo cego randomizado com 8 pacientes saudáveis, divididos em 2 grupos: um grupo placebo, utilizado como controle; e o outro grupo onde o SRA foi bloqueado com o enalaprilato, um bloqueador da ECA. A inibição aguda da ECA causou um grande aumento na liberação de renina (houve uma alteração do pulso de secreção de renina durante 24 horas, sem comprometer a sua secreção basal), o que contrastou com a aldosterona, que não apresentou alterações da pulsatilidade e da sua secreção basal com o enalaprilato. Uma explicação para o fenômeno é que tanto a secreção da aldosterona quanto a da renina, possam responder a uma sinalização que não é afetada pela ECA.

A avaliação do comportamento do SRA nas espécies de camundongos C57 e ratos Sprague-Dawley, revelou que qualitativamente a ação do SRA é similar nos dois grupos. A supressão do mesmo ocorreu nas duas espécies com o aumento da oferta de sódio na dieta, o qual parece necessário para a manutenção da PAM ⁶⁰.

A manipulação farmacológica do SRA, com um antagonista do receptor AT1, produziu mudanças persistentes na PAM, renina, ANG II nos camundongos e nos ratos.

Enquanto o valor absoluto da concentração plasmática da renina foi 44 vezes maior nos camundongos, os níveis de angiotensinogênio foram 7 vezes maiores nos ratos. Nos ratos a PAM, foi mais dependente dos níveis circulantes de ANG II, enquanto que os camundongos foram mais sensíveis ao bloqueio da ECA ou do receptor da AT1. Portanto, este estudo sugere que a dependência da PAM em relação à ANG II é diferente nos camundongos C57 e nos ratos Sprague-Dawley⁶⁰.

No modelo de Ponchon e Elghozi, onde ratos hipertensos foram obtidos através da técnica descrita por Goldblatt, a artéria renal principal do rim direito de ratos Wistar foi clampeada para redução do fluxo sanguíneo unilateralmente, sem mexer no rim contralateral⁶¹. Assim sendo, a estenose da artéria renal produziu um modelo hipertensivo renina-dependente com expressão aumentada da variabilidade pressórica, em parte limitada à elevação dos componentes de baixa frequência resultantes da ocorrência das baixas flutuações da pressão sanguínea. A redução destas baixas flutuações da pressão sanguínea após o bloqueio combinado dos sistemas calcitréina-cinina e renina-angiotensina, sugere a contribuição destes sistemas humorais no componente de variabilidade da pressão arterial de baixa frequência⁶¹.

Gao et al⁶² estudando a vasoconstrição renal nos SHR, analisaram o papel do peptídeo vasoativo ANG II e da transdução da proteína G nestes animais. Nos SHR a hipertensão depende da ANG II, mas eles não apresentam um aumento da ANG II circulante ou de sua concentração tissular, desta forma o rim exerce um papel crucial neste modelo hipertensivo. Já o bloqueio da via de sinalização da proteína G, com uma

dose da toxina da coqueluche, causou uma resposta anti-hipertensiva prolongada nos SHR adultos e um atraso no desenvolvimento da hipertensão dos ratos jovens.

Naito et al ⁶³ constataram que as variações diurnas do SRA cardíaco estavam aumentadas nos ratos SHR, quando comparadas com os ratos WKY. A expressão gênica do SRA cardíaco encontrava-se maior nos SHR em pontos específicos, e a regulação da ECA cardíaca e do RNAm do receptor da AT1a pela ANG II foi observada apenas nos SHR. E concluem que a relevância fisiológica deste fenômeno necessita de maiores esclarecimentos.

Duncan et al ⁶⁴ constataram que todos os tecidos dos SHR, exceto para o tecido cerebral dos animais com 6 semanas de vida, mostraram níveis de ANG II similares ou menores do que os dos ratos Donryu, indicando que, desconsiderando um possível papel do cérebro de ratos jovens, a hipertensão nos SHR não se deve a um aumento nos níveis de ANG II. Visto que a hipertensão nos SHR é ANG II dependente, deve ser devido a um aumento no número de receptores da ANG II e a um aumento na sensibilidade a ANG II, exibida por estes ratos.

A administração via oral e a infusão intra-renal seletiva do enalaprilato causam uma redução nos níveis da pressão arterial média, com concomitante redução na concentração renal de ANG II, mas mantendo os níveis plasmáticos da ANG II nos SHR. A densidade e a afinidade do receptor da angiotensina II, nas membranas glomerular e tubular do SHR não foram afetadas pelo enalaprilato. Tais resultados

sugerem que o sistema renina-angiotensina renal e o circulante têm regulação independente, e a supressão da ANG II localmente nos rins pode participar do efeito hipotensor da inibição da enzima de conversão da angiotensina ⁶⁵.

Utilizando ratos transgênicos com baixa angiotensina cerebral, Baltatu et al, concluiu que uma atividade normal do SRA cerebral contribui de forma importante com a variação cardiovascular de curta duração, com a atividade espontânea barorreflexa e com a modulação do ritmo circadiano da pressão sanguínea. Estes resultados têm implicações interessantes no avanço diagnóstico e nas estratégias terapêuticas ⁶⁶.

Comparando os ratos WKY e F344 quanto à resposta a infusão crônica de angiotensina II, os F344 apresentaram um aumento maior da pressão arterial e um coração de menores proporções. Não houve diferenças na estrutura das artérias e a elevação da pressão pode, em parte, ser explicada pelo incremento da atividade simpática que se reflete pelo aumento da vasoconstrição devido à reação ao susto acústico

⁶⁷.

3.4 – A Hipertensão Arterial Essencial

Dividi-se a hipertensão arterial em essencial e secundária, a primeira é multifatorial e compreende quase 95% dos casos^{68,69}, enquanto que a segunda envolve a presença de uma doença de base. A patologia renal responde por uma grande parcela dos casos, sendo que os rins estão envolvidos em todas as formas de hipertensão, através da atuação nos ajustes pressóricos e de fatores natriuréticos^{53,69,70,71,72}.

A participação da angiotensina na hipertensão arterial decorre da elevação do volume total circulante pela ANG II, aumentando a sede, a secreção do hormônio anti-diurético (HAD) e a estimulação direta da reabsorção de sódio e água pelos túbulos proximais através da ativação da bomba de sódio e potássio⁵³.

Dentre os fatores envolvidos na hipertensão arterial estão o sistema renina angiotensina, a hiperatividade simpática, barorreceptores e quimiorreceptores, o endotélio vascular e o estresse oxidativo⁵³.

A chamada hipertensão essencial resulta de uma interação complexa entre o fator genético e a exposição ambiental⁷⁰. É poligênica e tem uma complexa interação com sistemas integrados, que incluem: o renal, o neuronal, o hormonal e o vascular⁷⁰.

As formas Mendelianas de hipertensão são síndromes hipertensivas raras e com herança atribuída a um único *locus* genético, onde os genes envolvidos na patogênese destas síndromes monogênicas podem contribuir no desenvolvimento da hipertensão poligênica ou essencial ^{71,72}.

Mein *et al* ⁷² analisando os loci gênicos envolvidos na hipertensão essencial, refere-se à importância do locus cromossômico 6q, com evidências de ligação com os cromossomos 2q, 5q e 9q, e as bases moleculares da síndrome de Gordon ou pseudohipoadosteronismo tipo II, causada por uma mutação nos genes que codificam as WNK cinases 1 e 4.

Cowley Jr ⁶⁹ classifica os principais genes candidatos a marcadores utilizados nos estudos genéticos que buscam destrinchar a hipertensão arterial essencial em: os envolvidos com o sistema renina-angiotensina-aldosterona ou outros determinantes da regulação do sódio e do volume sanguíneo; os envolvidos nas vias adrenérgicas, genes com participação no sistema vascular, aqueles com participação no metabolismo e aqueles com função miscelânea.

Em análise da concentração da ECA em diferentes cepas de ratos normotensos e hipertensos, Sim e Chua concluíram que a concentração da ECA nos rins dos ratos hipertensos era menor que nos ratos normotensos, porém a diferença não era significativa. Esta redução poderia ser decorrente de uma redução na síntese da ECA nos túbulos renais proximais ⁷³.

O SHR e a sua variante propensa ao acidente vascular cerebral são modelos úteis para o estudo da hipertensão essencial humana, porque a hipertensão nestes animais está envolvida com genes autossômicos e genes ligados ao cromossomo X. Dois genes, o BP/SP-1 e o BP/SP-2, localizados respectivamente, nos cromossomos 10 e X, estão envolvidos na variação da pressão arterial, e parece haver uma correlação com o mapa genético humano, pois há indícios de que o BP/SP-1 reside no cromossomo 17q, que é uma região que contém o gene da ECA ⁷⁴.

3.5 – A Inovação na Terapêutica da Hipertensão Arterial Sistêmica

Em 1958, os pesquisadores postulavam que a melhor abordagem ao bloqueio do SRA seria através de um agente inibidor da renina, por via oral, que foi introduzido no mercado americano há pouco tempo: o *aliskiren*. No presente, para o tratamento da hipertensão arterial é possível agir sobre o SRA de três formas distintas: inibição da ECA, inibição direta da renina ou bloqueando os receptores AT-1 ⁵².

O *aliskiren* é um potente inibidor competitivo da renina, com uma alta especificidade primária pela mesma e uma afinidade 10.000 vezes menor a outras peptidases do ácido aspártico, tornando pouco provável a existência de efeitos colaterais através da interação com outras enzimas. Desta forma, o *aliskiren*, aprovado para o

tratamento da hipertensão arterial em 2007 pelo *Food and Drug Administration*, é uma droga promissora no tratamento via oral da hipertensão arterial ⁵².

3.6 – Modelo Animal para Estudo da Hipertensão Arterial

O modelo animal experimental ideal para as pesquisas científicas em hipertensão deve possuir semelhanças anatômicas, hemodinâmicas e fisiológicas com o homem, e desenvolver as doenças e complicações características ao homem, no tempo adequado ou até de maneira acelerada ⁵⁷. Nenhuma espécie preenche todas estas necessidades.

Como a causa mais comum de hipertensão nos seres humanos é a hipertensão essencial, na qual há a contribuição de múltiplos genes no fenótipo individual, cada qual com um efeito alélico e penetrância distintos, o modelo experimental para o seu estudo não pode ser explicada por um único defeito genético. Levando em consideração estas características e através da procriação consangüínea de uma linhagem de ratos Wistar, obteve-se uma linhagem geneticamente homogênea de ratos hipertensos com potencial poligênico: os ratos SHRs (*spontaneously hypertensive rat*), que não necessariamente compartilham os mesmos genes da hipertensão humana ^{75, 76, 77}.

O gene SA apresenta uma expressão aumentada nos rins do SHR, e por estar localizado em uma região cromossômica ligada a elevadas pressões sanguíneas, tem sido cogitado a possibilidade de ser um gene potencialmente relacionado à hipertensão em ratos. É um marcador neutro, e o gene hipertensivo localiza-se próximo ao seu *locus* nos ratos, mas não nos humanos ⁷⁶.

Os SHR desenvolvem muitas características das lesões hipertensivas de órgãos alvo, que incluem: a hipertrofia do músculo cardíaco, a insuficiência cardíaca e a disfunção renal. O mecanismo de produção da hipertensão nestes animais não está definido, mas não depende dos níveis de íons sódio ou cloreto na dieta, podendo existir uma maior ativação do SRA cerebral, que pode ser o fator desencadeante da hipertensão espontânea ⁵⁹. Mas, como a administração de bloqueadores dos receptores da AT1 não reduziu a pressão nos SHR, está hipótese precisa de maiores investigações ⁷⁷.

Trippodo e Frohlich ⁷⁸, em 1981, concluem que a reprodução de forma absoluta da hipertensão arterial essencial é altamente improvável, através do cruzamento consanguíneo que produziu o SHR.

McGiff e Quilley ⁷⁹, em 1981, demonstram diferenças fundamentais nos determinantes genéticos da hipertensão essencial e do SHR, o que gera diferença nos mecanismos bioquímicos e moleculares, como no caso da prostaglandina E₂ que é um potente vasodilatador para todas as espécies, com exceção dos ratos onde o efeito é a vasoconstrição. Portanto, a PGE₂ pode contribuir com a elevação da pressão nos ratos,

mas, entretanto, existem semelhanças secundárias suficientes que justificam a comparação entre a hipertensão essencial humana com a de origem genética nos ratos.

Frohlich ⁶⁸, em 1986, destacam a notável semelhança entre a hipertensão essencial e o rato espontaneamente hipertenso, enumerando-as:

- Há elevação da resistência periférica total, com constrição arteriolar e venular;
- Com a progressão da doença vascular, a musculatura vascular lisa e miocárdica sofrem hipertrofia;
- Há envolvimento renal;
- Os mecanismos patofisiológicos de ambas podem ser similares.

3.7 – Propriedades da Parede Arterial do SHR e do WKY

Levy *et al* ⁸⁰ verificaram que as propriedades mecânicas da artéria carótida de ratos WKY e SHR, estudadas *in situ*, são endotélio dependentes, e que a vasoconstrição parece ser maior nos WKY. A ressecção do endotélio associada à incubação com o lisinopril, um inibidor da ECA, promoveu um relaxamento similar na parede da carótida de ambas as espécies de ratos, sugerindo que os inibidores da ECA podem agir na inibição direta do sistema renina-angiotensina da parede vascular.

Caputo *et al*⁸¹ estudaram o comportamento *in vitro* da artéria carótida de ratos WKY e SHR, sob condições controle e após a abolição do tônus muscular liso, concluíram que a parede arterial da carótida do SHR é mais rígida que a do WKY. A inativação do tônus muscular liso através do envenenamento com cianeto de potássio induziu a um aumento maior na complacência da carótida do SHR em relação ao WKY.

Benetos *et al*⁸² mantendo a artéria carótida *in situ* e, portanto, sem o comprometimento da vascularização, da anatomia e da inervação que ocorre no estudo *in vitro*, concluíram que:

- O relaxamento vascular não causa sempre um aumento da complacência, principalmente nas pressões intramurais elevadas;
- O deslocamento da curva pressão-volume para a esquerda não é sempre de um aumento na complacência operacional;
- A normalização da estrutura arterial com o tratamento crônico, pode não ser sempre benéfica se não for acompanhada de uma redução do nível sanguíneo pressórico;
- Grandes quedas da pressão sanguínea podem reduzir a complacência operacional, uma vez que a curva da relação complacência-pressão tem forma de sino.

3.8 – A Pressão Ideal do Pneumoperitônio em Ratos

A pressão intra-abdominal ideal para a cirurgia videolaparoscópica em humanos não deve ultrapassar os 15 mmHg, para minimizar as alterações cardiorespiratórias, renais e metabólicas ^{83, 84}.

Em conseqüência da dificuldade de realização da intubação orotraqueal, os ratos anestesiados são inúmeras vezes mantidos em respiração espontânea, e assim sendo a pressão do pneumoperitônio em 15 mmHg eleva os riscos de depressão respiratória, acidoese respiratória e choque circulatório ⁸³.

Berguer *et al* ⁸³ utilizando ratos anestesiados e em respiração espontânea, concluíram que o pneumoperitônio com CO₂ mantendo a pressão igual ou superior a 10 mmHg não deveria ser usado devido à bradicardia e a severa acidoese respiratória.

Utilizando ratos anestesiados, traqueostomizados e em ventilação mecânica, Avital *et al* analisaram as repercussões do pneumoperitônio com CO₂ nas pressões de 5, 8 e 12 mmHg, baseando-se nas alterações fisiológicas que ocorrem em seres humanos, para obtenção de uma correlação entre as duas espécies, sugerindo que o pneumoperitônio com 5 mmHg seria o ideal ⁸⁴.

MÉTODOS

4.1 – Modelo de Hipertensão Essencial Roedor:

Ratos machos de linhagem isogênica:

- 1- Espontaneamente hipertenso (SHR) e;
- 2- Wistar-Kyoto (WKY), como controle normotenso.

Os ratos foram adquiridos através do Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME), que pertence a Universidade Federal de São Paulo. A linhagem dos animais do CEDEME proveio do *Charles River Laboratories, Inc.*

Okamoto, na Faculdade de Medicina de Kyoto, em 1963, através do acasalamento de um Wistar Kyoto macho não congênito com expressiva elevação da pressão arterial (PA) com uma fêmea com discreta elevação da PA, seguido de cruzamentos entre irmão e irmã deu início à seleção continuada para a hipertensão espontânea. Estes ratos chegaram ao *National Institutes of Health (NIH), United States of America*, na F13 (13^a geração) em 1966. A partir do NIH, na F32, em 1973, os animais foram para o *Charles River Laboratories*. (Fonte: [http:// www.criver.com/](http://www.criver.com/)).

Com a crescente complexidade dos procedimentos cirúrgicos realizados por laparoscopia há um aumento no tempo cirúrgico, determinando uma exposição temporal

maior ao pneumoperitônio. Considerando que o gás mais utilizado é o CO₂ e com a abordagem transperitoneal, o presente estudo analisou a curva pressórica no modelo roedor hipertenso comparada com a curva de seu controle normotenso, quando expostos ao pneumoperitônio por 120 minutos. Também houve o registro da curva pressórica do animal SHR após insuflação com agulha e punção com trocar, mas sem a manutenção do pneumoperitônio, como controle da ação do pneumoperitônio ao longo do experimento nos ratos hipertensos.

O grupo de roedores SHR submetidos ao procedimento cirúrgico com manutenção do pneumoperitônio por duas horas teve a curva pressórica registrada e dois grupos controle:

Um grupo composto por WKY com registro pressórico e pneumoperitônio com CO₂ por duas horas, onde foi avaliado o efeito sobre a pressão arterial da insuflação com o gás carbônico e sua manutenção pelo período estipulado no estudo;

O segundo grupo, com animais SHR, para avaliar se havia influência da distensão abdominal durante os 120 minutos do procedimento, na curva pressórica do modelo roedor hipertenso.

Uma descrição detalhada da composição dos grupos, da parte técnica e das etapas e tempos do procedimento encontra-se no tópico “Material e Métodos”.

No presente estudo, foram colhidas amostras pré-pneumoperitônio e pós-pneumoperitônio para análise da influência da distensão abdominal com gás carbônico,

sendo uma das formas para criação do espaço de trabalho na cirurgia laparoscópica, na mecânica respiratória e na função renal. Para tanto foi imprescindível o uso das seguintes variáveis: pH, HCO_3^- , pCO_2 , pO_2 , saturação O_2 , BE, U e Cr; onde as seis primeiras são determinantes respiratórias e as duas últimas renais. Também foi retirado material para a determinação da atividade da renina plasmática, a fim de avaliar a influência do sistema renina-angiotensina neste experimento.

Os animais foram divididos em três grupos, conforme descritos abaixo:

Grupo 1: Ratos SHR expostos a pneumoperitônio com CO_2 , totalizando 12 animais;

Grupo 2: Ratos WKY expostos a pneumoperitônio com CO_2 , totalizando 12 animais;

Grupo 3: Ratos SHR que passaram por todo procedimento cirúrgico, mas permaneceram desinsuflados durante os 120 minutos, totalizando 10 animais.

A seleção de ratos machos visou evitar a possível interferência do ciclo estral das fêmeas, caracterizado por durar de 4 a 6 dias e ocorrer o ano todo, sobre a pressão arterial podendo introduzir um “viés” no experimento.

4.2 – Condições Pré-Operatórias:

As características dos animais encontram-se descritas nos itens 3.1 e 3.2 e os mesmos foram mantidos em condições laboratoriais padrões, no Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), a uma temperatura de 20° C com ciclos de 12 horas alternados entre claro e escuro, recebendo alimentação com dieta padrão de laboratório e água conforme demanda. Não houve restrição alimentar e nem jejum, inclusive na véspera da intervenção cirúrgica. O experimento respeitou os “Princípios Éticos na Experimentação” da União Protetora dos Animais (Lei 6638, de 08 de Maio de 1979) e foi submetido ao Comitê de Bioética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Universidade de São Paulo.

4.3 – Procedimento Cirúrgico e Metodologia:

Todos os animais foram inicialmente pesados e os procedimentos realizados com os ratos em respiração espontânea. Após a anestesia, com Sulfato de Atropina, Cloridrato de Cetamina e Cloridrato de Xylazina, um cateter de polietileno foi inserido na artéria femoral por dissecação, para monitoramento da pressão sanguínea e coleta de

amostras. Outro cateter foi locado na veia femoral para infusão de 10 ml de solução cristalóide (soro fisiológico 0,9%), após a coleta de sangue arterial inicial.

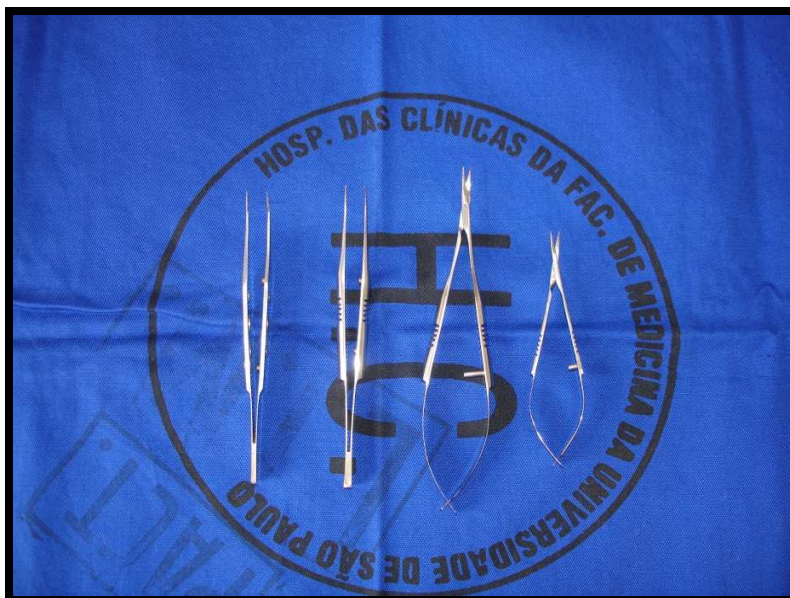


Figure 2. Microtesouras e micropinças.

A via de administração das drogas anestésicas foi a intraperitoneal, sendo a Atropina utilizada como agente pré-anestésico, na dose de 0,05 mg/Kg, no intuito de reduzir as secreções salivares e brônquicas. A atropinização ocorreu 5 minutos antes da administração da Xylazina na dose de 10 mg/kg, seguida da Cetamina na dose de 50 mg/kg⁸⁵.

A anestesia era complementada intraperitonealmente, com metade da dose inicial dos agentes citados acima, a cada 30 ou 40 minutos, conforme houvesse superficialização do plano anestésico.

Após estarem anestesiados, os ratos foram colocados em posição supina, o abdome e a região inguinal direita foram raspados, a anti-sepsia realizada com álcool 70% e o excesso retirado com gaze estéril. Realizou-se inicialmente a cateterização da artéria e veia femoral direita, conforme mencionado acima, e após as coletas iniciais (ou basais) e a reposição venosa, o cateter arterial foi conectado ao aparelho BESE® biomonitor 7 para registro da pressão arterial (PA).

A PA foi registrada nos momentos zero (basal pré-insuflação com agulha de Veress), 1 (pré-punção com trocarer, após insuflação), 15 min., 30 min., 45 min., 60 min., 75 min., 90 min., 105 min., 120 min. e 5 minutos após desinsuflação.

Para a confecção do pneumoperitônio, uma incisão de pele na linha média da região média do abdome, de aproximadamente 5 mm, foi feita e em seguida realizada a punção com agulha de Veress para a insuflação abdominal a baixo volume, utilizando-se um insuflador digital da “Astus Medical Technology Ltda” especialmente ajustado para a insuflação e manutenção de pneumoperitônio em ratos. Após atingir a pressão intra-abdominal (PIA) de 8 mmHg, foi feita a punção com um trocarer adequado de 5 mm de diâmetro e 50 mm de comprimento. A PIA foi mantida em 8 mmHg por 120 minutos, enquanto a temperatura dos animais foi mantida dentro da variação normal através da insuflação de CO₂ a temperatura de 37⁰ C, sendo o aquecimento do CO₂ um recurso do próprio insuflador utilizado. Após os 120 minutos procedeu-se a desinsuflação, com a continuação do registro da PA por mais 5 minutos.



Figure 3. Agulha de veress, trocarte e mandril.

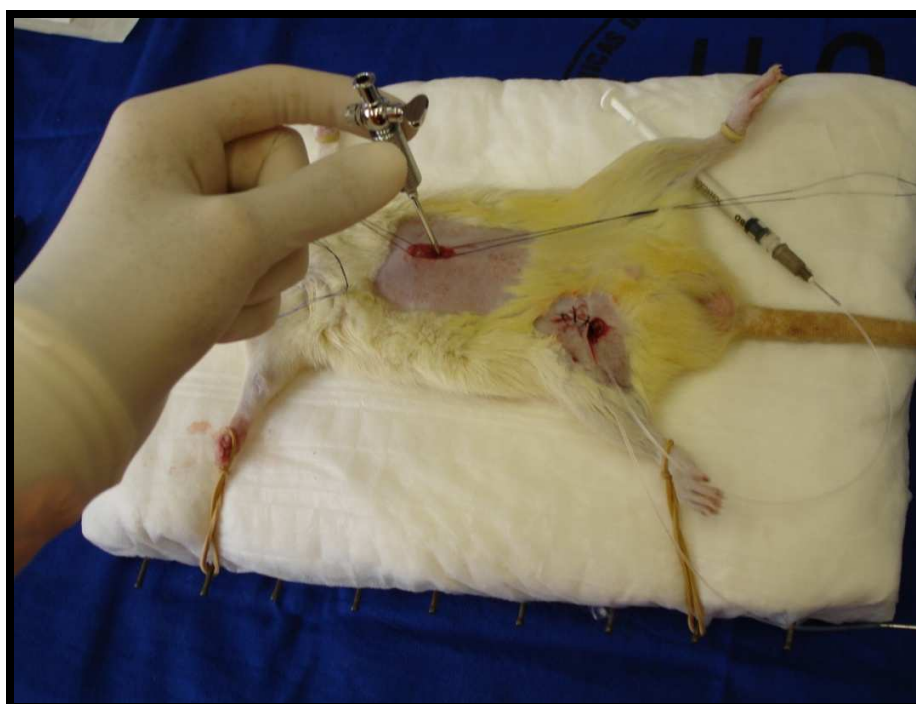


Figure 4. Punção abdominal com agulha de veress. Artéria e veia femorais direita cânuladas.

Conforme mencionado no parágrafo anterior, a pressão intra-abdominal foi mantida em 8 mmHg, uma vez que em ratos há uma marcante acidose respiratória com um pneumoperitônio a uma pressão de 10 mmHg, o que provavelmente decorre da inabilidade dos roedores em respiração espontânea em compensar os efeitos hidrostáticos do pneumoperitônio associados ao aumento do CO₂ absorvido¹⁵.



Figure 5. Insuflador com função de aquecimento do CO₂.

Quanto aos cateteres inseridos no lúmen arterial e venoso, eles foram formados pela fusão de dois cateteres de polietileno, ambos da *A-M SYSTEMS, INC*[®]:

- O luminal; com 0,28 mm i.d. e 0,61 mm o.d.;
- E o do transdutor; com 0,58 mm i.d. e 0,97 mm o.d. (i.d.=*inside diameter* e o.d.=*outside diameter*).

O cateter locado na artéria femoral foi conectado a um transdutor de pressão ligado ao aparelho que registrou a pressão arterial (PA): modelo BESE[®] biomonitor 7. Enquanto o cateter venoso serviu apenas para a reposição volêmica de 10 ml de soro fisiológico, após a primeira coleta.



Figure 6. Aparelho para registro da PA (BESE[®]).

Após o cateterismo arterial, retiraram-se aproximadamente 0,5 ml de sangue para gasometria arterial e 0,6 ml para dosagem de uréia (U) e creatinina (Cr). Em seguida, houve reposição volêmica adequada, com 10 ml de solução salina (soro fisiológico 0,9%), através da veia femoral. Ao final do procedimento, realizaram-se novas coletas: aproximadamente 0,5 ml para gasometria arterial; 0,6 ml para dosagem de uréia (U) e creatinina (Cr); e 3 a 4ml de sangue para obtenção de 1 ml de plasma separado e

armazenado em condições adequadas para a dosagem da atividade da renina plasmática. Concluída a coleta, os animais foram mortos por overdose do anestésico Pentobarbital Sódico.

Nos três grupos foi dosada a Atividade da Renina Plasmática (ARP), através de radioimunoensaio com o kit da DiaSorin^R.

O experimento teve como variáveis; pressão arterial (PA), pH, HCO_3^- , pCO_2 , pO_2 , saturação O_2 , BE, U, Cr e a Atividade da Renina Plasmática (ARP). Dentre estas variáveis, a fixada como principal foi a PA.



Figure 7. Animais submetidos ao procedimento.

4.4 – Metodologia da Análise Estatística

Os grupos de intervenção (1=SHR_PN_CO2, 2=WKY_PN_CO2, 3=SHR) foram comparados quanto às médias das distribuições de idade, peso, medidas basais de PA (PAS, PAD e PAM), medidas basais de gasometria (pH, pCO₂, pO₂, satO₂, HC0₃, BE), e medidas basais de uréia (U) e creatinina (Cr) através de modelos de análise variância com 3 grupos.

As comparações entre os três grupos de intervenção quanto às médias das variáveis de PA, de gasometria e de função renal ao longo dos momentos de avaliação foram realizadas através de modelos de análise de variância multivariada de perfis, tendo como variável dependente os valores da variável considerada, fator explicativo entre animais: grupo de tratamento (1, 2, 3) e fatores explicativos dentro de animais: momento de avaliação (basal e final, ou momento de avaliação 0, 1, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 e 5 min após) e a interação grupo*momento. O programa utilizado foi o procedimento PROC MIXED do SAS®, versão 8.1, que permite a incorporação na análise de observações ao longo do tempo incompletas. Quando a interação momento*grupo foi estatisticamente significativa, foram realizadas comparações para verificar quais mudanças ao longo do tempo da variável contribuíram para essa significância. Quando a interação tratamento*momento não foi estatisticamente significativa, isto é, os perfis dos grupos ao longo do tempo são paralelos, estudou-se o efeito de momento e de grupo.

Os níveis médios finais de ARP foram comparados entre os três grupos de intervenção e grupo controle (4=ratos normais sem intervenção) através de análise variância com 4 grupos. Coeficientes de correlação lineares de Pearson entre os níveis de ARP e as pressões nos momentos 120min e 5min após também foram calculados.

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5%.

RESULTADOS

5.1 – Dados Demográficos e Basais

Trinta e quatro ratos foram utilizados no presente estudo, 22 animais hipertensos (SHR) foram distribuídos aleatoriamente aos grupos 1 (12 SHRs) e 3 (10 SHRs), enquanto que o grupo 2 foi composto de 12 animais WKYs (normais). As intervenções cirúrgicas foram realizadas entre os meses de novembro e dezembro de 2007, no LIM-26 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Todos os animais eram do sexo masculino, com idade variando entre 230 e 277 dias, conforme ilustrado na Tabela 1. Foi constatado, que apesar dos animais terem sido adquiridos de uma só vez e do mesmo lugar, os Wistar-Kyoto (G2) eram mais jovens, com média de idade de 246,58 dias, enquanto que os SHRs tiveram uma média de idade no grupo G1 de 265,08 dias e no G3 de 268,40 dias. Similarmente, em relação ao peso os ratos dos grupos G1 e G3 tiveram uma média de peso de 351,67 g e 345,50 g, respectivamente; enquanto os do G2 292,92 gramas.

Tabela 1. Resumo demográfico por grupo de intervenção

		Grupo				Comparação			
		1	2	3	Total	1x2x3 p	1x2 p	3x1 p	3x2 p
Idade (dias)	Média	265,08	246,58	268,40	259,53	<0,0001	<0,0001	0,3675	<0,0001
	DP	6,88	10,93	6,57	12,78				
	Mín	250,00	230,00	261,00	230,00				
	Máx	271,00	263,00	277,00	277,00				
	N	12	12	10	34				
Peso (gramas)	Média	351,67	292,92	345,50	329,12	<0,0001	<0,0001	0,6303	0,0002
	DP	13,87	43,87	20,88	39,59				
	Mín	320,00	210,00	310,00	210,00				
	Máx	375,00	355,00	380,00	380,00				
	N	12	12	10	34				

Um resumo das pressões basais dos animais avaliados por grupo de intervenção encontra-se na Tabela 2. As pressões basais médias foram semelhantes nos 3 grupos de intervenção.

Tabela 2. Resumo descritivo das pressões basais por grupo de intervenção

		Grupo				Total	Comparação			
		1	2	3	1x2x3 p		1x2 p	3x1 p	3x2 p	
PAS_00 (mmHg)	Média	137,75	130,17	140,90	136,00	0,6169	0,4873	0,7825	0,3501	
	DP	19,49	22,46	36,39	26,01					
	Min	97,00	95,00	78,00	78,00					
	Máx	166,00	166,00	207,00	207,00					
	n	12	12	10	34					
PAD_00 (mmHg)	Média	93,42	94,58	97,40	95,00	0,8804	0,8798	0,6230	0,7279	
	DP	13,19	13,01	28,10	18,23					
	Min	67,00	71,00	46,00	46,00					
	Máx	116,00	114,00	143,00	143,00					
	n	12	12	10	34					
PAM_00 (mmHg)	Média	114,83	111,08	118,20	114,50	0,7410	0,6713	0,7163	0,4441	
	DP	14,87	16,38	31,39	20,98					
	Min	84,00	86,00	62,00	62,00					
	Máx	138,00	138,00	173,00	173,00					
	n	12	12	10	34					

Um resumo das variáveis de gasometria basal por grupo de intervenção encontra-se na Tabela 3. Diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de intervenção no momento basal foram encontradas para pH e BE. As médias de pH e de BE basais foram mais diferentes entre os grupos 3 e 2 ($p=0,0020$ e $p=0,0073$ respectivamente).

Tabela 3. Resumo descritivo da gasometria no momento basal por grupo de intervenção

		Grupo				Comparação			
		1	2	3	Total	1x2x3 p	1x2 p	3x1 p	3x2 p
pH_B	Média	7,293	7,257	7,333	7,287	0,0071	0,0794	0,1619	0,0020
	DP	0,040	0,056	0,015	0,054				
	Min	7,24	7,18	7,32	7,18				
	Máx	7,33	7,33	7,36	7,36				
	n	6	11	6	23				
pCO2_B	Média	52,38	56,28	52,18	54,20	0,2395	0,1585	0,9748	0,1690
	DP	5,22	6,27	3,13	5,52				
	Min	46,9	51,1	46,4	46,4				
	Máx	60,8	74,3	55,3	74,3				
	n	6	11	6	23				
pO2_B	Média	58,78	74,77	56,83	65,92	0,1242	0,1074	0,8884	0,0789
	DP	11,37	26,33	8,94	20,93				
	Min	46,1	30,8	46,9	30,8				
	Máx	76,9	129,0	72,6	129,0				
	n	6	11	6	23				
satO2_B	Média	73,80	76,80	74,07	75,30	0,8302	0,6580	0,9281	0,5863
	DP	7,85	17,39	7,09	12,85				
	Min	66,4	29,2	67,2	29,2				
	Máx	86,4	91,4	85,1	91,4				
	n	6	11	6	23				
HCO3_B	Média	24,68	24,39	26,93	25,13	0,4320	0,6359	0,4427	0,1994
	DP	2,56	3,37	1,02	2,85				
	Min	20,0	19,0	25,4	19,0				
	Máx	27,2	29,6	27,9	29,6				
	n	6	11	6	23				
BE_B	Média	-2,28	-3,57	0,52	-2,17	0,0251	0,1445	0,1937	0,0073
	DP	2,62	3,64	0,69	3,26				
	Min	-7,1	-9,3	-0,1	-9,3				
	Máx	0,5	0,5	1,3	1,3				
	n	6	11	6	23				

Um resumo das dosagens de uréia e creatinina basais nos 3 grupos avaliados encontram-se na Tabela 4. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos de intervenção quanto a estas variáveis no momento basal.

Tabela 4. Resumo descritivo do comportamento agudo da função renal no momento basal por grupo de intervenção

		Grupo			Total	1x2x3 p	Comparação		
		1	2	3			1x2 p	3x1 p	3x2 p
U_B	Média	47,75	48,17	48,40	48,09	0,9546	0,8427	0,7679	0,9156
	DP	4,67	4,43	6,24	4,95				
	Min	40	43	40	40				
	Máx	57	57	58	58				
	n	12	12	10	34				
Cr_B	Média	0,413	0,472	0,398	0,429	0,2606	0,2020	0,7627	0,1319
	DP	0,069	0,090	0,164	0,113				
	Min	0,29	0,35	0,07	0,07				
	Máx	0,51	0,65	0,65	0,65				
	n	12	12	10	34				

5.2 – Panorama Final do Experimento

Dos 34 animais avaliados neste estudo, três (8,82%) perderam o cateter arterial, o que impossibilitou as coletas finais e o registro completo da pressão arterial, sendo 1 rato do G1 (8,33% de 12) e 2 ratos do G2 (16,67% de 12). Houve 1 óbito após complementação anestésica no G2 (8,33% de 12).

Um resumo do panorama final por grupo de intervenção está apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo do status ao final do estudo por grupo de intervenção

		Grupo			
		1	2	3	Total
Geral		12	12	10	34
		100%	100%	100%	100%
Completo o procedimento					
Sim	n	11	9	10	30
	%	91,67%	75,00%	100,00%	88,24%
Não	n	1	3	0	4
	%	8,33%	25,00%	0,00%	11,76%
Razão de descontinuação					
Morte após complementação anestésica	n	0	1	0	1
	%	0,00%	8,33%	0,00%	2,94%
Perda do cateter arterial	n	1	2	0	3
	%	8,33%	16,67%	0,00%	8,82%

5.3 – Avaliações da Intervenção

5.3.1 – Pressões

Os resumos dos resultados de pressões por grupo de intervenção e momento de avaliação estão apresentados nas Tabelas 6.1; 6.2 e 6.3.

Tabela 6.1. Resumo das avaliações de PAS por grupo de intervenção e momento de avaliação

	Grupo	Momento	Média	DP	Mín	Máx	n
PAS (mmHg)	1	0	137,75	19,49	97	166	12
		1	141,92	24,74	93	181	12
		15	127,25	19,08	97	155	12
		30	128,50	32,41	94	183	12
		45	132,26	26,74	96	174	11
		60	127,41	17,88	95	151	11
		75	125,85	16,92	96	148	11
		90	123,69	18,28	101	160	11
		105	120,77	15,19	101	147	11
		120	121,35	19,36	93	153	11
	5POS	141,53	21,75	115	169	8	
	2	0	130,17	22,46	95	166	12
		1	123,16	23,95	80	174	11
		15	104,87	16,98	75	140	11
		30	104,83	17,37	65	120	10
		45	104,22	16,37	79	129	10
		60	108,89	15,66	86	133	10
		75	103,53	12,89	81	130	9
		90	106,80	15,88	83	132	9
		105	101,95	14,86	86	123	9
		120	98,06	29,22	55	133	9
	5POS	99,90	21,27	64	132	9	
	3	0	140,90	36,39	78	207	10
		1	154,70	47,76	80	222	10
		15	142,30	37,37	79	209	10
		30	127,20	21,37	90	155	10
		45	134,70	32,90	96	217	10
		60	125,50	24,71	84	167	10
		75	118,60	27,64	68	166	10
		90	115,40	24,07	65	146	10
		105	112,30	33,67	38	171	10
120		113,90	20,94	71	143	10	
5POS	112,80	21,61	63	140	10		

Tabela 6.2. Resumo das avaliações de PAD por grupo de intervenção e momento de avaliação

	Grupo	Momento	Média	DP	Mín	Máx	n
PAD (mmHg)	1	0	93,42	13,19	67	116	12
		1	103,08	20,33	64	135	12
		15	88,67	16,60	62	105	12
		30	87,92	22,83	65	134	12
		45	91,80	22,05	65	128	11
		60	89,99	14,73	62	115	11
		75	82,39	10,60	61	98	11
		90	80,58	18,22	42	109	11
		105	79,24	11,46	61	92	11
		120	81,10	13,62	57	105	11
	5POS	94,45	17,87	75	122	8	
	2	0	94,58	13,01	71	114	12
		1	95,17	18,43	52	124	11
		15	78,10	10,22	59	97	11
		30	77,26	15,94	50	97	10
		45	74,42	14,58	54	100	10
		60	75,66	12,74	61	101	10
		75	69,55	9,05	55	81	9
		90	66,99	14,94	45	85	9
		105	64,62	18,19	33	89	9
		120	61,38	22,54	25	92	9
	5POS	64,10	17,56	31	81	9	
	3	0	97,40	28,10	46	143	10
		1	107,80	30,17	52	149	10
		15	99,00	23,07	51	131	10
		30	90,60	16,93	62	122	10
		45	94,90	23,41	66	154	10
		60	89,00	18,20	60	126	10
		75	83,40	16,83	44	103	10
		90	79,70	20,62	38	108	10
105		76,60	25,74	27	105	10	
120		73,30	18,39	38	103	10	
5POS	74,40	19,59	32	105	10		

Tabela 6.3. Resumo das avaliações de PAM por grupo de intervenção e momento de avaliação

	Grupo	Momento	Média	DP	Mín	Máx	n
PAM (mmHg)	1	0	114,83	14,87	84	138	12
		1	121,67	22,17	80	156	12
		15	106,17	17,56	79	125	12
		30	106,50	27,32	80	159	12
		45	111,72	24,65	84	150	11
		60	107,89	14,52	80	133	11
		75	102,83	12,34	80	120	11
		90	101,54	16,58	73	130	11
		105	99,49	13,27	79	118	11
		120	100,90	14,93	77	127	11
	5POS	117,25	19,62	95	144	8	
	2	0	111,08	16,38	86	138	12
		1	109,97	20,69	64	150	11
		15	92,25	13,38	68	120	11
		30	90,80	15,38	59	109	10
		45	89,76	14,45	67	110	10
		60	91,69	12,68	78	116	10
		75	86,23	7,84	76	96	9
		90	86,17	14,23	67	106	9
		105	83,68	16,45	54	107	9
		120	80,21	25,05	38	113	9
	5POS	83,76	18,75	48	106	9	
	3	0	118,20	31,39	62	173	10
		1	129,60	35,92	67	180	10
		15	119,80	27,86	66	164	10
		30	109,40	18,80	76	139	10
		45	114,50	27,05	82	184	10
		60	108,10	20,70	74	146	10
		75	100,20	21,01	55	131	10
		90	96,90	22,50	49	124	10
105		93,90	29,08	32	132	10	
120		93,10	20,55	52	126	10	
5POS	92,40	21,90	43	126	10		

Figura 8.1. Médias das pressões arteriais sistólicas (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

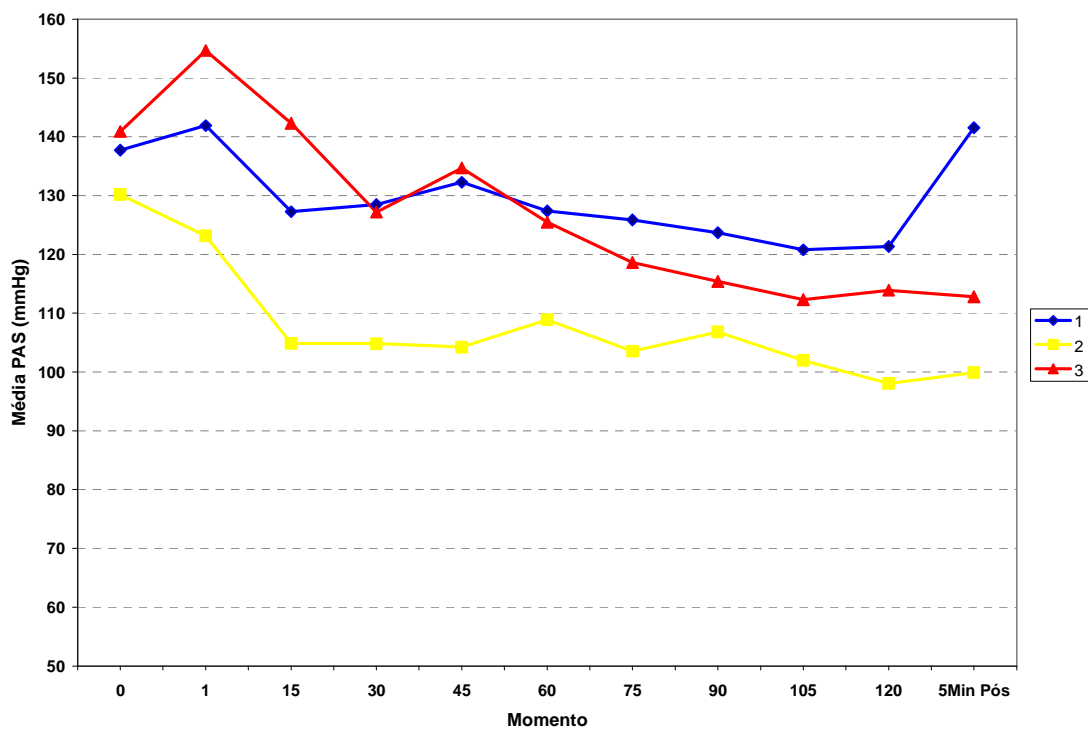


Figura 8.2. Médias das pressões arteriais diastólicas (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

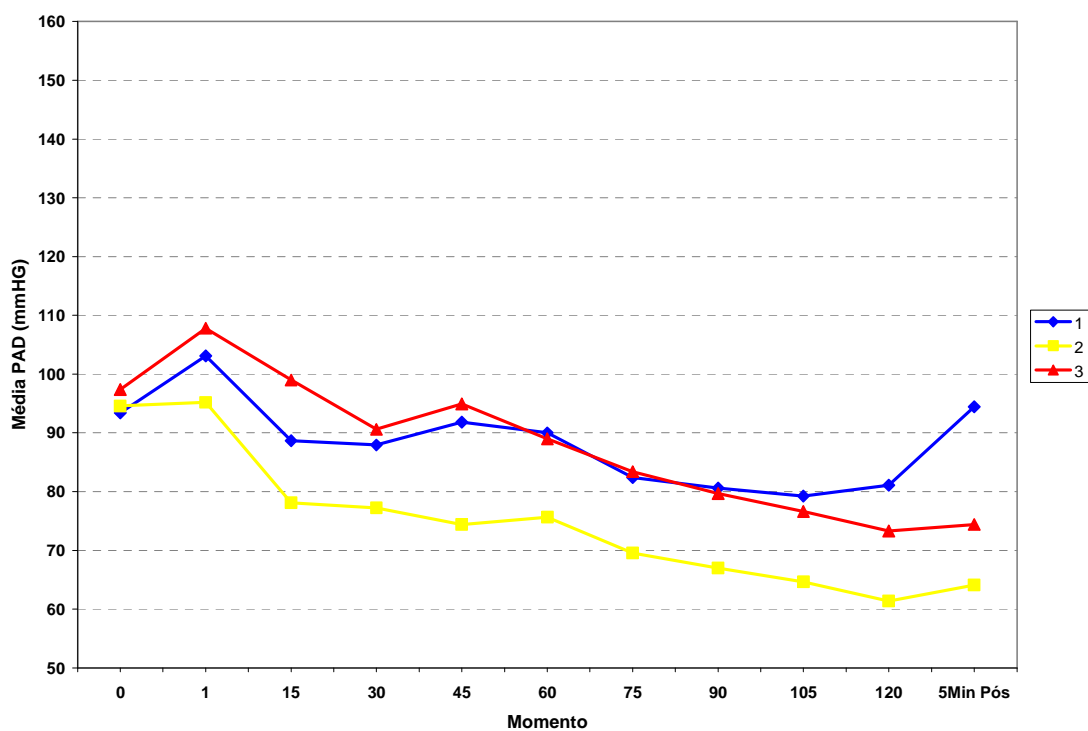
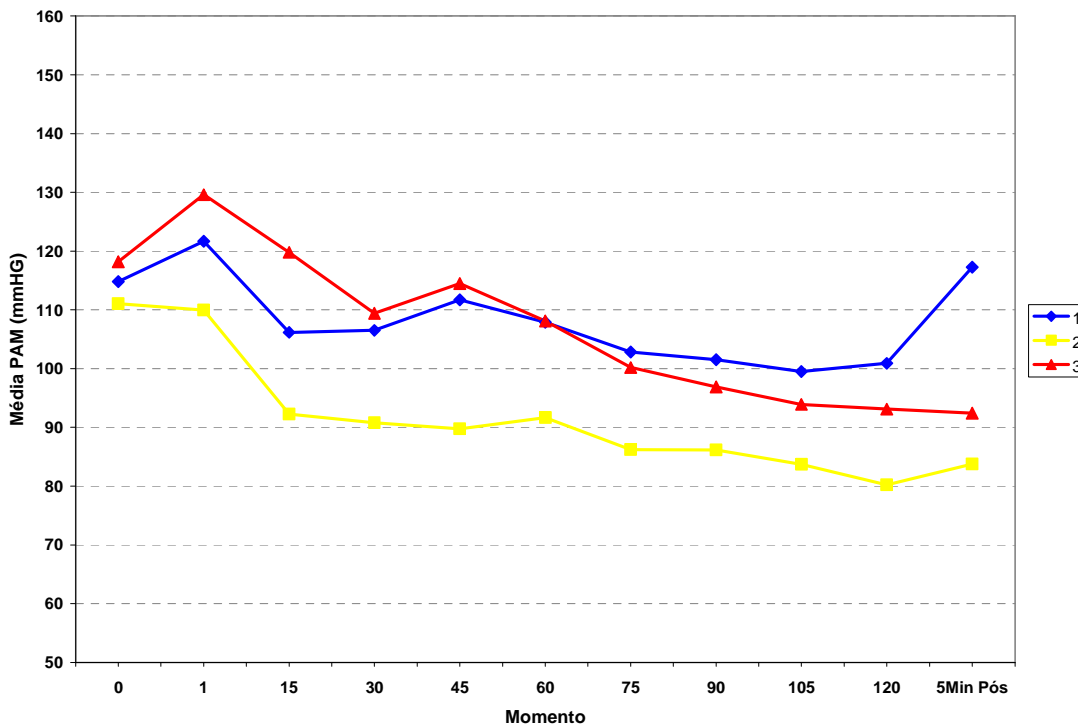


Figura 8.3. Médias das pressões arteriais médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação



Os resultados dos testes da análise de variância multivariada de perfis das pressões considerando-se os onze momentos de avaliação (0, 1, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 e 5 min após) estão apresentados na Tabela 7. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de intervenção com respeito:

- às mudanças médias na pressão sistólica ($p=0,0044$, Tabela 7). Essa diferença é provavelmente devida ao aumento de pressão ocorrido no grupo 1 no registro da pressão nos 5 minutos após desinsuflação em relação a 120min ($20,19$; $p<0,0001$) enquanto que no grupo 2 foi de $1,83$ ($p=0,5763$) e no grupo 3 foi de $-1,10$ ($p=0,7268$) conforme Tabela 8.1;

- às mudanças médias na pressão diastólica ($p=0,0091$, Tabela 7), Essa diferença é provavelmente devida ao aumento de pressão ocorrido no grupo 1 no registro da pressão nos 5 minutos após desinsuflação em relação a 120min (13,35; $p<0,0001$) enquanto que no grupo 2 foi de 2,72 ($p=0,3174$) e no grupo 3 foi de 1,10 ($p=0,6708$) conforme Tabela 8.2;
- às mudanças médias na pressão arterial média ($p=0,0449$, Tabela 7), Essa diferença é provavelmente devida ao aumento de pressão ocorrido no grupo 1 no registro da pressão nos 5 minutos após desinsuflação em relação a 120min (16,35; $p<0,0001$) enquanto que no grupo 2 foi de 3,55 ($p=0,2495$) e no grupo 3 foi de -0,70 ($p=0,8099$) conforme Tabela 8.3.

Tabela 7. Testes estatísticos das avaliações de pressão em onze momentos

	Grupo*Momento			Efeito Momento			Grupo		
	GL	F	p	GL	F	p	GL	F	p
PAS	(20, 31)	2,84	0,0044	(10, 31)	6,27	<0,0001	(2, 31)	6,16	0,0056
PAD	(20, 31)	2,56	0,0091	(10, 31)	10,44	<0,0001	(2, 31)	4,49	0,0193
PAM	(20, 31)	1,96	0,0449	(10, 31)	6,35	<0,0001	(2, 31)	5,52	0,0089

Tabela 8.1. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos na PAS por grupo de intervenção

Diferenças entre momentos consecutivos							
PAS (mmHg)							
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%	
1	1	0	4,17	9,98	0,6793	-16,19	24,53
1	15	1	-14,67	8,15	0,0818	-31,30	1,96
1	30	15	1,25	6,67	0,8526	-12,36	14,86
1	45	30	3,76	6,77	0,5823	-10,05	17,58
1	60	45	-4,86	6,25	0,4431	-17,61	7,89
1	75	60	-1,56	4,33	0,7221	-10,39	7,28
1	90	75	-2,16	3,79	0,5729	-9,88	5,57
1	105	90	-2,93	5,90	0,6231	-14,95	9,10
1	120	105	0,58	4,64	0,9012	-8,89	10,05
1	5POS	120	20,19	3,26	<0,0001	13,55	26,82
2	1	0	-7,00	10,34	0,5033	-28,10	14,09
2	15	1	-18,29	8,51	0,0395	-35,64	-0,94
2	30	15	-0,05	7,22	0,9949	-14,78	14,69
2	45	30	-0,61	7,12	0,9319	-15,13	13,90
2	60	45	4,67	6,59	0,4835	-8,77	18,11
2	75	60	-5,36	4,69	0,2619	-14,93	4,21
2	90	75	3,27	4,11	0,4314	-5,10	11,65
2	105	90	-4,85	6,47	0,4591	-18,04	8,34
2	120	105	-3,89	5,04	0,4458	-14,16	6,38
2	5POS	120	1,83	3,24	0,5763	-4,78	8,45
3	1	0	13,80	10,93	0,2164	-8,50	36,10
3	15	1	-12,40	8,93	0,1749	-30,62	5,82
3	30	15	-15,10	7,31	0,0473	-30,01	-0,19
3	45	30	7,50	7,17	0,3039	-7,13	22,13
3	60	45	-9,20	6,60	0,1735	-22,67	4,27
3	75	60	-6,90	4,57	0,1412	-16,22	2,42
3	90	75	-3,20	4,02	0,4319	-11,40	5,00
3	105	90	-3,10	6,22	0,6215	-15,78	9,58
3	120	105	1,60	4,94	0,7482	-8,47	11,67
3	5POS	120	-1,10	3,12	0,7268	-7,46	5,26

Tabela 8.2. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos na PAD por grupo de intervenção

Diferenças entre momentos consecutivos						
PAD (mmHg)						
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%
1	1	0	9,67	6,40	0,1413	-3,40 22,73
1	15	1	-14,42	5,79	0,0183	-26,23 -2,61
1	30	15	-0,75	4,70	0,8743	-10,34 8,84
1	45	30	3,88	4,54	0,3988	-5,37 13,13
1	60	45	-1,81	5,19	0,7300	-12,40 8,78
1	75	60	-7,60	2,97	0,0157	-13,66 -1,54
1	90	75	-1,81	3,96	0,6503	-9,88 6,26
1	105	90	-1,34	3,78	0,7256	-9,05 6,37
1	120	105	1,86	3,06	0,5479	-4,38 8,10
1	5POS	120	13,35	2,65	<0,0001	7,94 18,76
2	1	0	0,59	6,65	0,9303	-12,98 14,15
2	15	1	-17,06	6,04	0,0082	-29,37 -4,75
2	30	15	-0,84	5,11	0,8699	-11,26 9,57
2	45	30	-2,84	4,76	0,5547	-12,54 6,86
2	60	45	1,24	5,49	0,8228	-9,96 12,44
2	75	60	-6,12	3,15	0,0614	-12,55 0,31
2	90	75	-2,55	4,35	0,5611	-11,42 6,31
2	105	90	-2,37	4,14	0,5715	-10,81 6,08
2	120	105	-3,25	3,33	0,3375	-10,05 3,55
2	5POS	120	2,72	2,68	0,3174	-2,74 8,19
3	1	0	10,40	7,02	0,1483	-3,91 24,71
3	15	1	-8,80	6,34	0,1752	-21,74 4,14
3	30	15	-8,40	5,15	0,1131	-18,91 2,11
3	45	30	4,30	4,79	0,3766	-5,48 14,08
3	60	45	-5,90	5,50	0,2916	-17,11 5,31
3	75	60	-5,60	3,19	0,0889	-12,10 0,90
3	90	75	-3,70	4,16	0,3804	-12,18 4,78
3	105	90	-3,10	3,98	0,4424	-11,23 5,03
3	120	105	-3,30	3,24	0,3170	-9,92 3,32
3	5POS	120	1,10	2,56	0,6708	-4,13 6,33

Tabela 8.3. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos na PAM por grupo de intervenção

Diferenças entre momentos consecutivos							
PAM (mmHg)							
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%	
1	1	0	6,83	7,93	0,3954	-9,34	23,01
1	15	1	-15,50	6,86	0,0311	-29,50	-1,50
1	30	15	0,33	5,35	0,9507	-10,57	11,24
1	45	30	5,22	5,58	0,3566	-6,16	16,60
1	60	45	-3,83	5,61	0,4995	-15,28	7,61
1	75	60	-5,05	3,35	0,1419	-11,89	1,79
1	90	75	-1,30	2,99	0,6675	-7,39	4,80
1	105	90	-2,05	4,30	0,6372	-10,82	6,72
1	120	105	1,41	3,42	0,6820	-5,55	8,38
1	5POS	120	16,35	3,06	<0,0001	10,11	22,59
2	1	0	-1,11	8,22	0,8936	-17,87	15,65
2	15	1	-17,72	7,16	0,0190	-32,33	-3,12
2	30	15	-1,45	5,80	0,8043	-13,28	10,38
2	45	30	-1,03	5,85	0,8621	-12,96	10,91
2	60	45	1,91	5,93	0,7489	-10,18	14,01
2	75	60	-5,46	3,59	0,1380	-12,78	1,85
2	90	75	-0,06	3,28	0,9859	-6,75	6,63
2	105	90	-2,49	4,72	0,6010	-12,11	7,13
2	120	105	-3,47	3,71	0,3571	-11,03	4,10
2	5POS	120	3,55	3,02	0,2495	-2,62	9,71
3	1	0	11,40	8,69	0,1990	-6,32	29,12
3	15	1	-9,80	7,52	0,2021	-25,14	5,54
3	30	15	-10,40	5,86	0,0856	-22,35	1,55
3	45	30	5,10	5,90	0,3944	-6,94	17,14
3	60	45	-6,40	5,94	0,2895	-18,51	5,71
3	75	60	-7,90	3,56	0,0341	-15,17	-0,63
3	90	75	-3,30	3,14	0,3016	-9,71	3,11
3	105	90	-3,00	4,53	0,5128	-12,24	6,24
3	120	105	-0,80	3,63	0,8270	-8,20	6,60
3	5POS	120	-0,70	2,88	0,8099	-6,58	5,18

Figura 9.1. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos nas pressões arteriais sistólicas médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

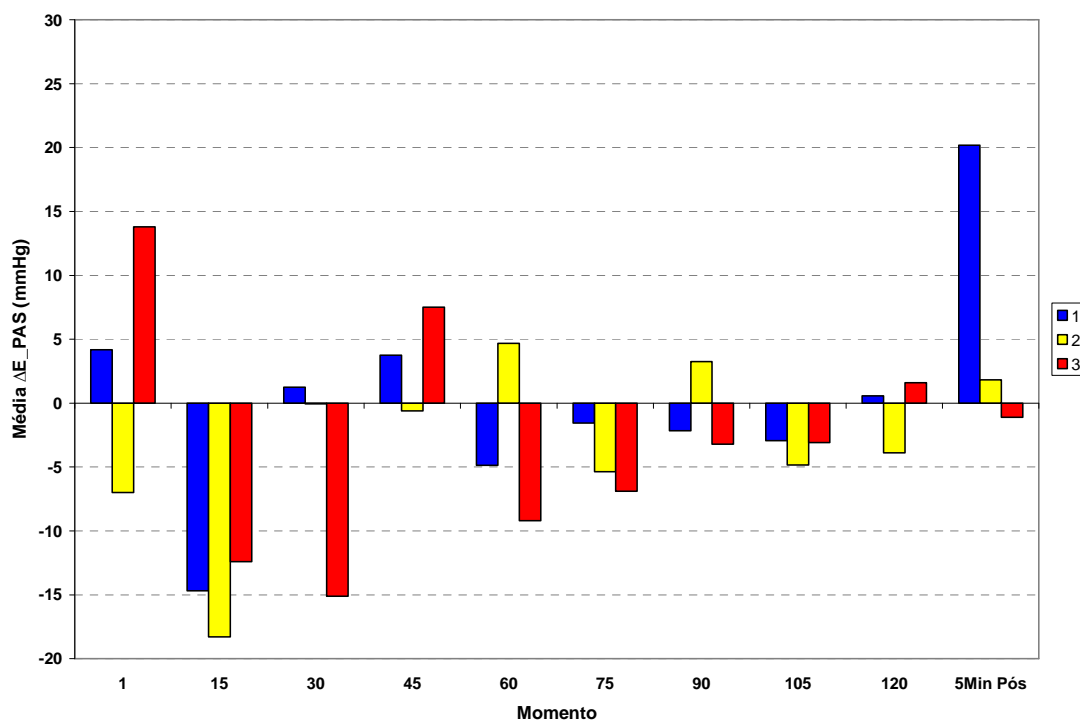


Figura 9.2. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos nas pressões arteriais diastólicas médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

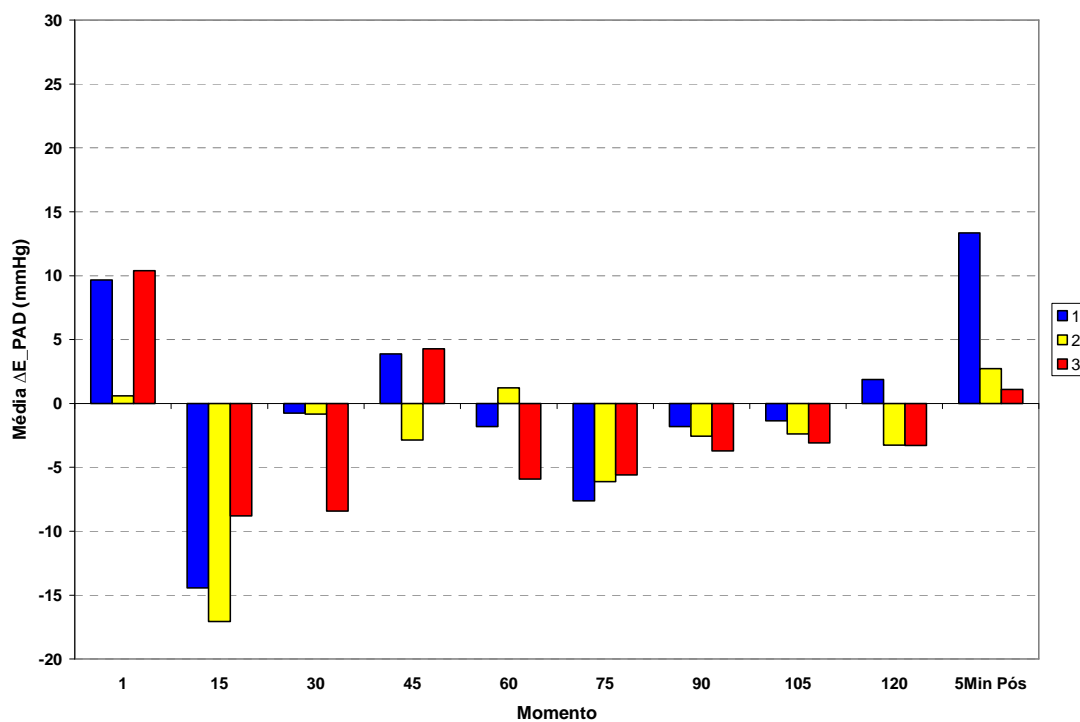
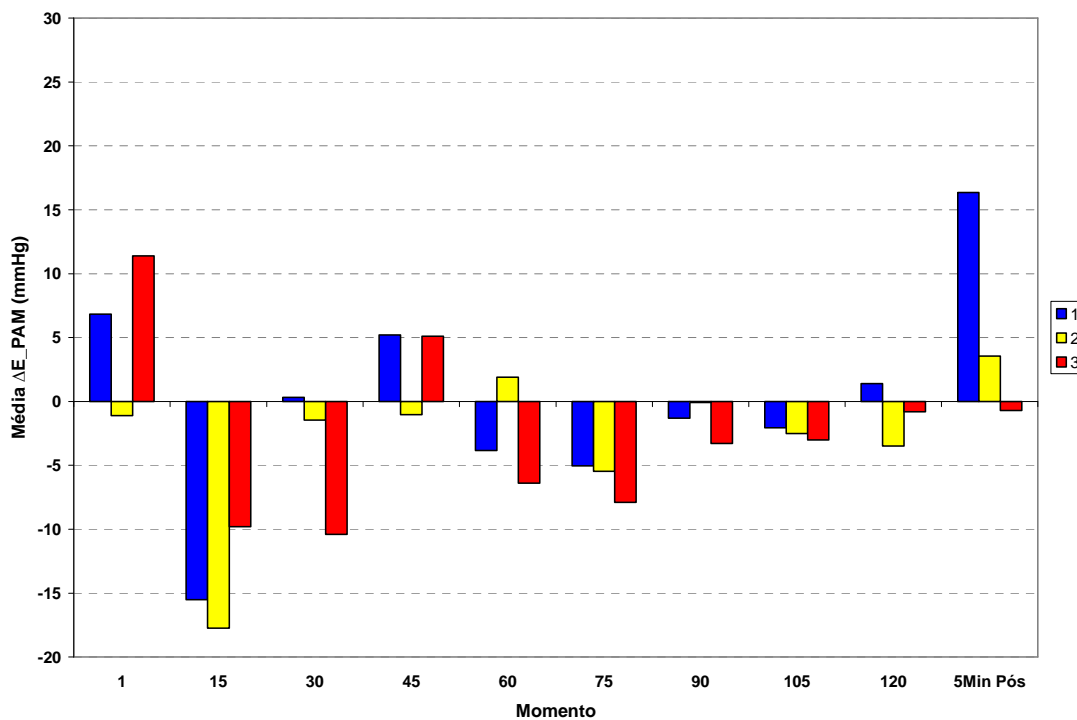


Figura 9.3. Estimativas das diferenças entre momentos consecutivos nas médias das pressões arteriais médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação



As comparações das mudanças de pressão entre os grupos em testes dois a dois (Tabelas 9.1, 9.2 e 9.3) reforçam que haja diferenças estatísticas atribuídas ao grupo 1 para elevação das pressões nos 5 min pós-desinsuflação em relação a 120 min.

Tabela 9.1. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias entre momentos consecutivos da PAS

Comparações entre grupos PAS						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-11,17	14,37	0,4430	-40,49	18,15
2x1	15-1	-3,62	11,78	0,7607	-27,65	20,41
2x1	30-15	-1,30	9,83	0,8960	-21,35	18,76
2x1	45-30	-4,38	9,82	0,6590	-24,41	15,66
2x1	60-45	9,53	9,08	0,3022	-9,00	28,05
2x1	75-60	-3,80	6,39	0,5556	-16,83	9,22
2x1	90-75	5,43	5,59	0,3384	-5,96	16,83
2x1	105-90	-1,92	8,75	0,8275	-19,77	15,93
2x1	120-105	-4,47	6,85	0,5187	-18,44	9,50
2x1	5POS-120	-18,35	4,60	0,0004	-27,730	-8,98
3x1	1-0	9,63	14,81	0,5201	-20,56	39,83
3x1	15-1	2,27	12,09	0,8525	-22,40	26,93
3x1	30-15	-16,35	9,90	0,1087	-36,54	3,84
3x1	45-30	3,74	9,86	0,7075	-16,38	23,86
3x1	60-45	-4,34	9,09	0,6363	-22,89	14,20
3x1	75-60	-5,34	6,30	0,4026	-18,19	7,50
3x1	90-75	-1,04	5,52	0,8516	-12,31	10,22
3x1	105-90	-0,17	8,57	0,9840	-17,65	17,30
3x1	120-105	1,02	6,78	0,8815	-12,81	14,84
3x1	5POS-120	-21,29	4,51	<0,0001	-30,48	-12,09
3x2	1-0	20,80	15,05	0,1768	-9,89	51,50
3x2	15-1	5,89	12,34	0,6365	-19,27	31,04
3x2	30-15	-15,05	10,28	0,1530	-36,01	5,91
3x2	45-30	8,11	10,11	0,4282	-12,50	28,72
3x2	60-45	-13,87	9,33	0,1471	-32,90	5,15
3x2	75-60	-1,54	6,55	0,8156	-14,90	11,82
3x2	90-75	-6,47	5,75	0,2685	-18,19	5,25
3x2	105-90	1,75	8,97	0,8467	-16,55	20,05
3x2	120-105	5,49	7,05	0,4424	-8,90	19,88
3x2	5POS-120	-2,93	4,50	0,5196	-12,11	6,25

Tabela 9.2. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias entre momentos consecutivos da PAD

Comparações entre grupos PAD						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-9,08	9,23	0,3330	-27,91	9,75
2x1	15-1	-2,65	8,36	0,7537	-19,71	14,41
2x1	30-15	-0,09	6,94	0,9894	-14,25	14,06
2x1	45-30	-6,72	6,57	0,3144	-20,12	6,68
2x1	60-45	3,05	7,56	0,6894	-12,37	18,46
2x1	75-60	1,48	4,33	0,7342	-7,35	10,32
2x1	90-75	-0,74	5,88	0,9004	-12,73	11,24
2x1	105-90	-1,03	5,61	0,8555	-12,46	10,40
2x1	120-105	-5,11	4,52	0,2677	-14,33	4,12
2x1	5POS-120	-10,63	3,77	0,0083	-18,32	-2,94
3x1	1-0	0,73	9,50	0,9390	-18,64	20,11
3x1	15-1	5,62	8,59	0,5179	-11,90	23,13
3x1	30-15	-7,65	6,98	0,2813	-21,88	6,58
3x1	45-30	0,42	6,60	0,9498	-13,04	13,88
3x1	60-45	-4,09	7,56	0,5924	-19,52	11,33
3x1	75-60	2,00	4,36	0,6493	-6,89	10,89
3x1	90-75	-1,89	5,74	0,7443	-13,59	9,82
3x1	105-90	-1,76	5,49	0,7506	-12,96	9,44
3x1	120-105	-5,16	4,46	0,2562	-14,25	3,94
3x1	5POS-120	-12,25	3,69	0,0023	-19,78	-4,73
3x2	1-0	9,81	9,67	0,3179	-9,90	29,53
3x2	15-1	8,26	8,76	0,3525	-9,59	26,12
3x2	30-15	-7,56	7,25	0,3055	-22,35	7,24
3x2	45-30	7,14	6,75	0,2985	-6,63	20,91
3x2	60-45	-7,14	7,77	0,3653	-22,99	8,71
3x2	75-60	0,52	4,48	0,9088	-8,63	9,66
3x2	90-75	-1,15	6,01	0,8500	-13,41	11,12
3x2	105-90	-0,73	5,75	0,8995	-12,45	10,99
3x2	120-105	-0,05	4,65	0,9911	-9,54	9,43
3x2	5POS-120	-1,62	3,71	0,6646	-9,19	5,94

Tabela 9.3. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias entre momentos consecutivos da PAM

Comparações entre grupos PAM						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-7,94	11,42	0,4919	-31,23	15,35
2x1	15-1	-2,22	9,92	0,8240	-22,45	18,00
2x1	30-15	-1,78	7,89	0,8227	-17,87	14,31
2x1	45-30	-6,25	8,09	0,4456	-22,74	10,25
2x1	60-45	5,75	8,16	0,4865	-10,90	22,40
2x1	75-60	-0,41	4,91	0,9341	-10,43	9,61
2x1	90-75	1,24	4,44	0,7822	-7,811	10,28
2x1	105-90	-0,44	6,38	0,9450	-13,47	12,58
2x1	120-105	-4,88	5,04	0,3406	-15,16	5,40
2x1	5POS-120	-12,80	4,30	0,0056	-21,57	-4,03
3x1	1-0	4,57	11,76	0,7005	-19,42	28,55
3x1	15-1	5,70	10,18	0,5796	-15,06	26,46
3x1	30-15	-10,73	7,93	0,1857	-26,91	5,44
3x1	45-30	-0,12	8,12	0,9881	-16,69	16,45
3x1	60-45	-2,57	8,17	0,7555	-19,23	14,10
3x1	75-60	-2,85	4,89	0,5650	-12,82	7,13
3x1	90-75	-2,00	4,33	0,6469	-10,84	6,84
3x1	105-90	-0,95	6,25	0,8800	-13,69	11,79
3x1	120-105	-2,21	4,98	0,6601	-12,38	7,95
3x1	5POS-120	-17,05	4,21	0,0003	-25,63	-8,47
3x2	1-0	12,51	11,96	0,3036	-11,88	36,90
3x2	15-1	7,92	10,38	0,4511	-13,25	29,10
3x2	30-15	-8,95	8,24	0,2860	-25,76	7,86
3x2	45-30	6,13	8,31	0,4668	-10,83	23,08
3x2	60-45	-8,31	8,39	0,3294	-25,43	8,80
3x2	75-60	-2,44	5,06	0,6333	-12,75	7,86
3x2	90-75	-3,24	4,54	0,4808	-12,50	6,02
3x2	105-90	-0,51	6,54	0,9387	-13,85	12,83
3x2	120-105	2,67	5,19	0,6109	-7,92	13,25
3x2	5POS-120	-4,25	4,18	0,3173	-12,77	4,27

Excluindo-se o momento de avaliação 5min pós desinsuflação, foram verificados (ver Tabelas 10 e 11) que, embora as pressões médias tenham diminuído de maneira similar nos três grupos de intervenção ao longo dos dez primeiros momentos de avaliação, as pressões nos grupos 1 e 3 foram semelhantes entre si e diferentes (sempre superiores ao) com relação às do grupo 2.

Tabela 10. Testes estatísticos das avaliações de pressão nos dez momentos iniciais

	Efeito								
	Grupo*Momento			Momento			Grupo		
	GL	F	p	GL	F	p	GL	F	p
PAS	(18, 31)	1,02	0,4700	(9, 31)	4,28	0,0011	(2, 31)	5,64	0,0081
PAD	(18, 31)	0,96	0,5273	(9, 31)	8,80	<0,0001	(2, 31)	4,14	0,0256
PAM	(18, 31)	0,67	0,8088	(9, 31)	5,30	0,0002	(2, 31)	5,26	0,0108

Tabela 11. Testes estatísticos das comparações entre grupos das avaliações de pressão nos dez momentos iniciais

	Comparaçã o	Estimativ a	EP	gl	t	p	IC 95%	
PAS	1-2	20,03	6,73	31	2,98	0,0056	6,30	33,75
	1-3	0,13	6,88	31	0,02	0,9856	-13,90	14,15
	2-3	-19,90	7,01	31	-2,84	0,0079	-34,20	-5,60
PAD	1-2	12,04	5,01	31	2,41	0,0223	1,83	22,25
	1-3	-1,35	5,09	31	-0,27	0,7919	-11,73	9,02
	2-3	-13,40	5,20	31	-2,57	0,0150	-24,01	-2,78
PAM	1-2	15,17	5,47	31	2,78	0,0093	4,02	26,31
	1-3	-1,02	5,55	31	-0,18	0,8561	-12,34	10,31
	2-3	-16,18	5,68	31	-2,85	0,0077	-27,78	-4,59

5.3.2 – Gasometria

Um resumo das avaliações de gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliação é apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Resumo das avaliações de gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliação

			Grupo		
Momento			1	2	3
pH	Basal	Média	7,293	7,257	7,333
		DP	0,040	0,056	0,015
		Mín	7,24	7,18	7,32
		Máx	7,33	7,33	7,36
		n	6	11	6
	Final	Média	7,128	7,069	7,152
		DP	0,040	0,087	0,046
		Mín	7,08	6,92	7,04
		Máx	7,18	7,18	7,20
		n	10	7	10
pCO ₂	Basal	Média	52,38	56,28	52,18
		DP	5,22	6,27	3,13
		Mín	46,9	51,1	46,4
		Máx	60,8	74,3	55,3
		n	6	11	6
	Final	Média	72,06	66,23	68,14
		DP	8,98	9,85	6,01
		Mín	63,5	55,7	60,0
		Máx	90,1	84,5	80,7
		n	10	7	10
pO ₂	Basal	Média	58,78	74,77	56,83
		DP	11,37	26,33	8,94
		Mín	46,1	30,8	46,9
		Máx	76,9	129,0	72,6
		n	6	11	6
	Final	Média	102,49	128,99	78,84
		DP	9,23	26,71	10,06
		Mín	87,0	90,9	63,5
		Máx	114,0	171,0	96,7
		n	10	7	10
satO ₂	Basal	Média	73,80	76,80	74,07
		DP	7,85	17,39	7,09
		Mín	66,4	29,2	67,2
		Máx	86,4	91,4	85,1
		n	6	11	6
	Final	Média	88,38	90,51	79,68
		DP	2,58	5,96	5,94
		Mín	83,8	77,7	69,3
		Máx	91,7	94,5	87,5
		n	10	7	10
HCO ₃	Basal	Média	24,68	24,39	26,93
		DP	2,56	3,37	1,02
		Mín	20,0	19,0	25,4
		Máx	27,2	29,6	27,9
		n	6	11	6
	Final	Média	22,84	18,27	22,88
		DP	2,35	2,84	2,53
		Mín	18,0	15,6	18,3
		Máx	25,7	22,7	26,1
		n	10	7	10

Tabela 12. Continuação

			Grupo		
Momento			1	2	3
BE	Basal	Média	-2,28	-3,57	0,52
		DP	2,62	3,64	0,69
		Mín	-7,1	-9,3	-0,1
		Máx	0,5	0,5	1,3
		n	6	11	6
	Final	Média	-8,07	-13,13	-7,09
		DP	2,33	4,35	2,28
		Mín	-12,8	-20,0	-11,5
		Máx	-5,9	-6,9	-4,2
		n	10	7	10

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de intervenção quanto às mudanças nos valores médios de pH ($p=0,6014$), PCO₂ ($p=0,1412$) e satO₂U ($p=0,5365$) do momento final em relação ao basal (Tabela 13), isto é, os grupos de intervenção mudaram de maneira semelhante com respeito a essas variáveis.

O pH diminuiu ($p<0,0001$, Tabela 13) de maneira similar nos três grupos de intervenção, tendo o grupo 2 apresentado os menores valores médios de pH em ambos momentos de avaliação ($p=0,0033$).

A pCO₂ aumentou ($p<0,0001$, Tabela 13) de maneira similar nos três grupos de intervenção.

A satO₂ aumentou ($p=0,0007$, Tabela 13) de maneira similar nos três grupos de intervenção.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de intervenção quanto às mudanças nos valores médios de pO₂ (p=0,0324), HCO₃ (p=0,0116) e BE (p=0,0097) do momento final em relação ao basal (Tabela 13).

Tabela 13. Testes estatísticos das avaliações de gasometria

	Grupo*Momento			Efeito Momento			Grupo		
	GL	F	p	GL	F	p	GL	F	p
pH	(2, 30)	0,52	0,6014	(1, 30)	324,38	<0,0001	(2, 30)	6,94	0,0033
pCO ₂	(2, 30)	2,09	0,1412	(1, 30)	45,61	<0,0001	(2, 30)	0,48	0,6252
pO ₂	(2, 30)	3,85	0,0324	(1, 30)	67,36	<0,0001	(2, 30)	12,70	0,0001
satO ₂	(2, 30)	0,64	0,5365	(1, 30)	14,19	0,0007	(2, 30)	2,53	0,0964
HCO ₃	(2, 30)	5,19	0,0116	(1, 30)	71,94	<0,0001	(2, 30)	3,44	0,0452
BE	(2, 30)	5,43	0,0097	(1, 30)	471,90	<0,0001	(2, 30)	6,85	0,0035

A mudança média da pO₂ com relação ao basal no grupo 1 foi de 43,74±8,70 (p<0,0001, Tabela 14), no grupo 2 foi de 52,95±7,65 (p<0,0001, Tabela 14) e no grupo 3 foi de 21,51±8,56 (p=0,0176, Tabela 14), tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa nas mudanças médias da pO₂ entre os grupos 2 e 3 (p=0,0103, Tabela 15).

A mudança média de HCO₃ com relação ao basal no grupo 1 foi de -2,31±0,77 (p<0,0001, Tabela 14), no grupo 2 foi de -5,43±0,70 (p<0,0001, Tabela 14) e no grupo 3 foi de -2,98±0,72 (p=0,0003, Tabela 14), tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas mudanças de HCO₃ entre os grupos 1 e 2 (p=0,0053, Tabela 15) e os grupos 3 e 2 (p=0,0206, Tabela 15).

A mudança média de BE com relação ao basal no grupo 1 foi de $-6,80 \pm 0,63$ ($p < 0,0001$, Tabela 14), no grupo 2 foi de $-9,36 \pm 0,62$ ($p < 0,0001$, Tabela 14) e no grupo 3 foi de $-6,94 \pm 0,59$ ($p < 0,0001$, Tabela 14), tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas mudanças de BE entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,0070$, Tabela 15) e os grupos 3 e 2 ($p = 0,0082$, Tabela 15).

Tabela 14. Mudanças nas avaliações de gasometria arterial com relação ao basal por grupo de intervenção

Mudanças com relação ao basal		Grupo			Comparaçã o 1x2x3
		1	2	3	
pH	Estimativa Δ F-B	-0,173	-0,196	-0,176	0,6014
	EP	0,018	0,018	0,017	
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	IC 95%	[-0,209 ; -0,137]	[-0,233 ; -0,160]	[-0,210 ; -0,142]	
pCO ₂	Estimativa Δ F-B	19,687	8,896	15,473	0,1412
	EP	3,720	3,791	3,787	
	p	<0,0001	0,0258	0,0003	
	IC 95%	[12,089 ; 27,285]	[1,153 ; 16,638]	[7,739 ; 23,206]	
pO ₂	Estimativa Δ F-B	43,737	52,948	21,513	0,0324
	EP	8,697	7,646	8,561	
	p	<0,0001	<0,0001	0,0176	
	IC 95%	[25,975 ; 61,499]	[37,333 ; 68,563]	[-4,029 ; 38,998]	
satO ₂	Estimativa Δ F-B	14,674	14,415	-6,723	0,5365
	EP	5,820	4,695	5,870	
	p	0,0172	0,0045	0,2612	
	IC 95%	[2,788 ; 26,560]	[4,827 ; 24,004]	[-5,266 ; 18,713]	
HCO ₃	Estimativa Δ F-B	-2,308	-5,432	-2,977	0,0116
	EP	0,767	0,702	0,7178	
	p	<0,0001	<0,0001	0,0003	
	IC 95%	[-3,875 ; -0,741]	[-6,865 ; -3,998]	[-4,443 ; -1,511]	
BE	Estimativa Δ F-B	-6,798	-9,359	-6,936	0,0097
	EP	0,630	0,621	0,589	
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	IC 95%	[-8,085 ; -5,511]	[-10,627 ; -8,091]	[-8,140 ; -5,733]	

Tabela 15. Comparação entre grupos com respeito às mudanças nas avaliações de gasometria arterial com relação ao basal

		Comparação das mudanças		
		1x2	Comparação	
			3x1	3x2
pH	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	-0,024	-0,003	0,020
	EP	0,025	0,024	0,025
	p	0,3552	0,8907	0,4164
	IC95%	[-0,075 ; 0,028]	[-0,053 ; 0,046]	[-0,030 ; 0,071]
pCO ₂	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	-10,791	-4,214	6,577
	EP	5,312	5,309	5,358
	p	0,0511	0,4335	0,2292
	IC95%	[-21,639 ; 0,057]	[-15,056 ; 6,628]	[-4,366 ; 17,520]
pO ₂	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	9,211	-22,224	-31,435
	EP	11,580	12,204	11,479
	p	0,4326	0,0786	0,0103
	IC95%	[-14,439 ; 32,861]	[-47,147 ; 2,700]	[-54,877 ; -7,993]
satO ₂	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	-0,258	-7,951	-7,692
	EP	7,478	8,267	7,517
	p	0,9727	0,3438	0,3143
	IC95%	[-15,530 ; 15,013]	[-24,833 ; 8,932]	[-23,044 ; 7,659]
HCO ₃	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	-3,124	-0,669	2,455
	EP	1,040	1,051	1,004
	p	0,0053	0,5292	0,0206
	IC95%	[-5,247 ; -1,000]	[-2,815 ; 1,477]	[0,404 ; 4,505]
BE	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	-2,561	-0,138	2,423
	EP	0,885	0,863	0,856
	p	0,0070	0,8739	0,0082
	IC95%	[-4,367 ; -0,754]	[-1,900 ; 1,624]	[0,674 ; 4,171]

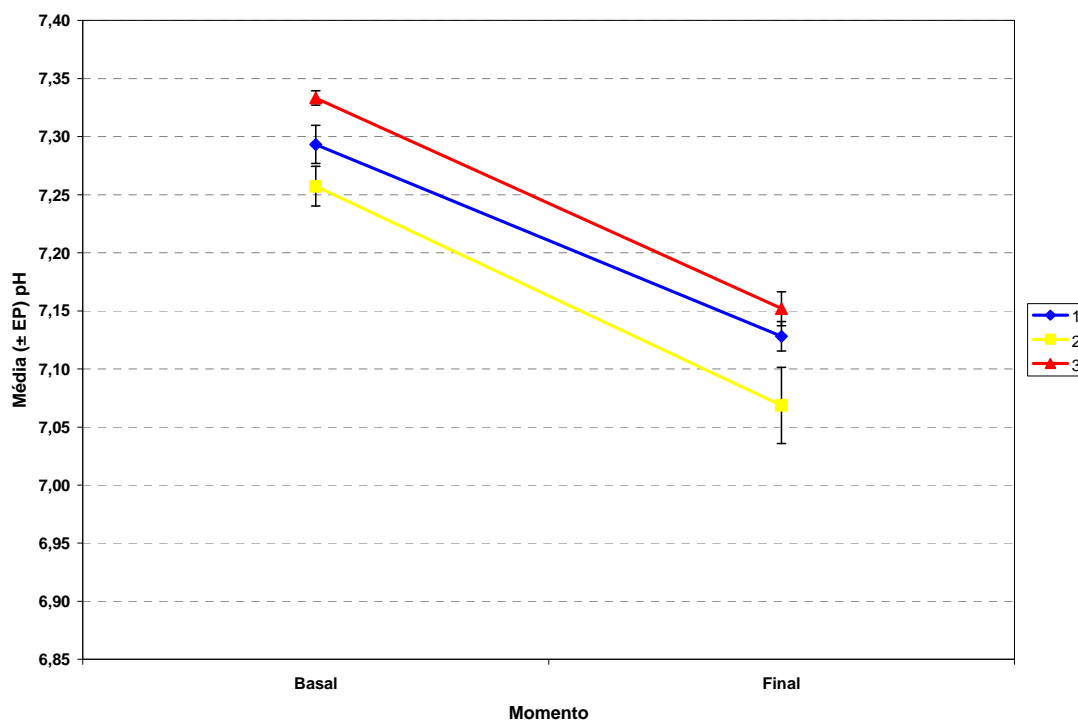
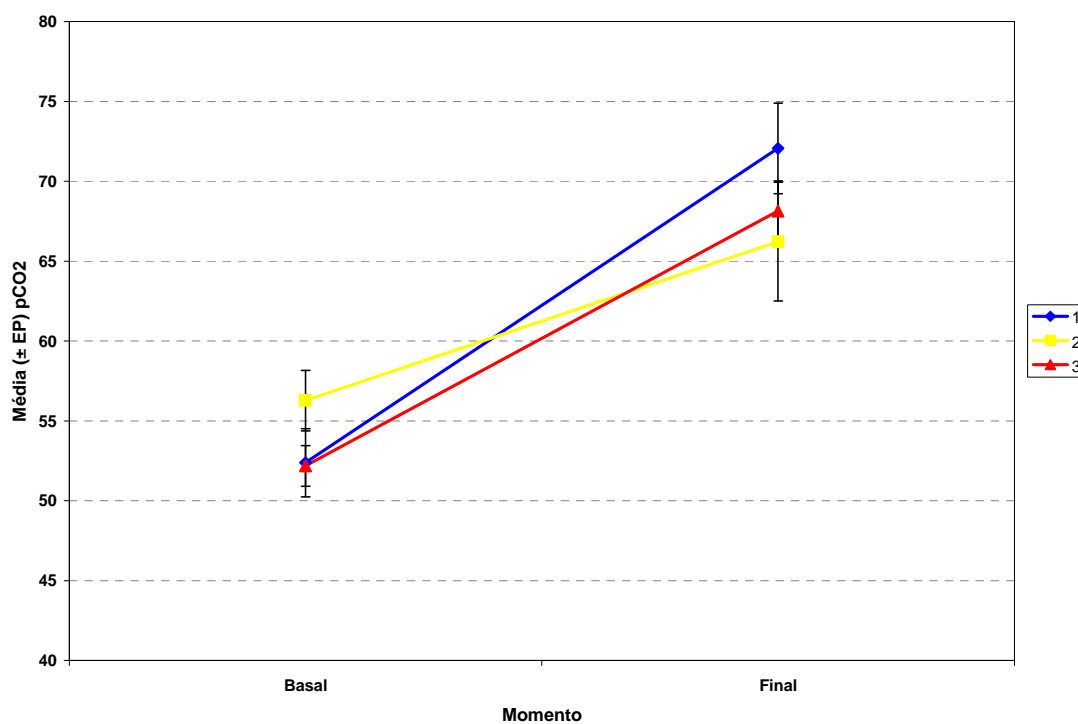
Figura 10.1. Médias (\pm EP) do pH da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliaçãoFigura 10.2. Médias (\pm EP) da pCO₂ da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliação

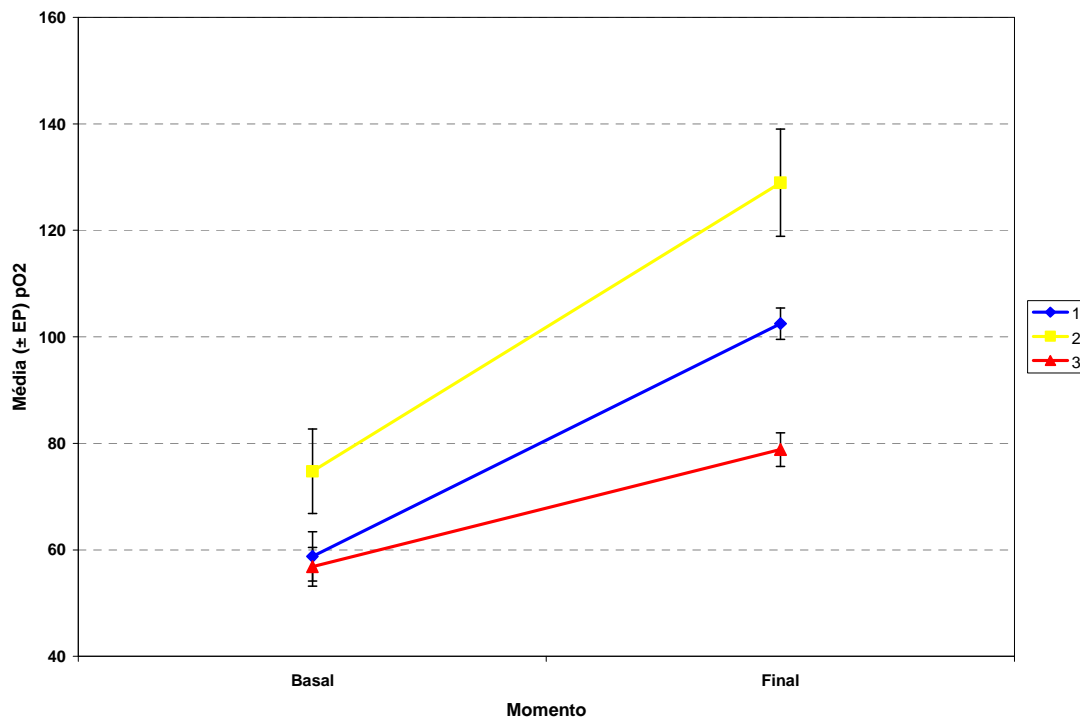
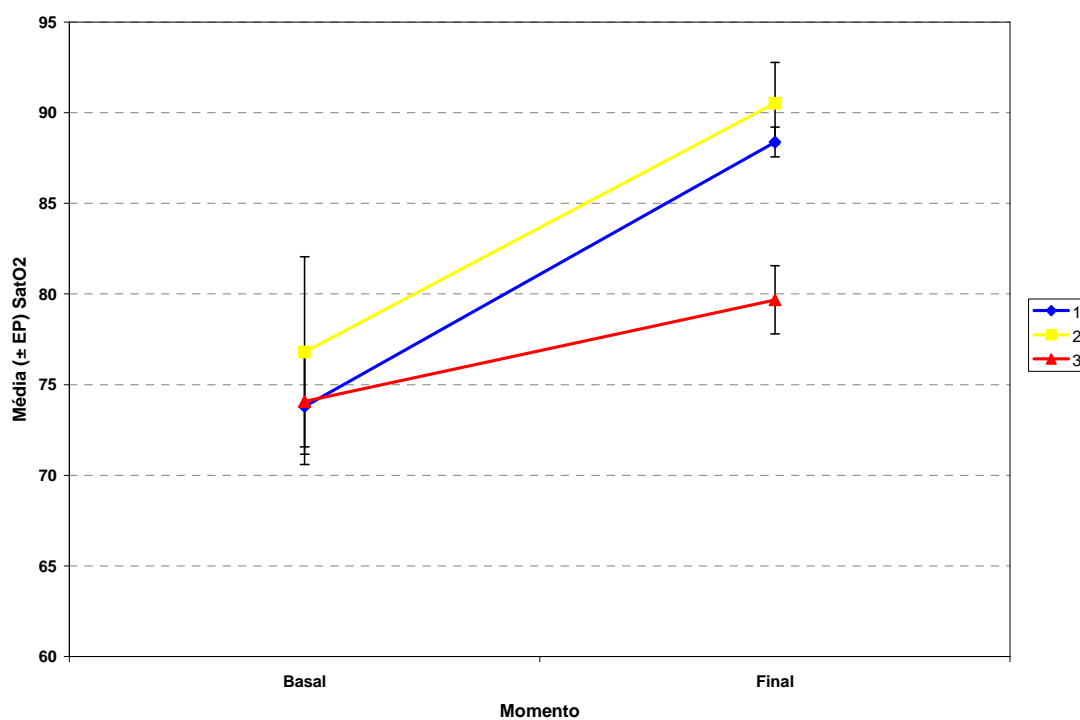
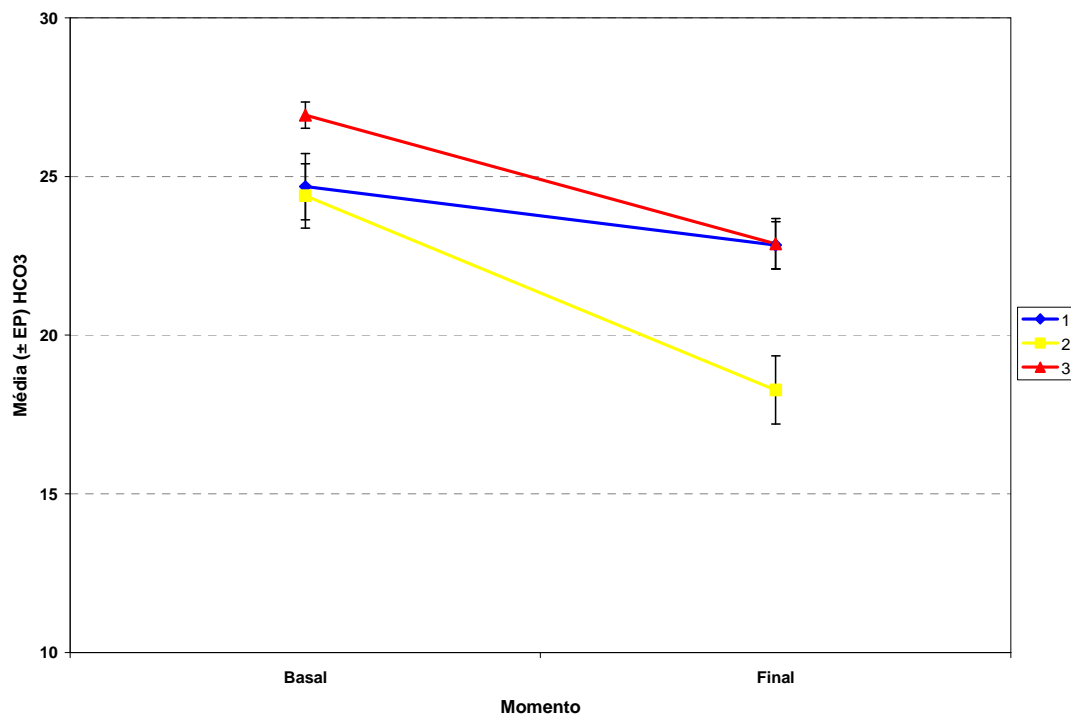
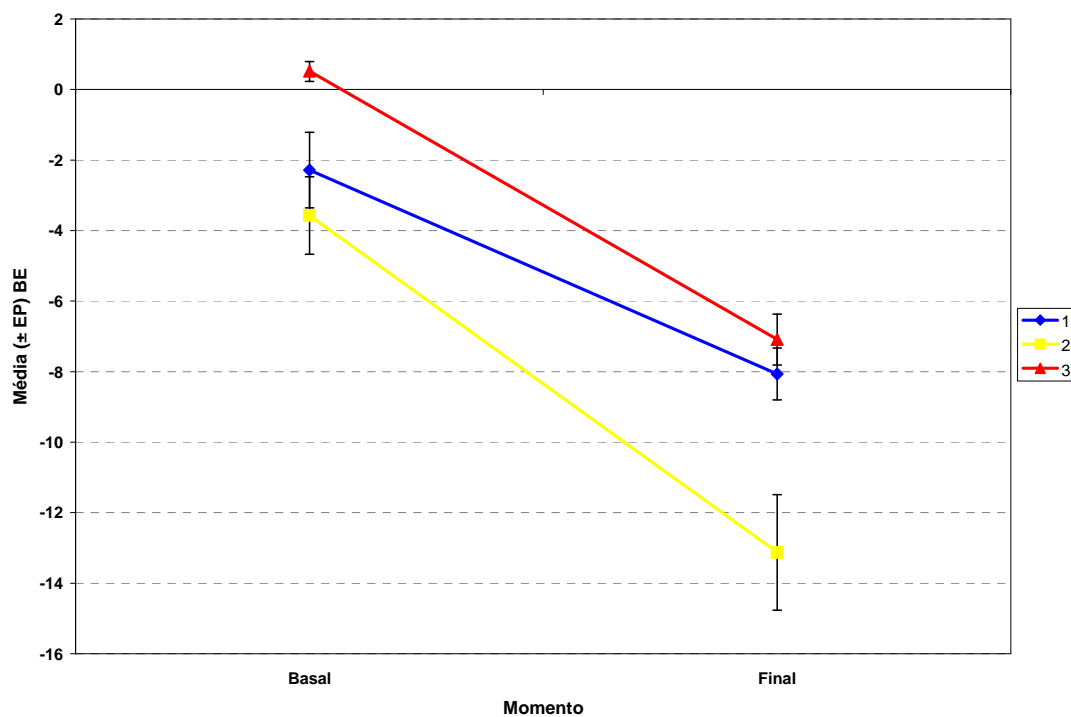
Figura 10.3. Médias (\pm EP) da pO_2 da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliaçãoFigura 10.4. Médias (\pm EP) da $SatO_2$ da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliação

Figura 10.5. Médias (\pm EP) do HCO_3^- da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliaçãoFigura 10.6. Médias (\pm EP) do BE da gasometria por grupo de intervenção e momento de avaliação

5.3.3 – Comportamento Agudo da Função Renal

Um resumo das avaliações do comportamento agudo da função renal por grupo de intervenção e momento de avaliação é apresentado na Tabela 16. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de intervenção quanto às mudanças nos valores médios de U e Cr do momento final em relação ao basal ($p=0,7631$ e $p=0,2984$ respectivamente, Tabela 17). Ocorreram aumentos estatisticamente significativos na U ($p<0,0001$, Tabela 17) semelhantes nos três grupos de intervenção. Não foram encontradas mudanças estatisticamente significativas na Cr nos três grupos de intervenção ($p=0,3232$, Tabela 17), no entanto os grupos diferiram quanto aos valores médios de Cr ($p=0,0076$), tendo o grupo 2 apresentado valores médios de Cr maiores do que os dos outros dois grupos em ambos momentos de avaliação.

Tabela 16. Resumo das avaliações do comportamento agudo da função renal por grupo de intervenção

	Momento		Grupo		
			1	2	3
U	Basal	Média	47,75	48,17	48,40
		DP	4,67	4,43	6,24
		Mín	40	43	40
		Máx	57	57	58
		n	12	12	10
	Final	Média	58,91	62,00	59,22
		DP	5,87	8,83	9,18
		Mín	46	48	46
		Máx	65	75	70
		n	11	9	9
Cr	Basal	Média	0,413	0,472	0,398
		DP	0,069	0,090	0,164
		Mín	0,29	0,35	0,07
		Máx	0,51	0,65	0,65
		n	12	12	10
	Final	Média	0,448	0,549	0,367
		DP	0,101	0,144	0,109
		Mín	0,31	0,38	0,23
		Máx	0,66	0,78	0,56
		n	11	9	9

Tabela 17. Testes estatísticos das avaliações do comportamento agudo da função renal

	Grupo*Momento			Efeito Momento			Grupo		
	GL	F	p	GL	F	p	GL	F	p
U	(2, 31)	0,27	0,7631	(1, 31)	112,44	<0,0001	(2, 31)	0,09	0,9165
Cr	(2, 31)	1,26	0,2984	(1, 31)	1,01	0,3232	(2, 31)	5,99	0,0076

Tabela 18. Mudanças nas avaliações do comportamento agudo da função renal com relação ao basal

Mudanças com relação ao basal		Grupo			Comparaçã o 1x2x3
		1	2	3	
U	Estimativa Δ F-B	11,994	13,116	10,999	
	EP	1,8349	2,0285	2,029	
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,7631
	IC 95%	[8,252 ; 15,736]	[8,979 ; 17,253]	[6,862 ; 15,136]	
Cr	Estimativa Δ F-B	0,035	0,078	-0,031	
	EP	0,045	0,048	0,050	
	p	0,4401	0,1135	0,5410	0,2984
	IC 95%	[-0,057 ; 0,127]	[-0,020 ; 0,177]	[-0,132 ; 0,071]	

Tabela 19. Comparações entre os grupos de intervenção quanto às mudanças nas avaliações do comportamento agudo da função renal com relação ao basal

Comparação das mudanças		Comparação		
		1x2	3x1	3x2
U	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	1,122	-0,995	-2,118
	EP	2,735	2,735	2,869
	p	0,6844	0,7184	0,4660
	IC95%	[-4,456 ; 6,701]	[-6,574 ; 4,583]	[-7,968 ; 3,733]
Cr	Estimativa $\Delta \Delta$ B-F	0,043	-0,066	-0,109
	EP	0,066	0,067	0,069
	p	0,5187	0,3330	0,1250
	IC95%	[-0,092 ; 0,178]	[-0,203 ; 0,071]	[-0,250 ; 0,032]

Figura 11.1. Médias (\pm EP) do comportamento agudo da função renal por grupo de intervenção e momento de avaliação

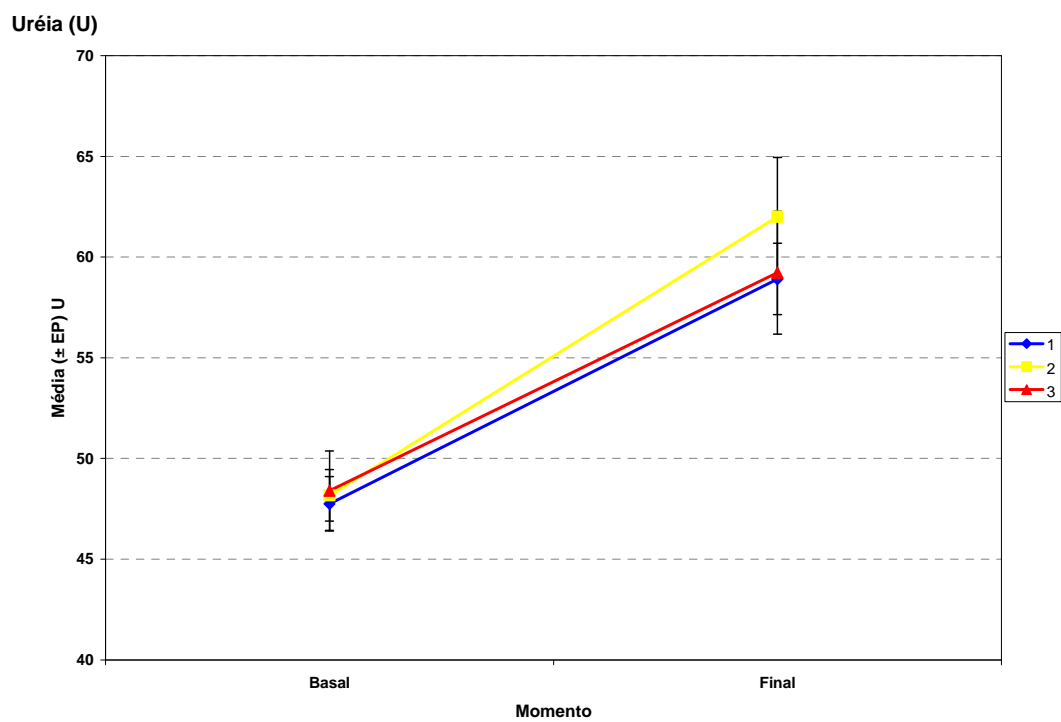
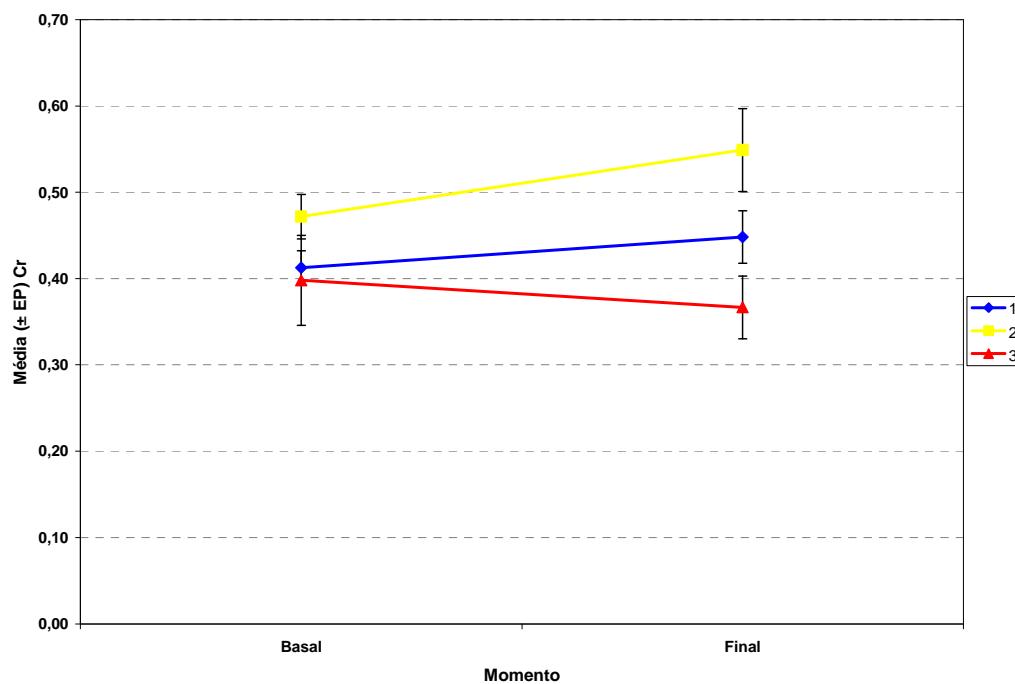


Figura 11.2. Médias (\pm EP) do comportamento agudo da função renal por grupo de intervenção e momento de avaliação

Creatinina (Cr)



5.3.4 – Atividade da Renina Plasmática

A Tabela 20 apresenta um resumo dos resultados de ARP por grupo de intervenção. O grupo 4 (controle normal) representa ratos normais que não participaram do experimento completo.

Tabela 20. Resumo descritivo da ARP por grupo de intervenção

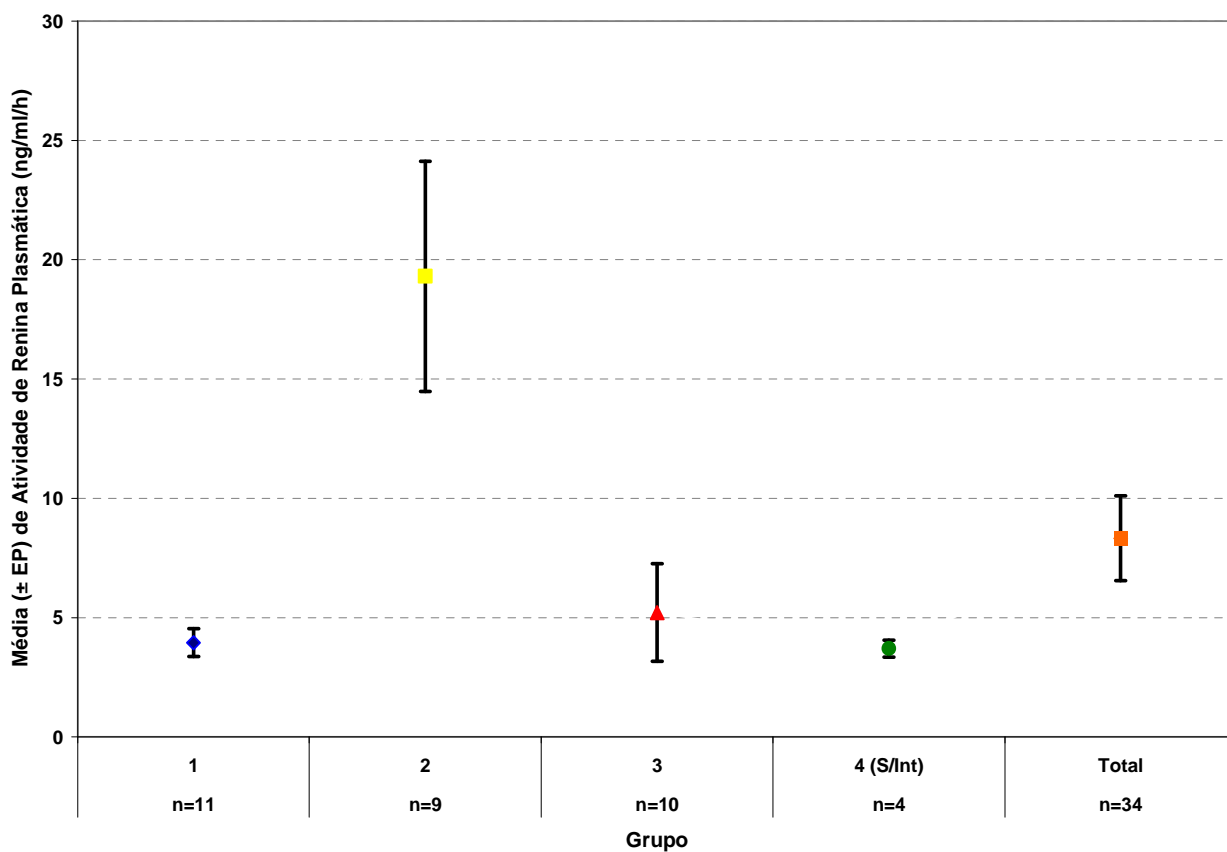
		Grupo				Total
		1	2	3	4 (S/Int)	
ARP (ng/ml/h)	Media	3,946	19,300	5,210	3,700	8,3206
	DP	1,943	14,474	6,461	0,716	10,364
	Mín	1,50	1,60	1,00	2,90	1,00
	Máx	7,10	40,30	22,90	4,40	40,30
	n	11	9	10	4	34

Os resultados das comparações entre os grupos de intervenção com respeito às médias de ARP estão apresentados na Tabela 21. Observa-se que pelo menos um grupo teve ARP média diferente dos demais ($p=0,0011$). Observa-se que o grupo 2 teve ARP significativamente mais elevada do que nos outros grupos (Tabela 21, 1×3 $p=0,0003$; 2×3 $p=0,0010$; 2×4 $p=0,0043$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1, 3 e 4 quanto à ARP.

Tabela 21. Comparações entre os grupos de intervenção quanto à ARP

Comparações de ARP	Estimativa da Diferença	EP	p	IC 95%	
1x2	-15,232	3,752	0,0003	-22,896	-7,569
1x3	-1,265	3,648	0,7313	-8,714	6,185
1x4	0,245	4,874	0,9602	-9,709	10,200
2x3	13,968	3,836	0,0010	6,134	21,802
2x4	15,478	5,017	0,0043	5,232	25,723
3x4	1,510	4,939	0,7619	-8,577	11,597
1x2x3x4	F=6,95	gl=(3, 30)	p=0,0011		

Figura 12. Médias (\pm EP) da Atividade de Renina Plasmática (ARP) por grupo de intervenção



Os coeficientes de correlação lineares de Pearson de ARP com as medidas de pressão ao final do experimento estão apresentados na Tabela 22 e na Figura XX. Foram observadas correlações negativas estatisticamente significativas entre ARP e as medidas de pressão ao final do experimento, indicando que quanto maior a ARP menores são os valores de pressão observados.

Tabela 22. Correlações de Pearson entre ARP e pressões arteriais ao final das intervenções

Correlações de Pearson (r)		ARP
PAS_120	r	-0,7379
	p	<0,0001
	n	30
PAS_5POS	r	-0,6528
	p	0,0002
	n	27
PAD_120	r	-0,7522
	p	<0,0001
	n	30
PAD_5POS	r	-0,6413
	p	0,0003
	n	27
PAM_120	r	-0,7615
	p	<0,0001
	n	30
PAM_5POS	r	-0,6352
	p	0,0004
	n	27

Figura 13.1. Diagramas de dispersão e correlações lineares de Pearson das pressões arteriais por ARP nos momentos de avaliações finais para PAS

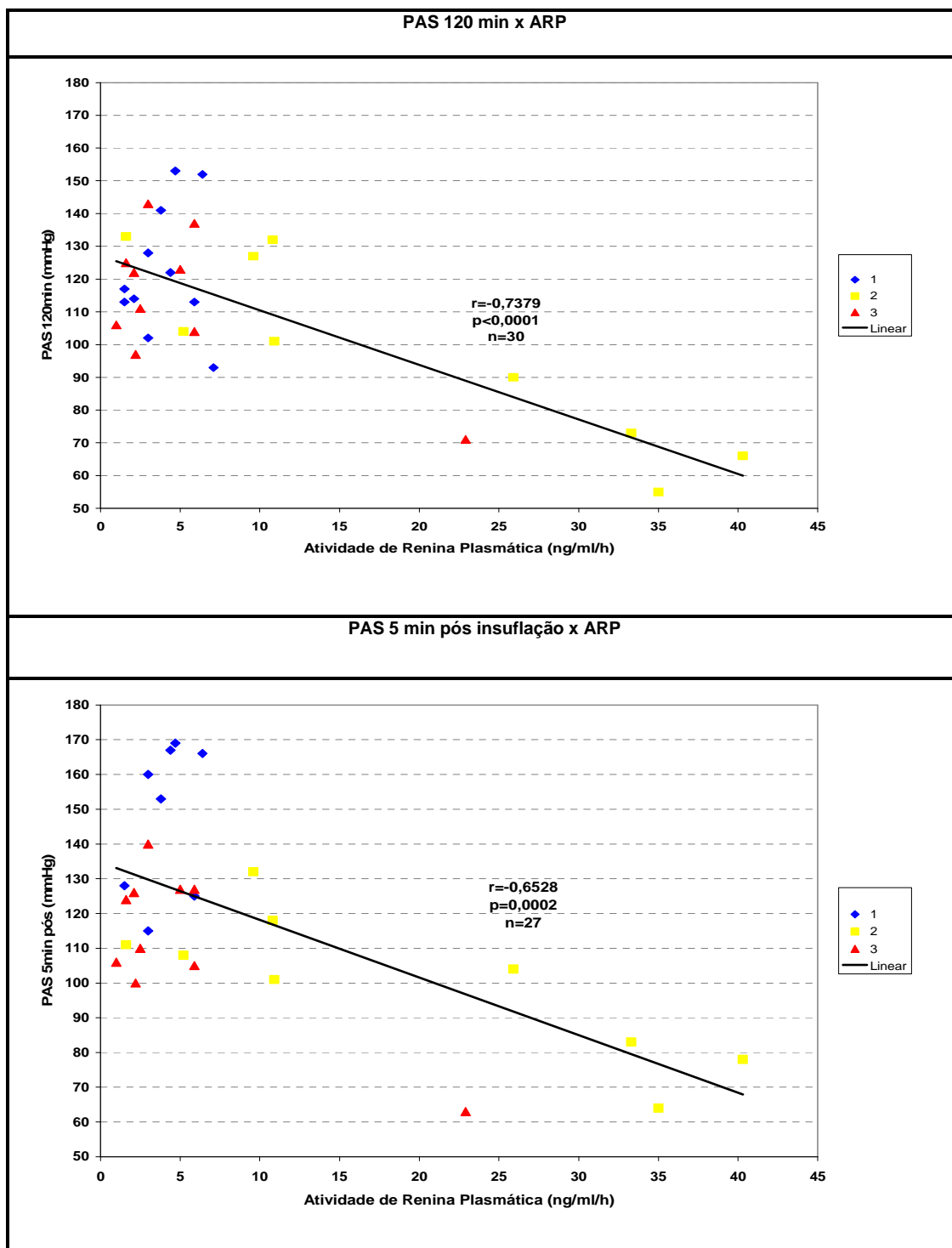


Figura 13.2. Diagramas de dispersão e correlações lineares de Pearson das pressões arteriais por ARP nos momentos de avaliações finais para PAD

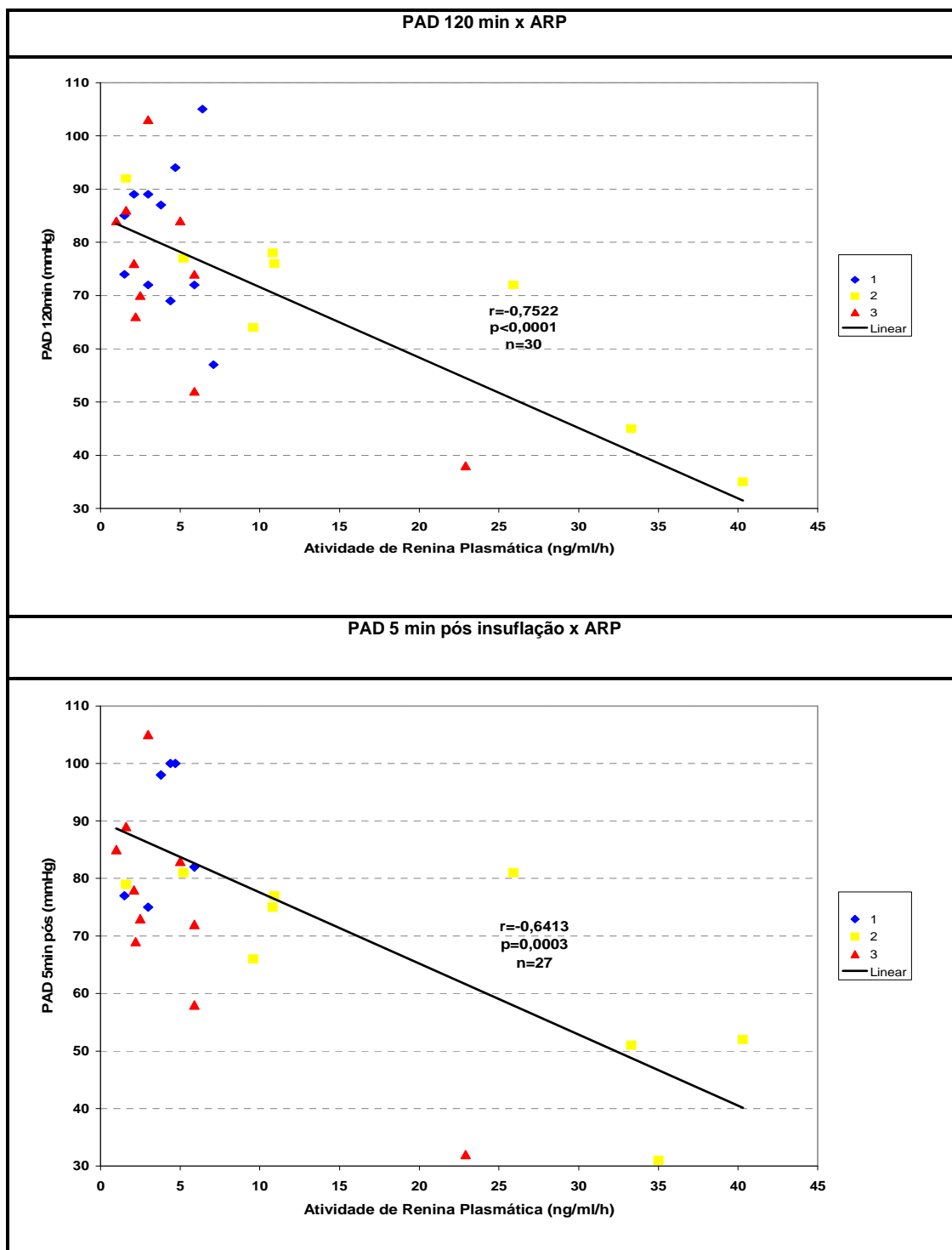
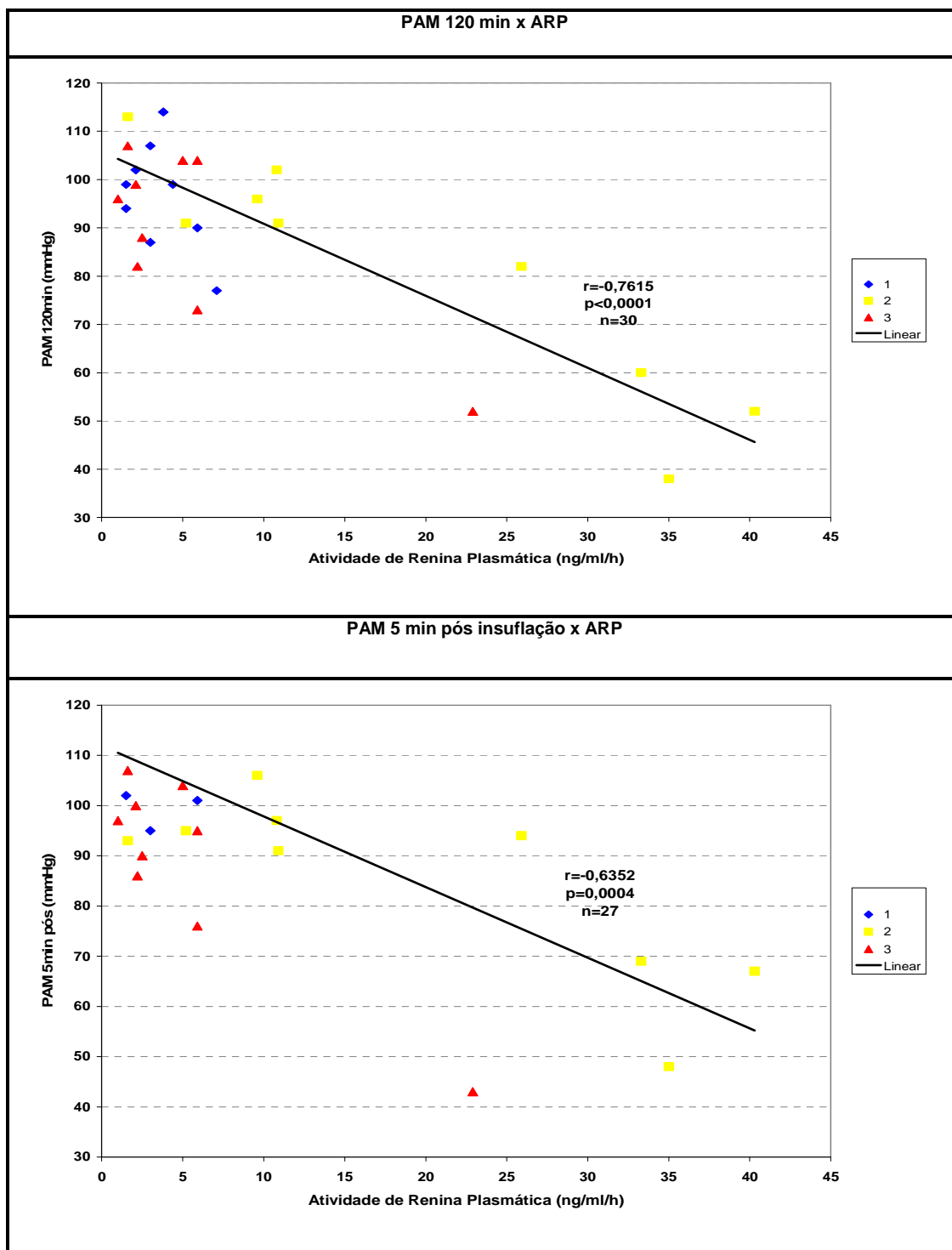


Figura 13.3. Diagramas de dispersão e correlações lineares de Pearson das pressões arteriais por ARP nos momentos de avaliações finais para PAM



DISCUSSÃO

Holohan ⁸⁶ em seu artigo sobre a colecistectomia laparoscópica, quase 4 anos após a técnica ter se consolidado mundialmente, analisa os resultados e as complicações e conclui dizendo, que há dados suficientes na literatura que permitem dizer que a relação risco-benefício da colecistectomia laparoscópica é igual ou superior ao da cirurgia aberta.

Em uma análise retrospectiva, Silva ⁸⁷ em sua dissertação de mestrado, avalia as 34 primeiras nefrectomias laparoscópicas realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro 1996 até setembro 1998, e demonstra que as maiores complicações ocorrem nas nefrectomias por calculose e por hipertensão renovascular.

Na calculose, o que provavelmente aumentou o tempo cirúrgico e o índice de complicações foi o processo inflamatório crônico. Enquanto que, nos renovasculares as chances de complicações pós-operatórias são maiores e independentes da técnica cirúrgica adotada.

Castilho ⁸⁸, em sua tese de livre-docência, analisa as adrenalectomias realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro 1994 até fevereiro de 2001, e destaca que a idade, o índice de massa corpóreo, o tamanho da glândula, a natureza clínica e laboratorial da doença, o lado acometido, a presença de doenças cirúrgicas associadas e o antecedente cirúrgico no andar superior do abdome, não são contra-indicações para a adrenalectomia

laparoscópica. O mesmo autor, também ressalta os baixos índices de complicações graves (6%), conversões (5%) e transfusões sanguíneas (4%).

Das e Amar ⁸⁹, em 1988, analisaram a papel da laparoscopia na urologia, que estava restrita a exploração do testículo criptorquidia, a avaliação da suspeita dos estados intersexuais (inspeção e biópsias), da ureterolitotomia, biópsias de massas retroperitoneais, inspeção da bexiga e ureteres.

Dunn et al, sob a supervisão de Clayman ⁹⁰, relatam seu estudo de coorte entre 1990 e 1999, comparando as nefrectomias laparoscópicas radicais do período com as nefrectomias radicais convencionais. Neste período foram feitas 61 cirurgias laparoscópicas (32 homens e 28 mulheres) e 33 cirurgias abertas (17 homens e 16 mulheres), onde um paciente do grupo da cirurgia laparoscópica foi submetido à nefrectomia radical bilateral por tumores renais metacrônicos. O grupo conclui que apesar de ter uma exigência técnica maior, a nefrectomia radical laparoscópica é uma alternativa viável no tratamento de lesões com até 10 cm, há um restabelecimento mais rápido, com menos dor e resultados similares com dois anos de seguimento para os tumores confinados.

Gill, em 2001 ⁹¹, fez uma revisão da literatura sobre a adrenalectomia laparoscópica e conclui que a via laparoscópica é a opção preferencial de tratamento nas doenças cirúrgicas da adrenal, com exceção do câncer primário da adrenal, que via de regra apresenta invasão local ao diagnóstico.

El-Hakim e Lee fizeram uma revisão das indicações, resultados e complicações da adrenalectomia laparoscópica, além de descrever a técnica cirúrgica padrão e o posicionamento dos trocartes, declaram que uma década após a primeira adrenalectomia laparoscópica, o procedimento provou ser uma opção segura e eficaz no tratamento da grande maioria das massas adrenais ⁹².

Do quarto ao oitavo parágrafo, foram selecionados artigos sobre a adrenalectomia laparoscópica, porque esta via se transformou na opção de escolha para a abordagem desta glândula, pois as vantagens são muito superiores às desvantagens.

Para a colecistectomia, atualmente a primeira escolha de abordagem terapêutica é a via laparoscópica, podendo-se dizer que a cirurgia aberta é praticamente uma exceção.

A nefrectomia laparoscópica é considerada por muitos, como uma cirurgia intermediária, sendo um passo necessário para os que almejam romper a barreira da cirurgia videolaparoscópica básica (como, por exemplo, a colecistectomia), e ingressar na avançada (como a hernioplastia laparoscópica).

O presente estudo foi proposto com o intuito de avaliar as oscilações agudas da pressão arterial, durante uma cirurgia videolaparoscópica de longa duração, em um modelo de experimentação consolidado e amplamente utilizado na obtenção de informações a respeito da hipertensão essencial humana, mas guardando as devidas proporções, pois não se trata de uma replica da mesma. A utilização da linhagem de

ratos SHR, permitiu diversos avanços na compreensão desta doença insidiosa, desde a sua patofisiologia até os efeitos da ação de drogas específicas no seu controle e tratamento⁵².

A hipertensão essencial responde por aproximadamente 95% dos casos, é um problema de saúde pública, mas não tem sua etiologia completamente dissecada, sabe-se que é poligênica, dependente de fatores humorais e que também sofre influência do fenótipo. Seus mecanismos geradores não estão completamente elucidados, mas as suas conseqüências sobre os sistemas cardíaco, vascular e renal são muito bem conhecidas^{53, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74}.

Como a hipertensão é uma patologia freqüente e que cursa de forma silente, com a popularização e a consolidação da cirurgia laparoscópica, ou videocirurgia, como um método de tratamento seguro e eficaz, que pode reproduzir o tratamento cirúrgico convencional, graças ao avanço do material que propiciou um incremento contínuo na complexidade dos procedimentos cirúrgicos realizados, e conseqüentemente do tempo de exposição ao pneumoperitônio, surge à questão da influência desta modalidade terapêutica sobre estes pacientes.

As repercussões fisiológicas do pneumoperitônio sofrem uma influência mecânica, determinada pelo efeito compressivo do gás, e metabólica, em função do tipo de gás utilizado. O efeito mecânico é responsável pela diminuição do retorno venoso, elevação da resistência vascular periférica, do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo renal

e da amplitude das excursões diafragmáticas; enquanto que o efeito metabólico do dióxido de carbono responde pela acidose respiratória e hipercapnia ^{22, 23, 24, 25, 26, 27}.

Com a redução do débito cardíaco e o aumento da resistência vascular periférica, há um menor aporte sanguíneo para os rins, o que contribui para a queda no débito urinário. O fluxo sanguíneo renal sofre a influência de dois fatores: a diminuição do volume circulante e a compressão extrínseca sobre o parênquima renal, exercida pelo pneumoperitônio, que reduz o fluxo sanguíneo cortical, e desta forma há uma redução na produção de urina.

Em diversos estudos que foram delineados baseando-se nas possíveis conseqüências do pneumoperitônio sobre a homeostase cardiovascular, pulmonar e renal, a maioria conduzida em modelos animais experimentais, a conclusão ao longo destes anos é que os efeitos são transitórios e totalmente reversíveis após a desinsuflação, quando a pressão intra-abdominal não ultrapassa os 15 mmHg, apesar de que a tendência atual é usar níveis pressóricos menores ^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42}.

Uma das maiores evidências da reversibilidade das alterações renais agudas, independentemente do tempo de exposição ao pneumoperitônio com CO₂, foi a publicação de Lee *et al* ³⁰ que não encontrou alterações hispatológicas significativas no parênquima renal e na creatinina sérica, após seguimento por 3 meses de ratos expostos a 5 horas de pneumoperitônio com CO₂.

Em artigo de revisão a respeito das conseqüências do pneumoperitônio sobre a perfusão e a função renal, com 20 artigos que versavam sobre o fluxo e 25 artigos sobre a função, confirmou-se que há diminuição do fluxo sanguíneo renal e da função durante o pneumoperitônio. Apesar de bem documentadas, não está claro se há alguma significância clínica, uma vez que a função renal retorna ao normal após a desinsuflação e a perfusão também ⁴².

Apesar de existir uma diferença estatística significativa em relação à idade dos animais WKY no grupo G2 ($p < 0,0001$), quando comparado com os ratos hipertensos SHR dos grupos G1 e G3, isto não foi um problema, visto que no delineamento do experimento o fator limitante eram os animais SHR, que atingiriam o pico de estabilização da PA em idade mais tardia que os WKY.

A idade mínima dos SHR deveria ser superior a 16 semanas de vida, de preferência maior que 28 semanas, uma vez que na linhagem de Okamoto e Aoki, os níveis pressóricos máximos são atingidos entre a 20^a e 28^a semana de vida. Enquanto que, para os WKY a idade mínima seria 10 semanas, pois a pressão atinge o seu pico entre a 6^a e a 10^a semana de vida ^{56, 78}.

Como a idade mínima, independente do grupo, foi de 230 dias o que equivale a 32 semanas e 6 dias, enquanto que a idade máxima foi de 277 dias o que representa 39 semanas e 4 dias, o período necessário para o estabelecimento da hipertensão foi respeitado.

Certas características são inerentes à hipertensão essencial: é geneticamente pré-determinada, populacionalmente os pacientes são mais pesados em relação aos normotensos, a maior parte dos pacientes têm uma sensibilidade maior aos íons sódio, associado à pressão sanguínea elevada há uma frequência cardíaca aumentada, a hipertensão acentua a progressão da aterosclerose e se não for controlada a morte prematura pode ocorrer secundária ao comprometimento de órgãos alvo (coração, rins, cérebro e vasos sanguíneos) ⁶⁸.

Assim sendo, a diferença estatisticamente significativa do peso dos ratos WKY do grupo G2 ($p < 0,0001$) em relação aos grupos G1 e G3, compostos por animais SHR, pode ser explicada pela evidência de que populacionalmente os hipertensos são mais pesados. Mas, não se pode afirmar que a diferença de idade (os animais hipertensos são quase 7 semanas mais velhos que os normotensos), não possa ter alguma participação na diferença de peso encontrada.

No momento basal, com os animais dos três grupos anestesiados, as pressões basais sistólica, diastólica e média foram semelhantes (tabela 2). É provável que exista um mecanismo central associado a um relaxamento do tônus da musculatura vascular, devido à ação dos agentes anestésicos, que explica uma queda maior da pressão nos grupos dos animais SHR, o G1 e o G3. Dentre os agentes anestésicos, a cetamina não deprime o sistema circulatório e a dose de atropina necessária ao colapso cardíaco é elevada, portanto o efeito vasodilatador deve ser provavelmente atribuído a xylazina, que reduz o tônus muscular.

Na linhagem de ratos espontaneamente hipertensos de Okamoto a remoção de qualquer um dos seguintes órgãos endócrinos: a hipófise, adrenal ou tireóide, no período pré-hipertensivo, até 4 semanas de vida, impede o desenvolvimento da hipertensão e a pressão se mantém nos níveis da normalidade. O mesmo procedimento no estágio de hipertensão persistente, da quarta até a oitava semana, causa uma redução dos níveis pressóricos a valores normais. A partir dos dados acima, pode-se inferir que a hipófise, as adrenais e a tireóide são indispensáveis ao desenvolvimento e a manutenção da hipertensão. A gonadectomia não influenciou o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão, enquanto que a nefrectomia unilateral ou bilateral acelerou o processo ⁵⁶.

Em função do exposto acima, é provável que a depressão do sistema nervoso central pelos agentes anestésicos cetamina e xylazina, cause uma redução da pressão a níveis normais.

Nas avaliações das curvas pressóricas, a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) entre os três grupos de intervenção, para as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, ocorre nos 5 minutos após a desinsuflação, no grupo G1 em relação ao G2 e G3, como pode ser visto nas figuras. É possível, que o pneumoperitônio exacerbe o efeito hipotensor nos hipertensos, e que após a liberação do gás haja uma hipertensão rebote.

A acidose respiratória e a hipercapnia, também podem ter um efeito mais deletério sobre a pressão arterial em hipertensos.

Na gasometria os três grupos de intervenção não apresentaram alterações estatisticamente significativas nos valores médios de pH, pCO₂ e satO₂, mas houve dentro de cada grupo uma redução significativa do pH ($p < 0,0001$), caracterizando uma acidose respiratória ao final das 2 horas de pneumoperitônio. Para o CO₂, ocorreu um aumento significativo da pCO₂ ($p < 0,0001$), com conseqüente hipercapnia após 2 horas de pneumoperitônio. Em relação ao aumento significativo da satO₂ ($p = 0,0007$), a explicação provável é a hiperventilação, não esquecendo que no momento basal, com o animal em respiração espontânea e sob anestesia, não se pode descartar a hipoxemia.

O restante dos parâmetros da gasometria; pO₂, HCO₃⁻ e BE, tiveram variação estatística significativa, com efeito de grupo-momento.

As dosagens basais de uréia e creatinina nos três grupos de intervenção foram semelhantes, e quando comparadas com as dosagens colhidas 5 minutos após a desinsuflação, não se observa diferença significativa nos valores médios entre os grupos. Mas a uréia apresentou uma elevação significativa na comparação do momento final com o inicial dentro de cada grupo ($p < 0,0001$). Para a creatinina não houve diferença estatística, mas os animais normotensos tiveram os maiores valores médios.

A explicação para o fenômeno descrito acima reside provavelmente na redução da perfusão renal decorrente do efeito compressivo sobre os rins e a redução do fluxo sanguíneo renal. Como os três grupos se comportaram da mesma forma, o fator agudo

na piora da eliminação das excretas nitrogenadas é pré-renal, e desta forma a hipovolemia possa ser um fator complicador se presente no pré-operatório.

A atividade da renina plasmática foi dosada em 4 grupos, além dos grupos de intervenção G1, G2 e G3, que participaram do experimento. O grupo G4, foi composto de 4 animais WKY, que foram sacrificados após o cateterismo arterial para a retirada de sangue para a obtenção de plasma necessário para dosar a ARP. A razão da existência deste grupo era a falta de experiência na dosagem da ARP em ratos, sendo que os valores obtidos foram considerados como valores de referência para a espécie.

O grupo G2 teve os valores da ARP significativamente mais elevados, em relação aos demais grupos (Tabela 21, 1x2 $p=0,0003$; 2x3 $p=0,0010$; 2x4 $p=0,0043$), o que pode ser explicado pelo fato do G2 ter apresentado níveis pressóricos mais baixos, com uma maior ativação do SRA para produzir um efeito vasoconstrictor e aumentar a retenção de água e sódio, no intuito de prevenir à queda da pressão.

Em suma, o comportamento da pressão arterial dos SHR expostos a 2 horas de pneumoperitônio com CO₂, tendo como controles: um grupo de WKY que também foi submetido ao mesmo procedimento, e um grupo SHR que apenas passou pela insuflação e punção abdominal, sem a manutenção do pneumoperitônio, foi semelhante entre os três grupos de intervenção, com exceção dos ratos SHR expostos a 2 horas de pneumoperitônio com CO₂, que nos 5 minutos após desinsuflação apresentaram uma elevação rebote da PA, que pode ter sido decorrente da ação do pneumoperitônio com

CO₂. As alterações agudas da função renal, a acidose respiratória e a hipercapnia, são condizentes com a literatura. Quanto a ARP, ficou claro que os WKY tiveram uma maior ativação da mesma, talvez devido à queda contínua da PA ao longo do experimento, o que provocou o aumento da renina plasmática no intuito de promover vasoconstrição e retenção de sal e água. Nos SHR apesar das curvas das PAs dos grupos G1 e G3 apresentarem um descenso, elas se mantiveram acima do grupo G2 (WKY), mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas, com a exceção que já foi mencionada.

Talvez uma análise comparativa entre a pressão arterial de WKYs expostos e não expostos ao pneumoperitônio com CO₂, com SHRs expostos e não expostos ao pneumoperitônio com CO₂, possa fornecer maiores informações.

Uma pergunta a ser respondida é se a elevação rebote da PA, observada nos ratos hipertensos expostos ao pneumoperitônio com CO₂, foi decorrente de uma ação mecânica do pneumoperitônio ou devido ao dióxido de carbono. Uma maneira de tentar responder esta questão, seria propor o mesmo estudo utilizando-se, por exemplo, o gás hélio.

CONCLUSÕES

O estudo permite concluir:

1 – Os ratos SHR expostos ao pneumoperitônio prolongado, apresentaram uma hipertensão rebote em um intervalo de 5 minutos;

2 – Na ausência do fenômeno acima, não haveria diferença estatística nas curvas pressóricas dos 3 grupos, apesar do grupo normotenso apresentar os menores valores de PAS, PAD e PAM;

3 – Nas condições do experimento, os animais apresentaram acidose respiratória e hipercapnia, sem diferença estatística entre os grupos;

4 – As oscilações agudas da uréia e da creatinina foram homogêneas entre os grupos, mas dentro do grupo houve uma elevação das mesmas;

5 – A atividade da renina plasmática foi maior no grupo normotenso, o grupo G2 composto por animais WKY.

ANEXOS

Tabela 23.1. Estimativas das diferenças em relação ao momento basal na PAS por grupo de intervenção

Diferenças em relação ao basal						
PAS (mmHg)						
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%
1	1	0	4,17	9,98	0,6793	-16,19 24,53
1	15	0	-10,50	9,00	0,2523	-28,86 7,86
1	30	0	-9,25	9,50	0,3379	-28,63 10,13
1	45	0	-5,47	8,96	0,5450	-23,77 12,80
1	60	0	-10,34	6,43	0,1176	-23,45 2,76
1	75	0	-11,90	7,55	0,1254	-27,31 3,51
1	90	0	-14,06	8,23	0,0996	-30,94 2,83
1	105	0	-16,98	9,30	0,0774	-35,94 1,98
1	120	0	-16,40	8,59	0,0655	-33,92 1,12
1	5POS	0	3,78	8,89	0,6732	-14,34 21,91
2	1	0	-7,00	10,34	0,5033	-28,10 14,09
2	15	0	-25,29	9,25	0,0102	-44,15 -6,43
2	30	0	-25,34	9,93	0,0158	-45,59 -5,09
2	45	0	-25,95	9,34	0,0092	-44,99 -6,91
2	60	0	-21,28	6,62	0,0030	-34,77 -7,78
2	75	0	-26,64	7,86	0,0019	-42,66 -10,61
2	90	0	-23,36	8,60	0,0107	-40,90 -5,83
2	105	0	-28,21	9,72	0,0068	-48,05 -8,38
2	120	0	-32,10	9,09	0,0013	-50,63 -13,57
2	5POS	0	-30,27	9,20	0,0025	-49,04 -11,51
3	1	0	13,80	10,93	0,2164	-8,50 36,10
3	15	0	1,40	9,86	0,8880	-18,71 21,51
3	30	0	-13,70	10,41	0,1979	-34,93 7,53
3	45	0	-6,20	9,64	0,5247	-25,85 13,45
3	60	0	-15,40	6,91	0,0331	-29,49 -1,31
3	75	0	-22,30	8,13	0,0100	-38,87 -5,73
3	90	0	-25,50	8,92	0,0076	-43,70 -7,30
3	105	0	-28,60	10,01	0,0076	-49,02 -8,18
3	120	0	-27,00	9,20	0,0062	-45,77 -8,23
3	5POS	0	-28,10	9,46	0,0057	-47,40 -8,80

Tabela 23.2. Estimativas das diferenças em relação ao momento basal na PAD por grupo de intervenção

Diferenças em relação ao basal						
PAD (mmHg)						
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%
1	1	0	9,67	6,40	0,1413	-3,40 22,73
1	15	0	-4,75	5,88	0,4251	-16,74 7,24
1	30	0	-5,50	6,95	0,4345	-19,67 8,67
1	45	0	-1,62	6,99	0,8184	-15,88 12,64
1	60	0	-3,43	5,23	0,5168	-14,09 7,23
1	75	0	-11,03	5,93	0,0724	-23,12 1,06
1	90	0	-12,84	6,75	0,0663	-26,60 0,92
1	105	0	-14,18	7,74	0,0764	-29,96 1,60
1	120	0	-12,32	7,33	0,1029	-27,27 2,63
1	5POS	0	1,03	7,43	0,8907	-14,13 16,19
2	1	0	0,59	6,65	0,9303	-12,98 14,15
2	15	0	-16,48	6,04	0,0104	-28,80 -4,16
2	30	0	-17,32	7,27	0,0235	-32,15 -2,49
2	45	0	-20,16	7,32	0,0098	-35,09 -5,23
2	60	0	-18,92	5,40	0,0014	-29,93 -7,91
2	75	0	-25,04	6,08	0,0003	-37,44 -12,64
2	90	0	-27,59	7,08	0,0005	-42,02 -13,16
2	105	0	-29,96	8,10	0,0008	-46,47 -13,45
2	120	0	-33,21	7,71	0,0002	-48,93 -17,45
2	5POS	0	-30,48	7,71	0,0004	-46,21 -14,76
3	1	0	10,40	7,02	0,1483	-3,91 24,71
3	15	0	1,60	6,44	0,8054	-11,53 14,73
3	30	0	-6,80	7,61	0,3784	-22,32 8,72
3	45	0	-2,50	7,54	0,7426	-17,89 12,89
3	60	0	-8,40	5,62	0,1448	-19,85 3,05
3	75	0	-14,00	6,41	0,0366	-27,07 -0,93
3	90	0	-17,70	7,22	0,0201	-32,43 -2,97
3	105	0	-20,80	8,32	0,0179	-37,76 -3,84
3	120	0	-24,10	7,85	0,0044	-40,12 -8,08
3	5POS	0	-23,00	7,90	0,0066	-39,11 -6,89

Tabela 23.3. Estimativas das diferenças em relação ao momento basal na PAM por grupo de intervenção

Diferenças em relação ao basal						
PAM (mmHg)						
Grupo	Momento		Estimativa	EP	p	IC95%
1	1	0	6,83	7,93	0,3954	-9,34 23,01
1	15	0	-8,67	7,30	0,2441	-23,55 6,22
1	30	0	-8,33	8,13	0,3131	-24,91 8,24
1	45	0	-3,11	7,97	0,6989	-19,36 13,14
1	60	0	-6,94	5,68	0,2307	-18,53 4,64
1	75	0	-12,00	6,45	0,0722	-25,15 1,15
1	90	0	-13,29	7,20	0,0745	-27,99 1,40
1	105	0	-15,34	8,57	0,0833	-32,83 2,14
1	120	0	-13,93	8,09	0,0952	-30,44 2,58
1	5POS	0	2,42	8,24	0,7710	-14,38 19,22
2	1	0	-1,12	8,22	0,8936	-17,87 15,65
2	15	0	-18,83	7,49	0,0174	-34,11 -3,55
2	30	0	-20,28	8,48	0,0231	-37,58 -2,98
2	45	0	-21,31	8,31	0,0155	-38,27 -4,35
2	60	0	-19,39	5,85	0,0023	-31,32 -7,47
2	75	0	-24,86	6,64	0,0007	-38,40 -11,32
2	90	0	-24,92	7,52	0,0024	-40,25 -9,58
2	105	0	-27,41	8,97	0,0046	-45,71 -9,11
2	120	0	-30,87	8,53	0,0010	-48,27 -13,48
2	5POS	0	-27,33	8,53	0,0031	-44,72 -9,94
3	1	0	11,40	8,6862	0,1990	-6,32 29,12
3	15	0	1,60	7,9956	0,8427	-14,71 17,91
3	30	0	-8,80	8,9022	0,3306	-26,96 9,36
3	45	0	-3,70	8,5829	0,6694	-21,20 13,80
3	60	0	-10,10	6,1125	0,1086	-22,57 2,37
3	75	0	-18,00	6,9549	0,0146	-32,18 -3,82
3	90	0	-21,30	7,7357	0,0098	-37,08 -5,52
3	105	0	-24,30	9,2246	0,0130	-43,11 -5,49
3	120	0	-25,10	8,6722	0,0069	-42,79 -7,41
3	5POS	0	-25,80	8,7250	0,0059	-43,59 -8,01

Figura 14.1. Estimativas das diferenças em relação ao basal nas pressões arteriais médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

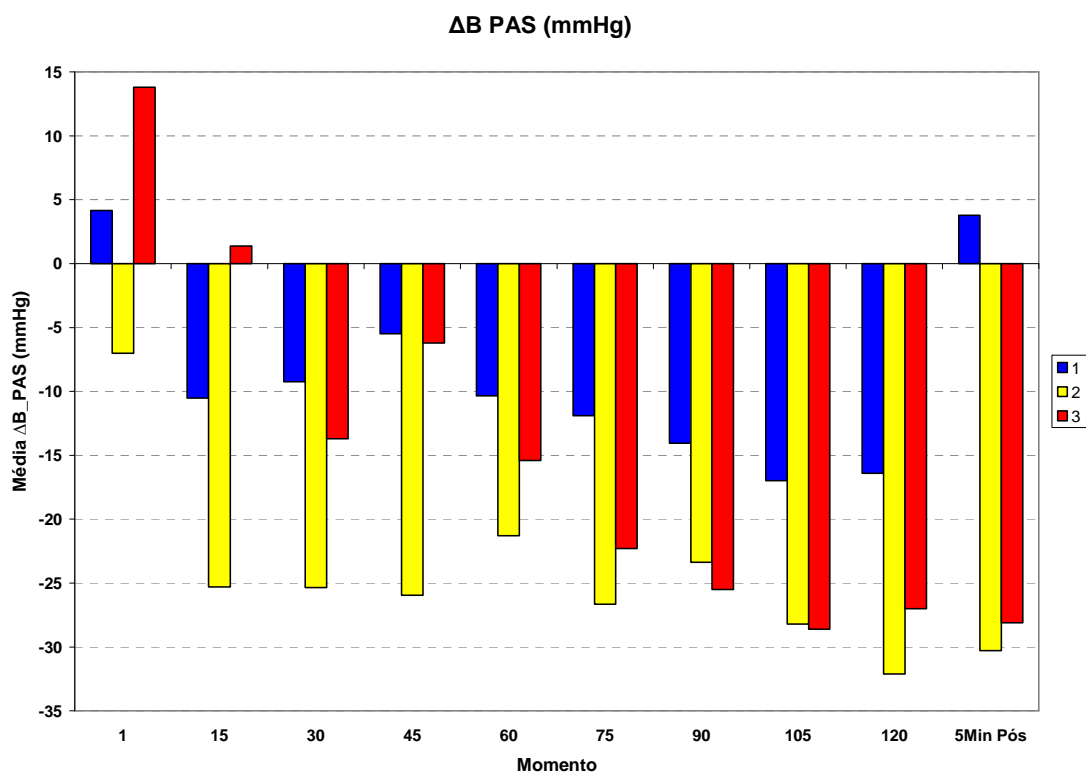


Figura 14.2. Estimativas das diferenças em relação ao basal nas pressões arteriais médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

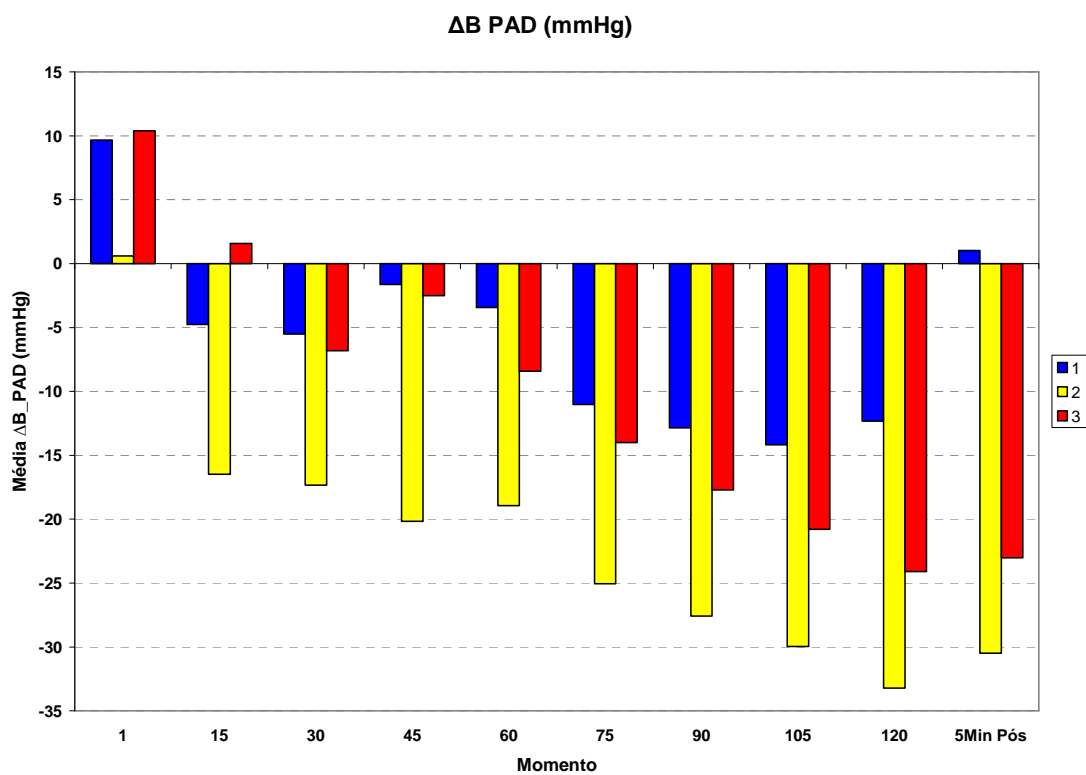


Figura 14.3. Estimativas das diferenças em relação ao basal nas pressões arteriais médias (mmHg) por grupo de intervenção e momento de avaliação

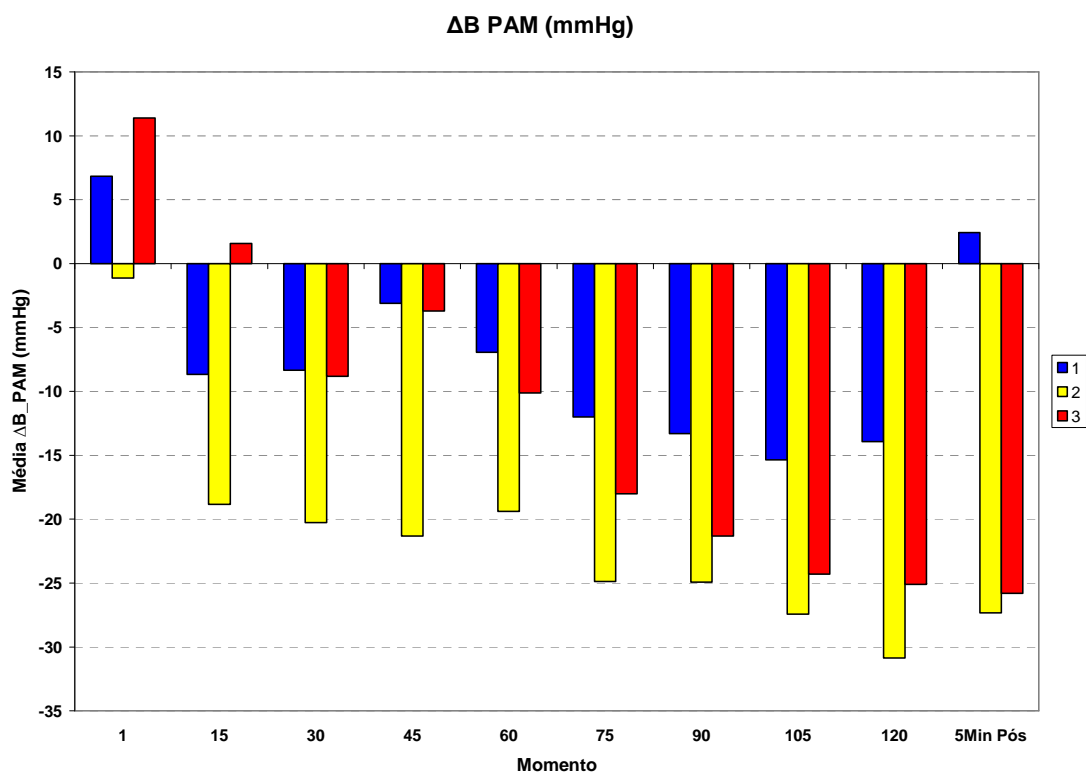


Tabela 24.1. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias em relação ao basal da PAS

Comparações entre grupos PAS						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-11,17	14,37	0,4430	-40,49	18,15
2x1	15-0	-14,79	12,91	0,2605	-41,11	11,53
2x1	30-0	-16,09	13,74	0,2507	-44,12	11,94
2x1	45-0	-20,47	12,94	0,1240	-46,86	5,93
2x1	60-0	-10,94	9,22	0,2448	-29,75	7,88
2x1	75-0	-14,74	10,90	0,1861	-36,97	7,49
2x1	90-0	-9,31	11,94	0,4414	-33,65	15,03
2x1	105-0	-11,23	13,45	0,4103	-38,67	16,21
2x1	120-0	-15,70	12,50	0,2186	-41,20	9,80
2x1	5POS-0	-34,05	12,79	0,0122	-60,14	-7,97
3x1	1-0	9,63	14,81	0,5201	-20,56	39,83
3x1	15-0	11,90	13,35	0,3796	-15,33	39,13
3x1	30-0	-4,45	14,10	0,7544	-33,20	24,30
3x1	45-0	-0,71	13,16	0,9571	-27,56	26,13
3x1	60-0	-5,06	9,43	0,5957	-24,30	14,18
3x1	75-0	-10,40	11,10	0,3557	-33,03	12,23
3x1	90-0	-11,44	12,17	0,3544	-36,27	13,38
3x1	105-0	-11,62	13,66	0,4017	-39,49	16,25
3x1	120-0	-10,60	12,59	0,4063	-36,27	15,08
3x1	5POS-0	-31,88	12,98	0,0198	-58,36	-5,41
3x2	1-0	20,80	15,05	0,1768	-9,89	51,50
3x2	15-0	26,69	13,52	0,0573	-0,88	54,26
3x2	30-0	11,64	14,39	0,4247	-17,70	40,98
3x2	45-0	19,75	13,42	0,1511	-7,61	47,12
3x2	60-0	5,88	9,56	0,5433	-13,63	25,39
3x2	75-0	4,34	11,30	0,7038	-18,72	27,39
3x2	90-0	-2,14	12,39	0,8642	-27,41	23,13
3x2	105-0	-0,39	13,96	0,9781	-28,86	28,08
3x2	120-0	5,10	12,93	0,6959	-21,27	31,48
3x2	5POS-0	2,17	13,20	0,8704	-24,75	29,09

Tabela 24.2. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias em relação ao basal da PAD

Comparações entre grupos PAD						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-9,08	9,23	0,3330	-27,91	9,75
2x1	15-0	-11,73	8,43	0,1739	-28,92	5,46
2x1	30-0	-11,82	10,06	0,2487	-32,33	8,69
2x1	45-0	-18,54	10,12	0,0766	-39,18	2,10
2x1	60-0	-15,49	7,51	0,0477	-30,82	-0,17
2x1	75-0	-14,01	8,49	0,1091	-31,33	3,31
2x1	90-0	-14,75	9,78	0,1415	-34,69	5,19
2x1	105-0	-15,78	11,20	0,1688	-38,62	7,06
2x1	120-0	-20,89	10,64	0,0586	-42,58	0,81
2x1	5POS-0	-31,51	10,71	0,0061	-53,35	-9,67
3x1	1-0	0,73	9,50	0,9390	-18,64	20,11
3x1	15-0	6,35	8,72	0,4718	-11,43	24,13
3x1	30-0	-1,30	10,30	0,9004	-22,31	19,71
3x1	45-0	-0,88	10,29	0,9323	-21,86	20,10
3x1	60-0	-4,97	7,67	0,5217	-20,62	10,67
3x1	75-0	-2,97	8,73	0,7359	-20,77	14,83
3x1	90-0	-4,86	9,88	0,6264	-25,02	15,30
3x1	105-0	-6,62	11,36	0,5642	-29,79	16,55
3x1	120-0	-11,78	10,74	0,2814	-33,69	10,13
3x1	5POS-0	-24,03	10,85	0,0342	-46,15	-1,91
3x2	1-0	9,81	9,67	0,3179	-9,90	29,53
3x2	15-0	18,08	8,83	0,0491	0,07	36,08
3x2	30-0	10,52	10,52	0,3252	-10,94	31,99
3x2	45-0	17,66	10,51	0,1030	-3,78	39,10
3x2	60-0	10,52	7,79	0,1865	-5,36	26,41
3x2	75-0	11,04	8,83	0,2207	-6,97	29,05
3x2	90-0	9,89	10,11	0,3355	-10,73	30,51
3x2	105-0	9,16	11,61	0,4361	-14,52	32,83
3x2	120-0	9,11	11,01	0,4143	-13,34	31,55
3x2	5POS-0	7,48	11,04	0,5029	-15,03	30,00

Tabela 24.3. Estimativas das diferenças entre grupos de intervenção quanto às diferenças médias em relação ao basal da PAM

Comparações entre grupos PAM						
Comparação	Momento	Estimativa	EP	p	IC95%	
2x1	1-0	-7,94	11,42	0,4919	-31,23	15,35
2x1	15-0	-10,17	10,46	0,3386	-31,50	11,17
2x1	30-0	-11,95	11,75	0,3169	-35,91	12,01
2x1	45-0	-18,20	11,52	0,1242	-41,68	5,29
2x1	60-0	-12,45	8,15	0,1369	-29,07	4,18
2x1	75-0	-12,86	9,25	0,1746	-31,73	6,01
2x1	90-0	-11,62	10,41	0,2730	-32,86	9,62
2x1	105-0	-12,06	12,41	0,3385	-37,38	13,25
2x1	120-0	-16,94	11,76	0,1595	-40,92	7,03
2x1	5POS-0	-29,75	11,85	0,0175	-53,92	-5,57
3x1	1-0	4,57	11,76	0,7005	-19,42	28,55
3x1	15-0	10,27	10,83	0,3503	-11,81	32,35
3x1	30-0	-0,47	12,05	0,9694	-25,05	24,12
3x1	45-0	-0,59	11,71	0,9602	-24,47	23,30
3x1	60-0	-3,16	8,34	0,7079	-20,17	13,86
3x1	75-0	-6,00	9,48	0,5315	-25,34	13,34
3x1	90-0	-8,01	10,57	0,4545	-29,56	13,55
3x1	105-0	-8,96	12,59	0,4823	-34,64	16,73
3x1	120-0	-11,17	11,86	0,3537	-35,36	13,02
3x1	5POS-0	-28,22	12,00	0,0252	-52,69	-3,75
3x2	1-0	12,51	11,96	0,3036	-11,88	36,90
3x2	15-0	20,43	10,96	0,0717	-1,91	42,78
3x2	30-0	11,48	12,30	0,3576	-13,60	36,56
3x2	45-0	17,61	11,95	0,1507	-6,76	41,98
3x2	60-0	9,29	8,46	0,2804	-7,96	26,55
3x2	75-0	6,86	9,61	0,4811	-12,75	26,47
3x2	90-0	3,62	10,79	0,7398	-18,39	25,62
3x2	105-0	3,11	12,87	0,8107	-23,14	29,35
3x2	120-0	5,77	12,16	0,6383	-19,03	30,58
3x2	5POS-0	1,53	12,20	0,9011	-23,35	26,41

REFERÊNCIAS

- 1 – Toneto MG, Mohr CC, Lopes MHI. Das grandes incisões cirúrgicas à colecistectomia laparoscópica: uma reflexão sobre o impacto de novas tecnologias. *Scientia Medica* (Porto Alegre). 2007; 17 (1): 31 – 5.

- 2 – Mitre AI, Arap S. Histórico. In: Castilho LN, Mitre AI, Simões FA, Arap S. *Laparoscopia urológica*. Campinas: LPC comunicações; 2000. p. 1 – 5.

- 3 – Castilho LN, Ferreira U, Azal Jr W. Considerações filosóficas. In: Castilho LN, Mitre AI, Simões FA, Arap S. *Laparoscopia urológica*. Campinas: LPC comunicações; 2000. p. 7 – 14.

- 4 – Gaskin TA, Isobe JH, Mathews JL, Winchester SB, Smith RJ. Laparoscopy and the general surgeon. *Surg Clin North Am*. 1991; 71 (5): 1085 – 97.

- 5 – Vecchio B, MacFayden BV, Palazzo F. History of laparoscopic surgery. *Panminerva Med*. 2000; 42 (1): 87 – 90.

- 6 – Spaner SJ, Warnock GL. A Brief history of laparoscopy, and laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997; 7 (6): 369 – 73.

- 7 – Hatzinger M, Kwon ST, Langbein S, Kamp S, Häcker A, Alken P. Hans Christian Jacobaeus: inventor of human laparoscopy and thoracoscopy. *J Endourol*. 2006; 20 (11): 848 – 50.

- 8 – Zollikofer R. Zur laparoskopie. *Schweiz Med Wochenschr.* 1924; 11: 264 – 5.
- 9 – Benedict EB. The value of peritoneoscopy in gastro-enterology. A review of 100 cases. *Am J Dig Dis.* 1939; 16: 512 – 9.
- 10 – Vilardell F, Seres I, Marti-Vicente A. Complications of peritoneoscopy. A survey of 1,455 examinations. *Gastrintest Endosc.* 1968; 14: 178 – 80.
- 11 – Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy.* 1983; 15: 59 – 64.
- 12 – Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: endoscopic hemostasis, laparoscopic appendectomy, and Semm's impact on the "laparoscopic revolution". *JSLS.* 1998; 2: 309 – 13.
- 13 – Reynolds Jr W. The first laparoscopic cholecystectomy. *JSLS.* 2001; 5: 89 – 94.
- 14 – Litynski GS. Erich Mühe and the rejection of laparoscopic cholecystectomy (1985): a surgeon ahead of his time. *JSLS.* 1998; 2: 341 – 6.
- 15 – Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic cholecystectomy: preliminary report of 36 cases. *Ann Surg.* 211 (1): 60 – 2.

16 – Dubois F, Berthelot G, Levard H. Laparoscopic cholecystectomy: historic perspective and personal experience. *Surg Laparosc Endosc*. 1991; 1 (1): 52 – 7.

17 – Litynski GS. Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987 – 1988). *JSLs*. 1999; 3: 163 – 7.

18 – Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, Dierks SM, Meretyk S, Darcy MD, Roemer FD, Pingleton ED, Thomson PG, Long SR. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol*. 1991; 146: 278 – 82.

19 – Mitre AI, Chambô JL, Borrelli Jr M, Lucon AM, Arap S. Suprarrenalectomia laparoscópica. *J Bras Urol*. 1994; 20 (2): 67 – 70.

20 – Kim HL, Schulam P. Robotics: coming of age. In: Smith AD, Badlani G, Bagley D, Clayman RV, Docimo SG, Jordan GH, Kavoussi LR, Lee BR, Lingeman JE, Preminger GM, Segura JW. *Smith's textbook of endourology*. 2^a ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2007. p. 923 – 8.

21 – Bieber EJ. Laparoscopy: past, present, and future. *Clin Obstet Gynecol*. 2003; 46 (1): 3 – 14.

22 – Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK. Changes in urinary output and electrolytes during gaseous and gasless laparoscopy. *Urol Res*. 1996; 24: 361 – 6.

23 – London ET, Ho HS, Neuhaus AMC, Wolfe BM, Rudich SM, Perez RV. Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO₂ pneumoperitoneum. *Ann Surg.* 2000; 231 (2): 195 – 201.

24 – Soares ISC, Suchek JSC, Malisano FL, Soares Jr WN. Anestesia. In: Castilho LN, Mitre AI, Simões FA, Arap S. *Laparoscopia urológica*. Campinas: LPC comunicações; 2000. p. 15 – 52.

25 – Coventry DM. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *J R Coll Surg Edinb.* 1995; 40 (3): 151 – 60.

26 – Cunningham AJ. Laparoscopic surgery – anesthetic implications. *Surg Endosc.* 1994; 8: 1272 – 84.

27 – Fleming RYD, Dougherty TB, Feig BW. The safety of helium for abdominal insufflation. *Surg Endosc.* 1997; 11: 230 – 4.

28 – Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1993; 76: 1067 – 71.

29 – Lindberg F, Bergqvist D, Björck M, Rasmussen I. Renal hemodynamics during carbon dioxide pneumoperitoneum. An experimental study in pigs. *Surg Endosc.* 2003; 17: 480 – 4.

30 – Lee BR, Cadeddu JA, Molnar-Nadasdy G, Enriquez D, Nadasdy T, Kavoussi LR, Ratner LE. Chronic effect of pneumoperitoneum on renal histology. *J Endourol.* 1999; 13 (4): 279 – 82.

31 – Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res.* 1981; 30 (3): 249 – 55.

32 – Hazebroek EJ, Haitzma JJ, Lachmann B, Steyerberg EW, Bruin RWF, Bouvy ND, Bonjer HJ. Impact of carbon dioxide and helium insufflation on cardiorespiratory function during prolonged pneumoperitoneum in an experimental rat model. *Surg Endosc.* 2002; 16: 1073 – 8.

33 – Hazebroek EJ, Haitzma JJ, Lachmann B, Bonjer HJ. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure preserves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 2002; 16: 685 – 9.

34 – Bourdel N, Matsuzaki S, Bazin JE, Pouly JL, Mage G, Canis M. Peritoneal tissue-oxygen tension during a carbon dioxide pneumoperitoneum in a mouse laparoscopic model with controlled respiratory support. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (4): 1149 – 55.

35 – Botter FCS, Taha MO, Fagundes DJ, Fagundes ATN. O papel do pneumoperitônio na avaliação de parâmetros respiratórios e hemodinâmicos de ratos anestesiados, com ou sem intubação intratraqueal. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32 (5): 261 – 6.

36 – Borba MR, Lopes RI, Carmona M, Mito Neto B, Nahas SC, Pereira PRB. Effects of enalaprilat on the renin-angiotensin-aldosterone system and on renal function during CO₂ pneumoperitoneum. *J Endourol.* 2005; 19 (8): 1026 – 31.

37 – Carmona MA. *Alterações da função renal causadas pelo pneumoperotônio. Estudo experimental com os gases hélio e dióxido de carbono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.

38 – Zamboni V. *Alterações histológicas, hemodinâmicas e metabólicas causadas pelo pneumoperitônio com dióxido de carbono em modelo de peritonite química: estudo experimental em cães* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1999.

39 – Sorbello AA. *Análise comparativa da evolução da peritonite induzida por inóculo padronizado de Eschericia coli em ratos: controles, laparotomia e pneumoperitônio com dióxido de carbono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

40 – Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS. Renal effects of CO₂ insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. *Urology.* 1994; 43 (4): 453 – 459.

41 – Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum, and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc.* 2001; 15: 477 – 83.

42 – Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc.* 2007; 21: 152 – 60.

43 – Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Lafullarde T, Jamieson GG, Russell WJ. Metabolic and immunologic consequences of laparoscopy with helium or carbon dioxide insufflation: a randomized clinical study. *ANZ J Surg.* 2001; 71: 447 – 52.

44 – Ost MC, Tan BJ, Lee BR. Urological laparoscopy: basic physiological considerations and immunological consequences. *J Urol.* 2005; 174: 1183 – 8.

45 – Epps HLV. Harry Goldblatt and the discovery of rennin. *J Exp Med.* 2005; 201 (9): 1351.

46 – Basso N, Terragno NA. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2001; 38: 1246 – 9.

47 – Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol.* 2003; 24 (1): 27 – 39.

- 48 – Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev.* 1998; 78: 583 – 686.
- 49 – Goldblatt H. Hypertension of renal origin. Historical and experimental background. *Am J Surg.* 1964; 107: 21 – 5.
- 50 – Goldblatt H. Experimental renal hypertension. Mechanism of production and maintenance. *Circulation.* 1958; 17: 642 – 647.
- 51 – Re RN. Tissue renin-angiotensin systems. *Med Clin North Am.* 2004; 88(1): 19 – 38.
- 52 – Gradman AH, Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (5): 519 – 28.
- 53 – Campese VM, Park J. The kidney and hypertension: over 70 years of research. *J Nephrol.* 2006; 19: 691 – 8.
- 54 – Song L, Healy DP. Kidney aminopeptidase A and hypertension, part II: effects of angiotensin II. *Hypertension.* 1999; 33: 746 – 52.
- 55 – Healy D, Song L. Kidney aminopeptidase A and hypertension, part I: spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1999; 33: 740 – 5.

56 – Aoki K. Experimental studies on the relationship between endocrine organs and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Heart J.* 1963; 4 (5): 443 – 61.

57 – Blanc J, Lambert G, Elghozi JL. Endogenous renin and related short-term blood pressure variability in the conscious rat. *Eur J Pharmacol.* 2000; 394: 311 – 20.

58 – Atkinson J, Luthi P, Sonnay M, Boillat N. Effect of acute administration of prazosin on blood pressure, heart rate and plasma rennin level in the conscious normotensive rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986; 13 (7): 535 – 41.

59 – Fliser D, Veldhuis JD, Dikow R, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Effects of acute ACE inhibition on pulsatile rennin and aldosterone secretion and their synchrony. *Hypertension.* 1998; 32: 929 – 34.

60 – Cholewa BC, Meister CJ, Mattson DL. Importance of the renin-angiotensin system in the regulation of arterial blood pressure in conscious mice and rats. *Acta Physiol Scand.* 2005; 183: 309 – 20.

61 – Ponchon P, Elghozi JL. Contribution of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems to short-term variability of blood pressure in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1996; 297: 61 – 70.

- 62 – Gao L, Zhu C, Jackson EK. α 2-Adrenoceptors potentiate angiotensin II- and vasopressin- induced renal vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305: 581 – 6.
- 63 – Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Iwasaki T. Augmented diurnal variations of the cardiac rennin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertension.* 2002; 40: 827 – 33.
- 64 – Campbell DJ, Duncan AM, Kladis A, Harrap SB. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive Donryu rats. *Hypertension.* 1995; 25 (5): 928 – 34.
- 65 – Aihara H, Ogawa H, Kasuya A, Yoshida M, Suzuki-Kusaba M, Hisa H, Satoh S. Intrarenal angiotensin converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1999; 373: 35 – 40.
- 66 – Baltatu O, Janssen BJ, Bricca G, Plehm R, Monti J, Ganten D, Bader M. Alterations in blood pressure and heart rate variability in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Hypertension.* 2001; 37 (part 2): 408 – 13.
- 67 – Blanc J, Lacolley P, Laurent S, Elghozi JL. Comparison of angiotensin II-induced blood pressure and structural and structural changes in Fischer 344 and Wistar Kyoto rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31: 466 – 73.

68 – Frohlich ED. Is the spontaneously hypertensive rat a model for human hypertension? *J Hypertens*. 1986; 4 (suppl 3): S15 – 9.

69 – Cowley Jr AW. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet*. 2006; 7: 829 – 40.

70 – Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Ferrari E, Muscari A. The genetic basis of essential hypertension. *Acta Cardiol*. 2007; 62 (3): 281 – 93.

71 – Hamet P, Pausova Z, Adarichev V, Adaricheva K, Tremblay J. Hypertension: genes and environment. *J Hypertens*. 1998; 16: 397 – 418.

72 – Mein CA, Caulfield MJ, Dobson RJ, Munroe PB. Genetics of essential hypertension. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: R169 - 75.

73 – Sim MK, Chua ME. Angiotensin converting enzyme activity in strains of normo- and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A*. 1987; 9 (11): 1763 – 70.

74 – Hilbert P, Lindpaintner K, Beckmann JS, Serikawa T, Soubrier F, Dubay C, Cartwright P, De Gouyon B, Julier C, Takahasi S, Vincent M, Ganten D, Georges M, Lathrop GM. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature*. 1991; 353 (6344): 521 – 9.

75 – Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med.* 2005; 146 (3): 160 – 73.

76 – Nabika T. From animal models to humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999; 26: 541 – 3.

77 – Sun Z, Zhang Z. Historic perspectives and recent advances in major animal models of hypertension. *Acta Pharmacol Sin.* 2005; 26 (3): 295 – 301.

78 – Trippodo NC, Frohlich ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man and rat. *Circ Res.* 1981; 48 (3): 309 – 319.

79 – McGiff JC, Quilley CP. The rat with spontaneous genetic hypertension is not a suitable model of human essential hypertension. *Circ Res.* 1981; 48 (4): 455 – 63.

80 – Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res.* 1990; 66 (2): 321 – 8.

81 – Caputo L, Tedgui A, Poitevin P, Lévy BI. *In vitro* assessment of diameter-pressure relationship in carotid arteries from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1992; 10 (suppl 6): S27 – 30.

82 – Benetos A, Bouaziz H, Albaladejo P, Lévy BI, Safar ME. Physiological and pharmacological changes in the carotid artery pressure-volume curve *in situ* in rats. *J Hypertens*. 1992; 10 (suppl 6): S127 – 31.

83 – Berguer R, Cornelius T, Dalton M. The optimum pneumoperitoneum pressure for laparoscopic surgery in rat model. *Surg Endosc*. 1997; 11: 915 – 8.

84 – Avital S, Itah R, Szomstein S, Rosenthal R, Inbar R, Sckornik Y, Weinbroum A. Correlation of CO₂ pneumoperitoneal pressures between rodents and humans. *Surg Endosc*. 2008; publicação inicial *on-line*.

85 – Fantoni DT, Cortopassi SRG. Técnicas anestésicas em animais de laboratório. In: De Luca RR, Alexandre SR, Marques T, Souza NL, Merusse JLB, Neves SP. *Manual para técnicos em bioterismo*. 2ª ed. Editado por : Comissão de Ensino COBEA; 1996. p. 157 – 64.

86 – Holohan TV. Laparoscopic cholecystectomy. *Lancet*. 1991; 338: 801 – 3.

87 – Silva GHT. *Análise das primeiras 34 nefrectomias laparoscópicas realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.

88 – Castilho LN. *Análise de 94 pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica da glândula supra-renal* [tese livre-docência]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

89 – Das S, Amar AD. The impact of laparoscopy on modern urologic practice. *Urol Clin North Am.* 1988; 15 (3): 537 – 40.

90 – Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL, Elbahnasy AM, Heidorn C, McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol.* 2000; 164: 1153 – 9.

91 – Gill IS. The case for laparoscopic adrenalectomy. *J Urol.* 2001; 166: 429 – 36.

92 – El-Hakim A, Lee BR. Laparoscopic adrenalectomy: when and how. *Contemp Urol.* 2003; 15 (4): 56 – 68.

APÊNDICES

Rato	Grupo	Ident	Peso	Nasc	Cirurgia	Idade
1	1	G1-1	360	26/03/2007	30/11/2007	250
2	1	G1-2	375	23/03/2007	30/11/2007	253
3	1	G1-3	350	20/03/2007	11/12/2007	267
4	1	G1-4	340	20/03/2007	11/12/2007	267
5	1	G1-5	360	26/03/2007	13/12/2007	263
6	1	G1-6	320	26/03/2007	13/12/2007	263
7	1	G1-7	350	20/03/2007	14/12/2007	270
8	1	G1-8	360	26/03/2007	18/12/2007	268
9	1	G1-9	360	26/03/2007	19/12/2007	269
10	1	G1-10	355	26/03/2007	20/12/2007	270
11	1	G1-11	340	26/03/2007	20/12/2007	270
12	1	G1-12	350	26/03/2007	21/12/2007	271

Rato	Grupo	Ident	Peso	Nasc	Cirurgia	Idade
13	2	G2-1	240	15/03/2007	30/11/2007	261
14	2	G2-2	285	15/03/2007	30/11/2007	261
15	2	G2-3	245	16/04/2007	05/12/2007	234
16	2	G2-4	210	20/04/2007	05/12/2007	230
17	2	G2-5	340	20/03/2007	07/12/2007	263
18	2	G2-6	300	16/04/2007	07/12/2007	236
19	2	G2-7	310	20/04/2007	14/12/2007	239
20	2	G2-8	310	20/04/2007	18/12/2007	243
21	2	G2-9	340	16/04/2007	19/12/2007	248
22	2	G2-10	355	16/04/2007	20/12/2007	249
23	2	G2-11	280	16/04/2007	20/12/2007	249
24	2	G2-12	300	20/04/2007	21/12/2007	246

Rato	Grupo	Ident	Peso	Nasc	Cirurgia	Idade
25	3	G3-1	350	20/03/2007	05/12/2007	261
26	3	G3-2	340	20/03/2007	05/12/2007	261
27	3	G3-3	320	26/03/2007	12/12/2007	262
28	3	G3-4	310	26/03/2007	12/12/2007	262
29	3	G3-5	340	20/03/2007	14/12/2007	270
30	3	G3-6	340	20/03/2007	14/12/2007	270
31	3	G3-7	370	20/03/2007	19/12/2007	275
32	3	G3-8	350	26/03/2007	19/12/2007	269
33	3	G3-9	380	20/03/2007	21/12/2007	277
34	3	G3-10	355	20/03/2007	21/12/2007	277

Rato	Grupo	U_B	U_F	Cr_B	Cr_F
1	1	57		0,38	
2	1	43	51	0,38	0,48
3	1	51	65	0,46	0,54
4	1	49	57	0,43	0,46
5	1	40	46	0,29	0,66
6	1	45	59	0,32	0,32
7	1	45	62	0,37	0,36
8	1	47	65	0,39	0,45
9	1	51	58	0,51	0,31
10	1	52	62	0,45	0,44
11	1	49	63	0,49	0,50
12	1	44	60	0,48	0,41

Rato	Grupo	U_B	U_F	Cr_B	Cr_F
13	2	57	75	0,44	0,69
14	2	55	70	0,47	0,69
15	2	48	60	0,44	0,45
16	2	51	56	0,35	0,41
17	2	46	71	0,46	0,60
18	2	51	55	0,50	0,38
19	2	46		0,37	
20	2	43	58	0,37	0,46
21	2	44	48	0,65	0,48
22	2	45	65	0,48	0,78
23	2	45		0,58	
24	2	47		0,55	

Rato	Grupo	U_B	U_F	Cr_B	Cr_F
25	3	50		0,44	
26	3	40	46	0,27	0,23
27	3	51	67	0,32	0,35
28	3	58	63	0,07	0,34
29	3	58	68	0,65	0,34
30	3	45	46	0,40	0,24
31	3	41	52	0,37	0,35
32	3	44	61	0,61	0,51
33	3	49	70	0,41	0,56
34	3	48	60	0,44	0,38

Rato	Grupo	ARP
1	1	
2	1	3,0
3	1	1,5
4	1	1,5
5	1	4,4
6	1	3,0
7	1	5,9
8	1	3,8
9	1	6,4
10	1	4,7
11	1	7,1
12	1	2,1

Rato	Grupo	ARP
13	2	35,0
14	2	9,6
15	2	5,2
16	2	25,9
17	2	33,3
18	2	1,6
19	2	
20	2	10,8
21	2	10,9
22	2	40,3
23	2	
24	2	

Rato	Grupo	ARP
25	3	22,9
26	3	2,2
27	3	5,9
28	3	5,9
29	3	1,6
30	3	3,0
31	3	5,0
32	3	2,5
33	3	1,0
34	3	2,1

Rato	Grupo	PAS_00	PAS_01	PAS_15	PAS_30	PAS_45	PAS_60	PAS_75	PAS_90	PAS_105	PAS_120	PAS_5POS
1	1	120	159	102	100							
2	1	116	170	118	97	96	105	113	119	102	102	115
3	1	136	110	155	108	104	125	127	160	119	117	128
4	1	147	150	126	129	174	119	104	101	114	113	
5	1	125	136	142	183	154	126	122	119	125	122	167
6	1	151	181	115	108	116	133	131	126	133	128	160
7	1	146	141	111	117	133	135	125	104	111	113	125
8	1	152	143	137	173	141	130	142	138	141	141	153
9	1	166	125	131	118	132	151	145	130	127	152	166
10	1	147	159	154	178	151	150	148	141	147	153	169
11	1	97	93	97	94	105	95	96	102	101	93	
12	1	150	136	139	137	170	148	139	132	110	114	

Rato	Grupo	PAS_00	PAS_01	PAS_15	PAS_30	PAS_45	PAS_60	PAS_75	PAS_90	PAS_105	PAS_120	PAS_5POS
25	3	123	100	101	107	132	84	68	65	38	71	63
26	3	178	128	117	109	112	149	122	104	96	97	100
27	3	152	222	170	115	135	124	129	112	171	137	127
28	3	141	168	209	150	153	132	93	100	97	104	105
29	3	78	80	79	90	96	100	103	107	114	125	124
30	3	142	122	136	155	120	120	138	140	134	143	140
31	3	157	144	135	147	217	167	138	130	117	123	127
32	3	207	215	165	139	135	134	126	137	110	111	110
33	3	105	184	151	130	115	104	103	113	125	106	106
34	3	126	184	160	130	132	141	166	146	121	122	126

Rato	Grupo	PAD_00	PAD_01	PAD_15	PAD_30	PAD_45	PAD_60	PAD_75	PAD_90	PAD_105	PAD_120	PAD_5POS
1	1	86	114	68	66							
2	1	89	129	91	70	70	77	75	80	68	72	75
3	1	98	88	100	72	70	99	83	100	77	74	77
4	1	116	125	100	100	128	86	75	73	85	85	
5	1	85	99	105	134	117	90	83	81	88	69	100
6	1	99	135	76	72	78	92	97	109	90	89	122
7	1	87	92	62	72	84	82	78	42	61	72	82
8	1	100	93	104	114	90	110	87	86	82	87	98
9	1	113	96	104	85	95	115	98	94	92	105	119
10	1	94	111	103	114	111	94	90	84	90	94	100
11	1	67	64	66	65	65	62	61	62	61	57	
12	1	87	91	85	91	117	95	82	76	77	89	

Rato	Grupo	PAD_00	PAD_01	PAD_15	PAD_30	PAD_45	PAD_60	PAD_75	PAD_90	PAD_105	PAD_120	PAD_5POS
25	3	93	76	76	83	103	60	44	38	27	38	32
26	3	135	103	92	83	85	104	85	71	64	66	69
27	3	90	134	110	83	82	77	78	92	102	74	72
28	3	92	115	131	95	102	90	87	55	47	52	58
29	3	46	52	51	62	66	72	73	77	81	86	89
30	3	111	100	105	122	94	99	98	108	105	103	105
31	3	104	95	95	112	154	126	99	92	88	84	83
32	3	143	149	115	94	91	89	82	94	69	70	73
33	3	84	145	120	92	91	87	85	81	105	84	85
34	3	76	109	95	80	81	86	103	89	78	76	78

Rato	Grupo	PAM_00	PAM_01	PAM_15	PAM_30	PAM_45	PAM_60	PAM_75	PAM_90	PAM_105	PAM_120	PAM_5POS
1	1	102	136	82	80							
2	1	103	151	105	84	84	92	94	100	86	87	95
3	1	118	98	123	90	86	113	106	130	98	94	102
4	1	132	138	114	115	150	103	91	87	100	99	
5	1	104	116	124	159	135	109	102	100	108	99	134
6	1	124	156	92	87	95	112	115	119	111	107	142
7	1	111	113	79	87	101	103	96	73	79	90	101
8	1	124	118	121	142	115	120	112	111	111	114	126
9	1	138	111	118	102	114	133	120	111	111	127	144
10	1	120	135	125	142	133	120	117	110	118	121	131
11	1	84	80	84	82	88	80	80	83	83	77	
12	1	118	108	107	108	147	117	103	98	91	102	

Rato	Grupo	PAM_00	PAM_01	PAM_15	PAM_30	PAM_45	PAM_60	PAM_75	PAM_90	PAM_105	PAM_120	PAM_5POS
25	3	108	89	89	95	119	74	55	49	32	52	43
26	3	157	117	105	98	99	126	104	88	81	82	86
27	3	115	168	136	99	105	97	98	104	132	104	95
28	3	115	139	164	120	126	121	89	74	67	73	76
29	3	62	67	66	76	82	86	89	93	100	107	107
30	3	128	112	124	139	108	110	118	124	122	126	126
31	3	129	118	114	133	184	146	119	111	103	104	104
32	3	173	180	138	116	111	111	104	114	87	88	90
33	3	96	164	137	113	105	97	95	96	115	96	97
34	3	99	142	125	105	106	113	131	116	100	99	100