

Proteção antioxidante da estatina na lesão renal aguda induzida pela sepse

ANTIOXIDANT PROTECTION OF STATINS IN ACUTE KIDNEY INJURY INDUCED BY SEPSIS

PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE DE LA ESTATINA EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR LA SEPSIS

Franciele do Nascimento Santos¹, Mirian Watanabe², Carolina Ferreira Vasco³, Cassiane Dezoti da Fonseca², Maria de Fatima Fernandes Vattimo⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do pré-condicionamento com simvastatina na lesão renal aguda induzida por sepse. **Método:** Ratos Wistar, adultos, machos foram distribuídos nos grupos: SHAM (controle); SHAM+Estatina (0,5 mg/kg simvastatina, via oral); Sepse (ligadura punção de cecum – LPC); Sepse+Estatina. Foram avaliados parâmetros fisiológicos, cultura líquido peritoneal, função renal, metabólitos oxidativos, gravidade da lesão renal aguda e sobrevivência dos animais. **Resultados:** O tratamento com simvastatina na sepse induzida demonstrou elevação do clearance de creatinina com atenuação da geração dos metabólitos oxidativos, menor gravidade da lesão renal aguda e redução da taxa de mortalidade. **Conclusão:** Esta investigação confirmou a renoproteção com princípio antioxidante da simvastatina na lesão renal aguda induzida pela sepse em modelo experimental.

DESCRITORES

Antioxidantes
Lesão renal aguda
Sepse

ABSTRACT

Objective: Evaluating the effect of preconditioning with simvastatin in acute kidney injury induced by sepsis. **Method:** Male adult Wistar rats were divided into the following groups: SHAM (control); SHAM+Statin (0.5 mg/kg simvastatin, orally); Sepsis (cecal puncture ligation – CPL); Sepsis+Statin. Physiological parameters, peritoneal fluid culture, renal function, oxidative metabolites, severity of acute kidney injury and animal survival were evaluated. **Results:** The treatment with simvastatin in induced sepsis showed elevation of creatinine clearance with attenuation of generation of oxidative metabolites, lower severity of acute kidney injury and reduced mortality. **Conclusion:** This investigation confirmed the renoprotection with antioxidant principle of the simvastatin in acute kidney injury induced by sepsis in an experimental model.

DESCRIPTORS

Antioxidants
Acute kidney injury
Sepsis

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del pre condicionamiento con simvastatina en la insuficiencia renal aguda inducida por sepsis. **Método:** Ratas Wistar, adultas, machos, fueron distribuidos en los grupos: SHAM (control); SHAM+Estatina (0,5 mg/kg simvastatina, vía oral); Sepsis (ligadura y punción cecal – LPC); Sepsis+Estatina. Fueron evaluados los parámetros fisiológicos, la cultura de líquido peritoneal, la función renal, los metabolitos oxidativos, la severidad de la insuficiencia renal aguda y la supervivencia de los animales. **Resultados:** El tratamiento con simvastatina en la sepsis inducida demostró elevación del aclaramiento de creatinina con atenuación de la generación de los metabolitos oxidativos, menor severidad del fallo renal agudo y reducción del índice de mortalidad. **Conclusión:** Esta investigación confirmó la renoprotección con principio antioxidante de la simvastatina en el fallo renal agudo inducido por la sepsis en modelo experimental.

DESCRIPTORES

Antioxidantes
Lesión renal aguda
Sepsis

¹ Mestre pela Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ² Pós-Doutoranda, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ³ Doutoranda, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. ⁴ Professora Associada, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgico, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A sepse representa a principal causa de morte em unidade de terapia intensiva (UTI)⁽¹⁾. No Brasil, em um estudo multicêntrico realizado em UTIs demonstrou que 16,7% dos pacientes foram diagnosticados com sepse, sepse grave ou choque séptico e a taxa de mortalidade descrita foi de 46,6%⁽²⁾.

Na sepse, a primeira linha de defesa do hospedeiro, a imunidade inata, é desenvolvida por células fagocitárias (macrófagos, monócitos, granulócitos, polimorfonucleares), seguidas pelas endotoxinas das bactérias gram-negativas e principalmente o lipídeo A e o ácido teicoico das bactérias gram-positivas que ativam as imunoglobulinas e induzem a uma resposta imune adquirida ou específica, com a liberação de mediadores inflamatórios primários. Essa reação celular desencadeia uma resposta inflamatória excessiva, com liberação de mediadores secundários, que incluem as citocinas, os fatores de complemento, os prostanoídeos, a ativação do fator de agregação plaquetária (PAF) e a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs)⁽³⁾. Essas alterações funcionais induzem à trombose da microvasculatura com hipercoagulabilidade por depósitos de fibrina com evolução para um quadro de coagulação intravascular disseminada (CIVD), principalmente nos casos de sepse grave e choque séptico⁽⁴⁾.

Nos rins, a indução de processos inflamatórios e a geração de EROs ativam a cascata de coagulação na microvasculatura renal, resultando em estado de hipóxia e hipotensão. Observa-se o aumento da geração de EROs que interferem diretamente na cascata de sinalização celular e exercem efeitos deletérios sobre as células dos túbulos renais, destacando-se a peroxidação lipídica da membrana celular, oxidação de proteínas e lesão no DNA⁽⁵⁻⁶⁾. A predominância vasoconstritora resulta na diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR) e, conseqüentemente, reduz a taxa de filtração glomerular (TFG)⁽⁵⁾ e desequilibra a excreção de eletrólitos e água, com acúmulo de metabólitos nitrogenados, como a creatinina e a ureia⁽⁷⁾. O aumento sistêmico desses compostos estabelece o diagnóstico clínico da lesão renal aguda (LRA)⁽⁸⁾.

Na clínica, a LRA é caracterizada como redução abrupta da função renal, com elevação do valor absoluto da creatinina sérica, igual ou superior a 0,3 mg/dl ou elevação de 1,5 vezes ou mais, quando comparada com a creatinina basal, ou ainda o volume urinário menor que 0,5 ml/kg/h por seis horas ou mais⁽⁸⁾. A ocorrência de LRA aumenta drasticamente o perfil de mortalidade do paciente com sepse.

Considerando as particularidades da LRA induzida por sepse, é de extrema importância analisar todas suas variáveis, além de buscar possibilidades para interferir nas complicações. Neste contexto, destacam-se as intervenções farmacológicas que reduzem o mecanismo de lesão

oxidativa na sepse. Dentre as alternativas, as estatinas têm sido investigadas por suas ações pleiotrópicas, ou seja, não hipolipemiantes. As estatinas são anti-inflamatórias⁽⁹⁾, antioxidantes⁽¹⁰⁻¹¹⁾, imunomoduladoras⁽¹²⁾, anti-proliferativas⁽⁹⁾, antitrombóticas e com ação de proteção endotelial⁽¹¹⁾. Os dados obtidos de modelos experimentais *in vitro*, *in vivo* e estudos clínicos sugerem que a estatina seja um agente potencialmente benéfico em quadros de LRA induzida por sepse.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do pré-condicionamento com a sinvastatina em animais com LRA induzida por sepse.

MÉTODO

Os procedimentos necessários para a realização deste estudo estão de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEUA-FMUSP), protocolo registrado nº 378/13.

Animais: Foram utilizados ratos da raça Wistar, machos, pesando entre 250 e 350 g. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas, com livre acesso à água e ração em condições térmicas, com ciclos alternados de dia e noite.

Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: **SHAM** (controle da sepse) – os animais foram submetidos à laparotomia para a manipulação do cécum e receberam ressuscitação volêmica de 25 ml/kg da solução de cloreto de sódio a 0,9% que foi administrada por via intraperitoneal (i.p.), ao final do procedimento de LPC e na sexta, oitava e 24ª hora do período pós-cirúrgico⁽¹³⁾; **SHAM + Estatina** – os animais foram pré-condicionados com 0,5 mg/kg de sinvastatina por gavagem (v.o.), durante cinco dias, uma vez ao dia⁽¹⁴⁾ e submetidos à laparotomia (a manipulação do cécum), com início da ressuscitação volêmica; **Sepse** – os animais foram anestesiados com ketamina/xilazina (75mg/kg/10mg/kg) por via i.p. e submetidos à laparotomia para realização do procedimento de ligadura e punção do cécum (LPC) com ressuscitação volêmica; **Sepse + Estatina** – os animais foram pré-tratados com sinvastatina durante cinco dias e submetidos à LPC e à ressuscitação volêmica.

Gaiola metabólica: Após 24 horas do ato cirúrgico, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais para a coleta de urina de 24 horas para avaliação da função renal e de metabólitos oxidativos.

Parâmetros fisiológicos: Ao término do período de 24 horas, os animais foram anestesiados com tiopental de sódio (100 mg/kg), via i.p., para avaliação da temperatura retal com o termômetro clínico Premium Oval® de coluna de mercúrio. Em seguida, uma pequena amostra

sanguínea foi obtida pela cauda do animal para avaliação da glicemia capilar com o monitor Accu-Chek Active®.

Cultura do líquido peritoneal: 2 ml do líquido peritoneal foram coletados em cabine de fluxo laminar com técnica asséptica e transferidos para um tubo de ensaio com meio de cultura enriquecido com TSB (Tryptic Soy Broth, Bacto™ BD, Lot. 2206180) e permaneceram em incubação em estufa por 14 dias à temperatura aproximada de 37°C. Foram realizadas leituras nos períodos de 72 horas, sete dias e 14 dias para verificação da turvação do extrato⁽¹⁵⁾.

Coleta de sangue total: A coleta de sangue total foi realizada por meio da punção da aorta abdominal e posterior avaliação da função renal.

Função renal: Foi avaliada por meio do *clearance* de creatinina. O método colorimétrico de *Jaffé* foi usado para determinar os valores da creatinina sérica e urinária. O *clearance* de creatinina foi calculado pela fórmula: *Clearance* de creatinina = creatinina urinária x fluxo urinário de 24h/creatinina sérica⁽¹⁶⁾.

Peróxidos urinários: Foi realizada pelo método FOX-2, a utilização de ferro-xilenol laranja que oxida o íon Fe²⁺ e produzindo um complexo de coloração azul-arroxeadado ($\alpha = 4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹⁷⁾.

TBARS urinários: Permite a avaliação de produtos finais da cascata de peroxidação lipídica que reagem na presença do ácido tiobarbitúrico em fluidos orgânicos ($\alpha = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)⁽¹⁸⁾.

Gravidade da LRA e curva de sobrevida: A gravidade da LRA foi classificada de acordo com a creatinina sérica, segundo o critério AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). Por esse critério, a LRA pode ser classificada em três estágios: o estágio AKIN-1, em que se observa aumento de 0,3mg/dl ou de uma a duas vezes o valor da creatinina sérica basal ou fluxo urinário menor que 0,5ml/kg/h por 6 horas); o estágio AKIN-2, em que ocorre aumento de duas a três vezes em relação à creatinina sérica basal, ou fluxo urinário menor que 0,5ml/kg/h por 12 horas; o estágio AKIN-3, que representa um aumento superior a três vezes do valor da creatinina sérica basal, ou fluxo urinário menor que 0,3ml/kg/h por 24 horas⁽⁶⁾. A taxa de sobrevivência foi analisada por meio da adaptação da curva de sobrevida de Kaplan-Meier⁽¹⁹⁾.

Tabela 2 - Resultados referentes à função renal global dos diversos grupos - São Paulo, 2013

Grupos	N	Fluxo urinário (ml/ min)	Cr urinária (mg/dl)	Cr sérica (mg/dl)	Clcr/ 100g (ml/ min)
SHAM	8	0,015 ± 0,003	57,66 ± 17,5	0,32 ± 0,08	0,85 ± 0,08
SHAM + Estatina	8	0,014 ± 0,002	58,06 ± 12,5	0,35 ± 0,08	0,83 ± 0,09
Sepse	8	0,007 ± 0,003 ^{ab}	99,52 ± 37,3	0,93 ± 0,11 ^{ab}	0,22 ± 0,07 ^{ab}
Sepse + Estatina	8	0,009 ± 0,002 ^{ab}	49,82 ± 16,1	0,41 ± 0,10 ^{ac}	0,46 ± 0,08 ^{abc}

Sendo: Cr – creatinina, Clcr – clearance de creatinina.

^ap < 0,05 vs SHAM.

^bp < 0,05 vs SHAM + Estatina.

^cp < 0,05 vs Sepse.

Os dados apresentam médias ± desvio padrão.

Estatística: A variância entre os grupos foi analisada por meio do teste *One Way ANOVA*, seguida de pós-teste de comparações múltiplas de *Newman-Keuls* do programa estatístico *Graph-Pad Prism version-3 for Windows*®. Foram considerados significantes valores de p<0,05.

RESULTADOS

Temperatura corporal e glicemia capilar

Na Tabela 1 observa-se que os grupos Sepse e Sepse+Estatina apresentaram redução significativa da temperatura corporal e elevação da glicemia capilar quando comparados ao grupo SHAM e SHAM + Estatina (p<0,001).

Tabela 1 - Resultados referentes à temperatura corporal e glicemia capilar dos diversos grupos - São Paulo, 2013

Grupos	N	Temperatura (°C)	Glicemia (mg/dl)
SHAM	8	36,7±0,6	106,9±8,4
SHAM + Estatina	8	36,4±0,3	107,9±8,3
Sepse	8	34,8±0,6 ^{ab}	299,0±7,2 ^{ab}
Sepse + Estatina	8	35,1±0,4 ^{ab}	300,3±9,3 ^{ab}

^ap < 0,001 vs SHAM.

^bp < 0,001 vs SHAM + Estatina.

Os dados apresentam médias ± desvio padrão.

Cultura do líquido peritoneal

O grupo SHAM apresentou resultado negativo para o crescimento de micro-organismo, verificado pela ausência de alterações no extrato em 72 horas, sete dias e 14 dias de incubação. Por outro lado, o grupo Sepse apresentou resultado positivo para cultura do líquido peritoneal com turvação do extrato em 72 horas, sete dias e 14 dias de incubação.

Função renal

A Tabela 2 demonstra que os animais que sofreram indução de sepse apresentaram redução significativa do fluxo urinário, elevação da creatinina sérica, e consequente redução do *clearance* de creatinina (p<0,05). Em contrapartida, observou-se que o pré-condicionamento com sinvastatina em animais sepse reduziu significativamente o nível da creatinina sérica, resultando na elevação do *clearance* de creatinina em relação ao grupo Sepse (p<0,05), com manutenção do fluxo urinário quando comparados com animais sepse.

Peróxidos e TBARS urinários

Na Tabela 3, observa-se que o grupo Sepse apresentou elevação na excreção de peróxidos urinários quando comparado ao grupo SHAM e SHAM+Estatina ($p < 0,001$). O grupo Sepse+Estatina demonstrou redução significativa dos peróxidos urinários em relação ao grupo Sepse ($p < 0,001$).

Quanto aos TBARS urinários, constatou-se que o grupo Sepse apresentou maiores níveis desse metabólito quando comparado com os grupos SHAM e SHAM+Estatina ($p < 0,001$). O pré-condicionamento com sinvastatina reduziu significativamente os níveis de TBARS nos animais com sepse ($p < 0,001$).

Tabela 3- Resultados referentes aos valores de peróxidos e TBARS urinários dos diversos grupos - São Paulo, 2013

Grupos	N	Peróxidos urinários (nmol/g de CrU)	TBARS urinário (nmol/g de CrU)
SHAM	8	5,3 ± 1,3	219,5 ± 22,7
SHAM + Estatina	8	6,2 ± 2,7	200,6 ± 26,3
Sepse	8	20,3 ± 5,8 ^{ab}	945,6 ± 26,9 ^{ab}
Sepse + Estatina	8	11,6 ± 3,8 ^{abc}	616,8 ± 25,8 ^{abc}

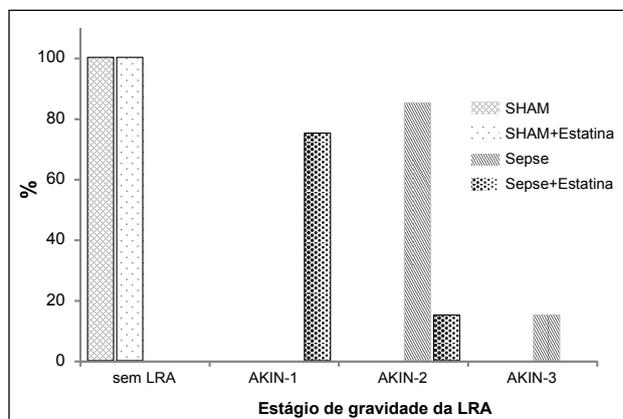
Sendo: CrU – creatinina urinária, TBARS – substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

^a $p < 0,001$ vs SHAM.

^b $p < 0,001$ vs SHAM + Estatina.

^c $p < 0,001$ vs Sepse.

Os dados apresentam médias ± desvio padrão.



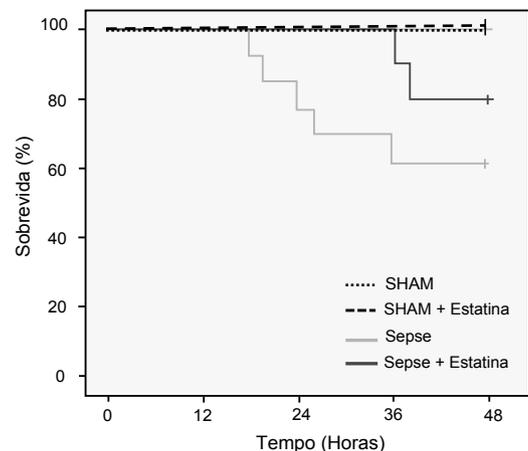
A

Gravidade da LRA e curva de sobrevida

A Figura 1 demonstra a classificação da gravidade de LRA utilizando-se a variação da creatinina sérica (Figura 1A) para os diversos grupos. Observou-se no estudo que os grupos SHAM e SHAM + Estatina apresentaram valores de creatinina sérica que foram considerados referência de normalidade, sendo assim, esses animais foram classificados como *sem LRA* e apresentaram uma taxa de sobrevida de 100%.

Segundo o critério AKIN para classificação de gravidade da LRA, os animais do grupo Sepse foram estratificados nos estágios AKIN-2 e AKIN-3. Foi constatado que 75% dos animais do grupo Sepse + Estatina foram classificados em estágio AKIN-1 e 15% para o critério AKIN-2, enquanto 85% dos animais com sepse foram classificados como AKIN-2 e 15% como AKIN-3.

A curva de sobrevida de Kaplan-Meier adaptada (Figura 1B) demonstrou uma taxa de sobrevida de 100% para os animais dos grupos SHAM e SHAM + Estatina. Os animais submetidos à técnica de LPC apresentaram taxa de sobrevida de 62% e o pré-condicionamento com sinvastatina determinou a elevação da taxa de sobrevida dos animais com sepse para 80%.



B

Figura 1 – Estágios de gravidade da LRA e curva de sobrevida - São Paulo, 2013

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o pré-condicionamento com a sinvastatina em ratos com LRA induzida por sepse atenuou a disfunção renal, com elevação da TFG e diminuiu a liberação de metabólitos oxidativos, demonstrando repercussão favorável na gravidade da LRA e na sobrevida dos animais.

Os resultados desse estudo reiteraram a precisão do modelo de LPC, uma vez que os animais evoluíram com parâmetros fisiológicos característicos do quadro de sepse. Eles apresentaram redução da temperatura corporal,

aumento da taxa de glicemia capilar e presença de microorganismos na cultura do líquido peritoneal. Segundo a definição da *International Sepsis Definitions Conference*, realizada no ano de 2001, o diagnóstico da sepse é sugerido por achados clínicos inespecíficos primários, como a hipotermia ou febre, taquicardia, hipotensão e taquipneia. Na clínica, os achados laboratoriais revelam leucocitose ou leucopenia, hiperglicemia e hiperlactatemia. Posteriormente, a síndrome é confirmada pelo isolamento do agente etiológico em culturas de diferentes materiais biológicos⁽²⁰⁾.

As diretrizes atuais do *Surviving Sepsis Campaign* recomendam como intervenção imediata diante do diagnóstico

a ressuscitação volêmica intravenosa, a administração de drogas vasoativas, a oferta de oxigênio e, quando necessário, a ventilação mecânica. Essas medidas interferem de forma positiva na taxa de mortalidade em pacientes com sepse⁽²¹⁾.

Neste estudo, todos os animais receberam reposição volêmica com solução de cloreto de sódio 0,9%. A hiperhidratação foi essencial para a manutenção dos animais submetidos à técnica de LPC, uma vez que o modelo reproduz uma condição clínica grave, o que justifica a alta mortalidade dos animais⁽⁸⁾.

A primeira manifestação em resposta à sepse severa é a redução da oxigenação para os tecidos devido à hipotensão e a trombose microvascular. Paralelamente, ocorre a hiperglicemia com alta prevalência em pacientes com diagnóstico de sepse grave⁽²¹⁾. A hiperglicemia de estresse, ou o quadro de hiperglicemia apresentado pelos animais submetidos à LPC, é resultante da produção excessiva de glicose pelas células hepáticas e aumento da resistência à insulina. Evidências afirmam que a hiperglicemia seja uma resposta fisiológica e benéfica das células e frequentemente é bem tolerada pelo organismo. Dessa forma, a hiperglicemia só deve ser tratada quando a excreção renal de glicose resulte em diurese osmótica e consequente hipovolemia do paciente⁽²²⁾.

Nos rins, a disfunção da microvasculatura aumenta a permeabilidade capilar e reduz o FSR, com aumento desproporcional da ação vasodilatadora na arteríola aferente em relação à eferente. A redução da pressão em arteríola aferente reduz o gradiente de pressão intraglomerular, diminuindo a TFG⁽⁷⁾, com consequente oligúria e ávida absorção de sódio pelo mecanismo *feedback* tubuloglomerular⁽⁷⁻⁸⁾. Nesse estudo, o declínio da TFG, com a redução do *clearance* de creatinina e a diminuição do fluxo urinário, caracterizou a LRA oligúrica em animais do grupo Sepse.

Adicionalmente, o grupo Sepse apresentou aumento de metabólitos oxidativos na urina no grupo submetido à LPC, confirmando a geração de EROs por meio da análise de peróxidos e TBARS urinários. A hipóxia celular e a interação entre o micro-organismo e o sistema imune do hospedeiro contribuem para formação de EROs, com subsequente lesão oxidativa e renal⁽⁵⁻⁷⁾.

A LRA é uma disfunção que envolve manifestações clínicas, as quais podem se apresentar com mínima alteração da creatinina sérica, com evolução para anúria e posterior falência renal. Estudos epidemiológicos demonstram associação entre incidência de LRA e aumento da taxa de mortalidade, particularmente para pacientes com necessidade de terapias de substituição renal (diálise)⁽¹⁾.

Em uma abordagem atual, os critérios diagnósticos que envolvem a avaliação do fluxo urinário e da creatinina sérica são utilizados para identificação do estágio de comprometimento da função renal^(1,8).

No estudo ora apresentado, a gravidade da LRA foi classificada de acordo com o critério AKIN, utilizando-se

o valor da creatinina sérica. Os resultados demonstraram que o grupo Sepse apresentou maior gravidade da LRA, haja vista que 85% dos animais foram estratificados no estágio AKIN-2 e 15% no estágio AKIN-3. A taxa de mortalidade entre esses animais sepse foi de 38%. Os mesmos resultados foram observado em um estudo⁽⁹⁾ de modelo animal, no qual o aumento da mortalidade dos grupos estava relacionado à gravidade da LRA, à semelhança do que foi observado neste estudo⁽¹⁹⁾.

Um fator que interfere de forma positiva na terapêutica da sepse é a prevenção da disfunção de múltiplos órgãos, ou seja, as investigações focadas em reações secundárias para redução da geração de EROs ou inibição da cascata de anticoagulação demonstram resultados promissores para proteção de órgãos, particularmente os rins e pulmões⁽⁴⁻⁵⁾.

Entre essas possibilidades, destacam-se as estatinas, que pertencem à classe de medicamentos com ação hipolipemiante, com a capacidade de reduzir a ação da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase que se reflete na redução dos níveis séricos de colesterol total, colesterol lipídico de baixa densidade (LDL), apolipoproteína B e triglicerídeos⁽²³⁾.

O pré-condicionamento com a sinvastatina neste estudo exerceu efeito protetor sobre a função renal dos animais submetidos à técnica de LPC. Apesar de não observar a melhora do fluxo urinário, a sinvastatina elevou o *clearance* de creatinina que confirmou a recuperação da função renal. Isso provavelmente ocorreu principalmente em resposta à sua ação antioxidante, que foi evidenciada pela redução de peróxidos e TBARS urinários. Outros estudos experimentais confirmam esses resultados, a administração de sinvastatina em modelo de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina resultou em melhora da função renal, com aumento no nível de enzimas antioxidantes e redução de metabólitos oxidativos⁽²⁴⁾. Em um estudo *in vivo* em modelo de LRA isquêmica associado ao tratamento com estatinas apresentou a redução de EROs e consequente melhora da função renal⁽¹⁴⁾.

Os animais induzidos à sepse e tratados com sinvastatina (75%) foram classificados no estágio AKIN-1 para gravidade da LRA com melhora na taxa de sobrevivência e redução da mortalidade para 20%. Esses resultados confirmam uma relação direta entre os valores de creatinina sérica, estágio de gravidade da LRA e a taxa de mortalidade dos animais com sepse.

Os resultados desse estudo experimental sublinham e complementam as experiências da sepse na clínica, além de demonstrarem vantagens para seu entendimento uma vez que possibilitam o isolamento de variáveis. É válido destacar que a LRA induzida por sepse apresenta diferenças importantes, como respostas às intervenções e resultados clínicos, quando comparada à LRA não associada à sepse⁽²⁵⁾.

CONCLUSÃO

A técnica de LPC induziu um quadro de sepse, evidenciado por hipotermia e o aumento da glicemia capilar e LRA oligúrica com elevação da excreção de peróxidos e TBARS

REFERÊNCIAS

1. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock - a significant independent risk factor for mortality: Results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):904-9.
2. Sales Junior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
3. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(6):999-1006.
4. White LE, Chaudhary R, Moore LJ, Moore FA, Hassoun HT. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney. *J Surg Res*. 2011;167(2):306-15.
5. Andrades ME, Morina A, Spasić S, Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis-from the redox point of view. *Crit Care*. 2011;15(5):230.
6. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*. 2000;109(8):665-78.
7. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4210-21.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
9. Kouroumichakis I, Papanas N, Proikaki S, Zarogoulidis P, Maltezos E. Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock. *Eur J Intern Med*. 2011; 2(2):125-33.
10. Al-Otaibi KE, Al-Elaiwi AM, Tariq M, Al-Asmari AK. Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2012 [cited 2014 Feb 17]: 831748. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/831748/>
11. Rodríguez-Vilarrupla A, Hide D, et al. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction. *Hepatology*. 2013;57(3):1172-81.
12. Zhang S, Luo L, Wang Y, Rahman M, Lepsenyi M, Syk I, et al. Simvastatin protects against T cell immune dysfunction in abdominal sepsis. *Shock*. 2012;38(5):524-31.
13. Silva PL, Cruz FF, Fujisaki LC, Oliveira GP, Samary CS, Ornellas DS, et al. Hypervolemia induces and potentiates lung damage after recruitment maneuver in a model of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care*. 2010;14(3):R114.
14. Teshima CAS, Dezoti C, Watanabe M, Vattimo MFF. A estamina e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(1):86-9.
15. Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. Brasília; 2010. Métodos biológicos, ensaios biológicos e microbiológicos. p. 207-77.
16. Dezoti CF, Watanabe M, Vattimo MFF. Heme oxygenase-1 role in the Polymyxin B induced Nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(10):5082-7.
17. Gay CA, Gebcki JM. Measurement of protein and lipid hydroperoxides in biological systems by the ferric-xylenol orange method. *Anal Biochem*. 2003;315(1):29-35.
18. Sihimizu MHM, Danilovic A, Andrade L, Volpi RA, Libório AB, Sanches TRC, et al. N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;10(23):3067-73.
19. Peng ZY, Wang HZ, Srisawat N, Wen X, Rimmelé T, Bishop J, et al. Bactericidal antibiotics temporarily increase inflammation and worsen acute kidney injury in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(2):538-43.
20. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
21. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
22. Finfer S. Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis: resuscitation fluids and glucose control. *Virulence*. 2014;5(1):200-5.

-
23. Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol.* 2006;109(1):7-15.
24. Işeri S, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Alican I. Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *Toxicology.* 2007;230(2-3):256-64.
25. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):43-51.