

JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS

Modelo Experimental de Nutrição Parenteral em Ratos

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre
no Curso de Pós-Graduação em Clínica Ci-
rúrgica da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Carlos Riella

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio C. L. Campos

CURITIBA

1991

Dedico esta dissertação aos meus pais,
Fernando e Irene, exemplos vivos de
amor e dedicação aos filhos.

A minha esposa Silvana e à nossa pequere-
na Rafaela, com amor e carinho, em
agradecimento pelo apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar os meus sinceros agradecimentos ao professor Miguel Carlos Riella pela seriedade e competência com que coordena a disciplina de Nutrição e Metabolismo em Cirurgia do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, pelo estímulo e conhecimentos transmitidos ao longo do curso, fatores influenciadores na sua escolha como orientador desta dissertação. Meu reconhecimento pela dedicação, orientação e paciência para com este orientando.

Minha eterna gratidão ao meu mestre e coordenador deste curso de pós-graduação, professor Osvaldo Malafaia, responsável direto pela viabilidade de minha condição de aluno de pós-graduação através da concessão de bolsa de estudo pela CAPES. Agradeço a confiança que sempre depositou em minha pessoa e os conselhos valiosos de um homem de visão moderna dentro da pós-graduação brasileira.

Quero agradecer sinceramente ao meu colega e amigo professor Antonio Carlos Ligocki Campos, com quem participamos do sonho pioneiro da experimentação científica em suporte nutricional artificial neste ambiente. Sua experiência anterior, vontade inquebrantável e auxílio direto foram imprescindíveis para a confecção e implantação deste modelo de nutrição parenteral experimental.

Minha gratidão ao professor Sérgio Brenner, vice-coordenador deste curso de pós-graduação, com o qual estarei em eterno débito pelas oportunidades de aperfeiçoamento profissional e pela preciosa capacidade de escutar, sugerir e aconselhar com

sabedoria.

Meu eterno reconhecimento ao professor Zacarias Alves de Souza Filho pelo apoio recebido e pela influência decisiva que exerceu em minha formação acadêmica e no despertar do interesse científico e gosto pela cirurgia experimental durante os anos de monitoria na disciplina de Técnica Operatória - Bases da Cirurgia.

Quero expressar meus agradecimentos ao professor Júlio Cezar Uili Coelho, chefe da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, pelas oportunidades de aprendizado científico que tem proporcionado e pela compreensão e confiança depositadas em minha pessoa.

Agradeço a orientação e dedicação do laboratório de estatística da Universidade Federal do Paraná na pessoa do professor Ari Sabbag Júnior.

Minha apreciação sincera ao residente da disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo Dr. Eduardo Sell Schulz pelo imprescindível auxílio técnico no centro de pesquisas durante todas as fases do experimento.

Meu reconhecimento aos colegas Dr. Clementino Zeni Neto e Dr. Júlio César Wiederkehr pela colaboração na confecção das ilustrações desta dissertação.

Agradeço aos Laboratórios B.Braun, nas pessoas do Dr. Ronaldo Viana, diretor médico, Sr. Lourival Lunardon e enfermeira Maria de Fátima Girardi, representantes locais, pelo auxílio financeiro, fornecimento das soluções parenterais e das bombas infusoras.

Meu agradecimento ao setor de farmácia do Hospital de Clínicas pelo preparo e manipulação da solução de nutrição parenteral.

Agradecimentos à Refripar - Refrigeração Paraná - pela confecção das gaiolas metabólicas utilizadas.

Meu apreço e reconhecimento às bibliotecárias do Setor de Ciências da Saúde pela pronta disposição em orientar e esclarecer as novas normas para apresentação de dissertação de mestrado desta universidade.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Objetivo.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.1 Técnica Operatória.....	27
3.1.1 Grupo Controle.....	28
3.1.2 Grupo Parenteral.....	28
3.2 Gaiola Metabólica.....	32
3.4 Aparelhagem Infusora e Solução Nutriente.....	38
3.4 Coleta de Dados.....	38
3.5 Análise Estatística.....	41
4. RESULTADOS.....	43
4.1 Modelo Experimental.....	43
4.2 Ingesta Calórica e de água.....	45
4.3 Excreta.....	45
4.4 Peso Corporal.....	45
4.5 Peso dos Órgãos.....	50
4.6 Exames Laboratoriais.....	50
5. DISCUSSÃO.....	52
6. CONCLUSÕES.....	63
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
1. Fotografia da incisão cervical ventral aberta e veia jugular externa direita (seta) dissecada. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.....	30
2. Fotografia dos componentes do conjunto catéter-"swivel"- espiral e disco metálicos montados e prontos para esterilização.....	30
3. Fotografia da técnica de cateterização mostrando a passagem da extremidade distal do catéter da região cervical dorsal (*) para a região cervical ventral, com auxílio de agulha de punção de subclávia (seta) inserida no túnel subcutâneo. O asterisco sobre o campo operatório indica a posição do polo cranial do rato.....	31
4. Fotografia da técnica de cateterização mostrando o disco metálico já completamente fixado à região cervical dorsal do rato.....	31
5. Fotografia da técnica de cateterização mostrando a realização de incisão na veia jugular externa (*) do rato. A seta mostra a extremidade distal do catéter a ser introduzida na luz da veia. O asterisco sobre o campo operatório indica a posição do polo cranial do rato.....	33

6.	Fotografia da técnica de cateterização mostrando o catéter inserido (seta) na veia jugular, a qual foi ligada acima do local de inserção do catéter. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.....	33
7.	Fotografia do aspecto final da cateterização da veia jugular externa direita do rato. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.....	34
8.	Desenho esquemático de gaiola metabólica com as modificações implementadas para a infusão contínua de solução de nutrição parenteral em ratos.....	36
9.	Fotografia de gaiola metabólica adaptada para uso em nutrição parenteral experimental em ratos.....	36
10.	Fotografia em detalhe da aparelhagem de suporte do intermediário tipo "swivel".....	37
11.	Fotografia do conjunto de gaiola metabólica, bomba infusora e solução de nutrição parenteral em uso.....	39
12.	Histograma mostrando a média de ingesta calórica diária dos grupos controle e parenteral.....	46
13.	Histograma mostrando a média do volume diário de água ingerida pelos grupos controle e parenteral...	47
14.	Histograma mostrando a média do volume diário de urina nos grupos controle e parenteral.....	48
15.	Histograma mostrando a média do peso diário de fezes nos grupos controle e parenteral.....	49

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Composição da ração e da solução de nutrição parenteral.....	40
2. Peso corporal inicial e final nos grupos controle e parenteral.....	50
3. Peso dos órgãos nos grupos controle e parenteral.....	51
4. Exames laboratoriais nos grupos controle e parenteral.....	51

RESUMO

Com o objetivo de desenvolver, viabilizar e executar modelo experimental de nutrição parenteral, foram utilizados 18 ratos Wistar, machos, adultos, pesando de 300 a 460 gramas divididos em dois grupos. Todos os ratos foram pesados no início do estudo e acondicionados individualmente em gaiolas metabólicas, em ambiente de temperatura estável ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), com ciclo dia-noite de 12 horas, tendo água "ad libitum". Foi utilizada anestesia inalatória com éter em todos os procedimentos cirúrgicos. Os ratos foram divididos em grupo controle nutrido por ração e grupo parenteral nutrido exclusivamente por solução de nutrição parenteral. Excluiu-se um rato de cada grupo. No grupo controle por dificuldade técnica na coleta de sangue e no grupo parenteral por óbito 12 horas após implante do catéter. No grupo controle ($n=8$) a veia jugular externa direita foi dissecada e ligada, e no grupo parenteral ($n=8$) introduziu-se catéter de silicone na veia jugular externa direita, o qual foi duplamente fixado à veia, exteriorizado por túnel subcutâneo, na região cervical dorsal, protegido por espiral metálica fixada ao rato através de disco metálico, e conectado a dispositivo tipo "swivel-joint" que permitiu a livre movimentação dos animais. Essa peça foi fixada a suporte móvel no sentido vertical em haste própria, equilibrado por sistema de roldana e contrapeso, para permitir movimentação vertical e horizontal do rato. No grupo controle foi fornecida ração para ratos "ad libitum" com 3 Kcal/g. No grupo parenteral foi infundida solução de nutrição parenteral (AA 20%, Glicose 50%, lipídios 30%) fornecendo 1 Kcal/ml. A infusão de solução de nutrição parenteral foi contínua, realizada por bomba eletrônica do tipo peristáltica à velocidade de 3ml/h. Todos os dias anotaram-se dados de ingesta calórica e de água bem como de excreta (urina e fezes). Após 7 dias todos os ratos foram novamente pesados e após, anestesiados para realizar laparotomia e sacrificados por exsanguinação através de punção da veia cava caudal e coleta de sangue para exames laboratoriais (glicemia, albumina e hemograma). Retiraram-se o baço, fígado, coração, linfonodos mesentéricos e intestino delgado para pesagem. A veia cava cranial direita foi inspecionada sob visão direta para a presença de trombos, espessamento ou lesão vascular. A ingesta calórica média do grupo controle foi de $73,72 \pm 19,68$ Kcal/dia e a do grupo parenteral foi de $70,23 \pm 4,33$ Kcal/dia. Em duas ocasiões, em que a infusão foi interrompida houve falha na bateria da bomba quando da falta de energia elétrica. Não houve vazamento ao longo de qualquer das conexões da via de infusão. A ingesta calórica média foi semelhante nos dois grupos, porém variou significativamente conforme o dia do experimento. O grupo controle foi inferior ao grupo parenteral nos 2 primeiros dias do experimento, superando-o após o 3º dia. O volume médio diário de água ingerido pelo grupo controle foi superior ao do grupo parenteral, porém o volume médio diário de urina foi superior no grupo parenteral. A partir do 2º dia, o peso médio diário de excreção fecal foi maior no grupo controle, nutrido por via oral. Não houve variação importante do peso corporal inicial e final em cada grupo e entre os grupos. O peso do baço foi superior no

grupo parenteral em relação ao grupo controle, enquanto o peso do intestino delgado foi superior no grupo controle. Os pesos dos outros órgãos estudados não diferiram significativamente entre os grupos. A glicemia e albumina sérica não foram diferentes entre os grupos. O grupo parenteral apresentou valores de hemoglobina, hematócrito e hemácias inferiores ao grupo controle. As contagens de leucócitos e linfócitos no grupo parenteral foram significativamente superiores às do grupo controle. Os achados do estudo indicam que a técnica empregada é efetiva e segura em manter nutrição parenteral durante 7 dias em ratos com manutenção dos índices morfométricos exceto peso de baço e intestino delgado, manutenção da glicemia e albumina sérica. Entretanto, os ratos em nutrição parenteral apresentaram aumento significativo das contagens de leucócitos e linfócitos, bem como redução dos valores de hemoglobina, hematócrito e hemácias quando comparados com o grupo controle.

SUMMARY

To develop an experimental model of parenteral nutrition in rats, 18 male adult wistar rats weighting 300-460g were used. Body weight was determined prior to the beginning of the study. Rats were placed individually in metabolic cages in room temperature of 22 ± 2 C, light/dark cycle of 12 hours and had free access to water throughout the experiment. All surgical procedures were performed under ether anesthesia. Rats were divided into two groups, control rats (n=9) which received rat chow ad libitum and parenteral rats (n=9) which were fed parenterally. One rat was excluded in each group. In control rats due to technical problems in blood sampling during sacrifice and in the parenteral group for death of a rat 12 hours after catheter insertion. In control rats (n=8) the external jugular vein was dissected out and ligated, while in parenteral rats (n=8) silastic catheter was inserted in the external jugular vein, exteriorized at the nape of the neck, protected by a spring device and sutured to the rat using a metallic device. The catheter was connected to a swivel device to allow free mobilization of the rat. The swivel was fixed in a vertical system to allow vertical and horizontal mobilization of the rat. Control rats received rat chow ad libitum yielding 3 Kcal/g. Parenteral rats received parenteral nutrition consisting of aminoacids 20%, glucose 50% and lipids 30% yielding 1 kcal/ml. For the continuous infusion of parenteral solution an electronic peristaltic pump was used at a rate of 3 ml/h. Daily caloric and water intake and urine and feces output was determined for each rat. After 7 days, body weight was determined and a laparotomy performed. Rats were killed by exsanguination by puncture of the caudal vena cava, and blood was analysed for glucose and serum albumin levels and for hemogram. Then the liver, spleen, heart, mesenteric lymphnodes and small intestine were removed and weighted. The cranial vena cava was inspected for the presence of thrombus or macroscopic alterations of the venous wall. Mean daily food intake in control rats was $73,72 \pm 19,68$ Kcal/day, while in the parenteral group it was $70,23 \pm 4,33$ Kcal/day. In two instances the parenteral infusion was temporally interrupted due to battery failure during an episode of blackout. Mean daily caloric intake was similar in both groups, but varied significantly according to the day of the experiment. In the control rats it was lower than the parenteral group during the first two days of the experiment, but was higher thereafter. Mean water intake was higher in the control group throughout the experiment, urine excretion was higher in the parenteral group. Daily fecal excretion was higher in the control group from the second day of the experiment. No significant change in body weight occurred in any group. Spleen weight was higher in the parenteral group compared to control, while the weight of the small bowel was higher in the control rats. The weight of the remaining organs were similar in both groups. Hemoglobin, hematocrit and erythrocytes were lower in the parenteral group as compared to control. In contrast, leukocytes and lymphocytes

number were higher in the parenteral group. These results indicate that the technic employed is safe and effective in maintaining rats exclusively in parenteral nutrition for periods of at least 7 days with maintenance of blood glucose and serum albumin levels and some morphometric indices, except for the spleen and small bowel weight. However, rats receiving parenteral nutrition had increased number of leukocytes and lymphocytes and reduced hemoglobin, hematocrit and erythrocytes than controls.

1. INTRODUÇÃO

Ate relativamente pouco tempo atrás, médicos e outros profissionais da saúde experimentavam grande frustração no tratamento de pacientes gravemente enfermos, grandes politraumatizados, ou aqueles que, pela natureza de sua operação ou de sua doença, tornavam-se incapazes de, mesmo que temporariamente, ingerir, digerir ou absorver determinada quantidade de nutrientes.

Com o advento da nutrição parenteral no final da década de 60 (27), um novo horizonte surgiu no tratamento de tais pacientes, possibilitando por longos períodos, crescimento, desenvolvimento e balanço nitrogenado positivo tanto em animais de experimentação quanto em seres humanos, adultos e crianças.

A necessidade de se aprimorar o método estimulou o desenvolvimento de modelos experimentais por inúmeros pesquisadores em vários laboratórios do mundo, criando, desenvolvendo, retificando e aprimorando cada vez mais, técnicas e modelos experimentais capazes de se adequarem às necessidades cada vez maiores de responder a um crescente número de questões, que por sua vez se tornavam cada vez mais difíceis e complexas.

Foi necessário incorporar-se as pesquisas desenvolvidas sobre o metabolismo de várias substâncias nutritivas (83,21), de soluções sintéticas para uso parenteral, especialmente de soluções de aminoácidos (15) e emulsões lipídicas (4), até o desenvolvimento de técnica de acesso venoso central (81).

O desenvolvimento de modelo experimental de nutrição parenteral deve considerar vários aspectos.

Inicialmente, a escolha do animal. Apesar de alguns estudos terem utilizado animais tais como cães (42,45,46,52,82,86,97,105), camundongos (63,71), cobaias (89), coelhos (30,47), gatos (42), macacos (5,63) e esquilos (76,77), a grande maioria dos trabalhos na literatura utilizou o rato como modelo de nutrição parenteral experimental, quer seja para testar dispositivo de fixação do catéter ao animal (01,08,10,20,22,31,32,34,35,44,54,66,69,92,99,104,109), desenvolver ou adaptar modelo de gaiola metabólica (44) ou intermediário de livre rotação para a linha infusora (109), quer para testar aparelhagem para infusão endovenosa contínua (34) ou técnicas de proteção do catéter instalado (22,31,32,54) ou finalmente para avaliar as técnicas de cateterização dos vasos sanguíneos do pescoço, abdome ou da cauda (10,20,22,52,63,66,99).

São muitas as razões da preferência do rato como animal de experimentação em estudos de natureza nutricional. Possui um baixo custo de manutenção em laboratório; necessita de pouco espaço físico para acomodação; apresenta grande resistência à infecção; reproduz-se com muita facilidade em condições de laboratório e possui ciclo de vida curto, possibilitando o aparecimento em pouco tempo, de estados fisiopatológicos. Além disso, é o animal sobre o qual mais se dispõe de dados sobre experimentos nutricionais realizados (92).

O pequeno porte do rato transforma qualquer procedimento cirúrgico em ato técnico delicado, que requer habilidade e treinamento prévios adequados para sua confecção.

Entretanto, trata-se de animal extremamente móvel e que não deve ser restringido sob pena de adoecer e desenvolver úlceras no trato gastrointestinal (35,38). É sabido que a própria restrição influencia sobremaneira os resultados obtidos (06,08,75). A necessidade de manter o ato de roer e o estímulo da fome acarretariam na destruição da matéria plástica de que é feito o catéter instalado, o que demandou o desenvolvimento de proteção para o segmento de catéter que se exterioriza na pele do animal e transita dentro de sua gaiola metabólica. Sua grande atividade e mobilidade seriam totalmente incompatíveis com a permanência a longo prazo de catéter instalado em veia central sem que sobreviessem problemas mecânicos. O desenvolvimento tecnológico proporcionou a criação de dispositivos que, ao mesmo tempo que mantêm a patência da via sem extravasamento, não permitindo que os movimentos do animal dentro da gaiola se transmitam para o eixo do catéter, garantem inalterada a mobilidade característica do rato. Tais dispositivos recebem o nome na literatura de língua inglesa de "swivel-joint" (01,10,34,46,52,97) sem uma tradução fidedigna para a língua portuguesa. Este tipo especial de conexão instalada entre segmentos do catéter, fixado a sistema de contrapeso, polia(s) e roldana(s) de comprimento adequado, permite não só os movimentos rotatórios do animal sem torção do catéter, como também possibilita o seu deslocamento horizontal e vertical dentro de todo o espaço físico da gaiola metabólica. A possibilidade hoje em dia de se infundir solução parenteral ou qualquer outro líquido, via venosa ou arterial, a longo prazo e de maneira contínua, se deve em grande parte à presença desse tipo de

dispositivo.

Vários outros aspectos merecem consideração no desenvolvimento de modelo experimental de nutrição parenteral. A qualidade do material do catéter é muito importante, pois pode influenciar diretamente o tempo de permanência e patência da via.

Nos últimos anos ocorreu mudança na literatura com relação ao material empregado nos catéteres, passando do polietileno para o silicone devido às complicações descritas na literatura com o uso do primeiro (35,103).

A necessidade, em estudos experimentais nutricionais e metabólicos, da monitorização precisa da ingesta e excreta, torna necessário o uso de gaiolas metabólicas onde se acondiciona um único animal para estudo por vez e pode-se quantificar vários parâmetros, tais como ingesta de água e ração, excreção de fezes e urina. Entretanto, a dificuldade adicional da presença de um catéter inserido em veia central, que permanecerá em uso até o final do experimento, leva ao desenvolvimento das modificações mais variadas possíveis para adequar a gaiola metabólica ao uso em nutrição parenteral experimental ou infusão endovenosa contínua de líquidos (10,20,31,32,34,35,44,66,92,104).

Outro requisito imprescindível para adequada infusão endovenosa, tanto de solução parenteral como de qualquer outro líquido em animais de experimentação, é a presença de bomba infusora confiável. Esta aparelhagem tem sofrido sensíveis modificações ao longo de décadas, sempre no intuito de se alcançar avanços tecnológicos que permitam a maior precisão possível de infusão a velocidades muito reduzidas, injeção contínua sem interrupção, contribuindo para o aumento de

permanência e uso do catéter instalado. Foram propostos na literatura vários engenhos com essa finalidade até atingir-se hoje as últimas gerações de bombas infusoras (34,35,46,63,66,82,92,97,99,104,105,108). Mesmo relatos que descrevem infusão contínua e prolongada dentro da veia porta de cães sem o auxílio de bomba infusora estão descritos na literatura (45).

Finalmente, a solução parenteral a ser infundida, com todas as variações possíveis e imagináveis, quer sob o ponto de vista de quantidade calórica global, quantidade percentual dos três elementos nutritivos básicos (glicose, aminoácidos e lipídios), relação nitrogênio-caloria, presença ou não, e em concentrações também variadas, de tipos específicos de aminoácidos, lipídios, eletrólitos, oligoelementos e vitaminas, transforma-se numa etapa muito difícil e cuidadosa do experimento em nutrição. Ao longo de décadas as soluções nutritivas para infusão endovenosa foram sofrendo grandes transformações, passando de meras associações de hidrolisados protéicos e glicose para as atuais soluções bem balanceadas e completas (14). Soluções de aminoácidos começaram a ser produzidas para estados fisiopatológicos específicos (insuficiência renal, insuficiência hepática). Introduziram-se lipídios tanto como fonte energética parcial como para o suprimento de ácidos graxos essenciais.

Atualmente, a nível de nutrição experimental, a solução parenteral deixou de ser apenas fonte de energia, eletrólitos, oligoelementos e nitrogênio para se transformar ela mesma no parâmetro principal em estudo da maioria dos trabalhos

científicos publicados nesta área (07,15,17,26,39,40,48,53,55,56, 60,67,87,89,91,94).

Pelas razões explanadas acima torna-se fácil entender porque a pesquisa experimental nesta área específica tem grandes dificuldades de ser implantada nos mais variados ambientes de pesquisa, especialmente em nosso país onde as dificuldades econômicas e técnicas limitam a número muito reduzido os centros de pesquisa capazes de utilizar modelo experimental de nutrição parenteral.

1.1 Objetivo

O curso de pós-graduação em clínica cirúrgica - níveis mestrado e doutorado - da Universidade Federal do Paraná mantém linha de pesquisa de nutrição em cirurgia.

O nosso objetivo primordial na execução deste estudo foi desenvolver, viabilizar e executar modelo experimental de nutrição parenteral em ratos. Um grupo de ratos foi submetido a nutrição parenteral exclusiva por 7 dias e alguns dados morfométricos, bioquímicos e hematológicos foram comparados a um grupo controle que ingeriu ração para ratos por via oral.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A evolução histórica da nutrição parenteral está associada à evolução científica e tecnológica em determinados campos da ciência médica. Para que tal método tão inusitado de administrar nutrientes por via endovenosa se viabilizasse, muitas das grandes descobertas da medicina obrigatoriamente tiveram que contribuir, de maneira direta ou indireta.

Desta maneira, muitos avanços técnicos não relacionados com a intenção de promover suporte nutricional artificial endovenoso, foram de alguma maneira utilizados, modificados ou aprimorados com tal finalidade.

Passaremos a descrever, em ordem cronológica, as contribuições científicas de maior relevância registradas na literatura com vistas a evolução de todos os componentes do aparato necessário a um modelo de nutrição parenteral em ratos.

Na segunda década deste século WOODYATT (1920, p. 315) propôs modelo de bomba infusora volumétrica baseada em duas seringas acopladas a válvulas bidirecionais, capaz de manter a infusão endovenosa de líquidos de maneira contínua, com precisão e possibilidade de alteração de velocidade de infusão caso desejado. No entanto, era necessário restringir o animal durante o período que durasse a infusão.

JACOBS (1931, p. 901), já preocupado em manter a liberdade de movimentos do animal de experimentação durante a infusão contínua e prolongada, construiu aparelhagem completa para administrar fluidos em cães durante vários dias à velocidade constante, que

compreendia bomba infusora, dispositivo tipo "swivel-joint" e cânula. Ele chamou a atenção para a importância da peça "swivel-joint" em experimentos prolongados e na preservação da liberdade do cão. O vaso cateterizado era a veia jugular na região cervical e o catéter saía pelo ângulo superior da incisão cirúrgica. Nestas condições, pôde manter a infusão durante 1 a 3 semanas. O autor relatou a presença de trombos ao redor da cânula mas que não causaram problemas mecânicos.

No final da década de 40 C. Martin RHODE et al. (1949, p. 409-414) introduziram modificações nos sistemas de infusão existentes, desta feita para administração de soluções nutritivas em estudos metabólicos em cães. Eles relataram o uso satisfatório da aparelhagem proposta por STENGEL e VARS (97) quando as soluções a serem infundidas eram isotônicas em relação ao plasma. Porém, com o uso de soluções hipertônicas de glicose (50%) e de misturas de glicose-proteínas, problemas técnicos e mecânicos sobrevieram. Vazamentos na peça intermediária tipo "swivel-joint" e grande volume de líquido inerte no interior do sistema de infusão (30 ml) ofereciam riscos adicionais de contaminação e reações pirogênicas nos cães. A adaptação de bomba tipo DeBakey (tipo peristáltica) permitiu infusão entre 3,5 até 90 ml por hora por períodos de 4 a 20 semanas. O catéter, de cloreto de polivinil ou de polietileno, era colocado na veia cava através da veia jugular externa. Houve aumento de volume da região cervical ventral associado a febre em 4 cães com presença de derrame pleural e estenose da veia cava em dois deles, num dos quais havia tromboflebite local.

LITTLE et al. (1962, p. 236-238), com o objetivo de determinar a vida média de linfócitos através de infusão contínua de timidina marcada, descreveram método de acesso à veia cava caudal de ratos Sprague-Dawley através da inserção percutânea de cânula de polietileno na veia da cauda do animal. A infusão era feita a pequena velocidade (1 ml por 24 horas) através de bomba infusora e o catéter era protegido no seu trajeto até a bomba por tubo plástico rígido. Observaram dificuldades em restabelecer a infusão quando esta se interrompeu por várias horas devido a torção na cânula ou falha na bomba.

Com a finalidade de estudar a cinética celular, Christopher EVE e Stephen H. ROBINSON (1963, p. 169,171-172) desenvolveram sistema de infusão contínua capaz de permanecer funcionando por 6 meses ou mais. O sistema compreendia bomba infusora elétrica, intermediário tipo "swivel", catéter de polietileno com tubos plásticos rígidos de proteção do seu trajeto externo ao animal e foi concebido para animais de pequeno porte. Os autores chamaram a atenção para a imperiosa necessidade de completa liberdade de movimentos que deve ser assegurada tanto para ratos quanto para camundongos durante todo o experimento, mesmo quando se esteja infundindo soluções. Nesse trabalho a circulação venosa era atingida através de punção percutânea da veia da cauda do animal.

R. G. DALTON et al. (1969, p. 813-815), na tentativa de reduzir dificuldades técnicas e custos propuseram técnica simplificada de infusão intravenosa em ratos que não utilizava dispositivos do tipo "swivel-joint", e o catéter era conectado diretamente à bomba infusora. Para proteger o catéter, os autores utilizaram espiral de fio metálico que permitia ao animal 3 a 4

rotações em qualquer direção sem torção importante da via. Porém esta estrutura metálica se conectava a um tipo de colete (arreios), confeccionado com tubos de polietileno flexível e fita adesiva, que era fixado ao corpo do animal. A veia cateterizada era a jugular, através de incisão cervical ventral sob anestesia inalatória com éter. Após a cateterização, a sonda de polietileno era passada para a área escapular através de túnel subcutâneo confeccionado com agulha, e daí até à espiral, sendo protegida neste trajeto por um dos segmentos de fita adesiva dos arreios do animal. Com esta técnica os autores puderam utilizar grande número de ratos mantidos com a infusão por períodos de 2 a 3 semanas. Relataram ser vantajosa a cateterização da veia jugular por permanecer disponível para coletas sanguíneas a veia caudal do animal que não era utilizada para infusão. Também foram relatadas pelos autores lesões de pele (escoriações e ulcerações) provocadas pelos arreios.

C. J. EDMONDS e B. D. THOMPSON (1970, p. 41) chamaram a atenção para o fato de que é impraticável utilizar-se em ratos dispositivos tipo jaqueta (arreios), como os que se utilizam em cães para manter o catéter. Apesar de empregadas em ratos, técnicas restritivas em geral estão associadas, nesses animais, a comprometimento do estado geral, redução de ingestão oral com consequente perda de peso. O método descrito pelos autores difere dos anteriores pela presença de tubo leve de cobre que envolve os primeiros 10 centímetros do catéter após sua saída na região cervical dorsal do animal. A gaiola metabólica e o tubo, mantidos em contato por ligação elétrica aos polos de um

condensador, faziam com que o animal recebesse leve choque elétrico caso tentasse morder o catéter. Os autores relataram infusão de líquidos por várias semanas com o sistema acima descrito sem alterações da condição do animal.

Ernst-Martin LEMMEL e Robert A. GOOD (1971, p. 1011-1014) aplicaram no camundongo o modelo de acesso venoso à jugular com o catéter de polietileno diretamente conectado à bomba infusora, protegido acima da cabeça do animal por espiral metálica que permitia certa mobilidade. Para melhor fixar o catéter ao camundongo idealizaram dispositivo tipo jaqueta de fita adesiva que, segundo os autores, não restringia o animal. Utilizaram tal técnica de infusão em cerca de 200 animais com sucesso acima de 95%, em períodos de até 35 dias de infusão contínua.

Ezra STEIGER et al. (1972, p. 330-332) idealizaram modelo de grande valor potencial para estudo de problemas relacionados à nutrição cirúrgica e metabolismo. Os autores chamaram a atenção para as vantagens do rato como animal de experimentação e descreveram a técnica de cateterização da veia jugular em ratos anestesiados com éter utilizando catéter de silicone exteriorizado por contraíncisão na região cervical dorsal, fixado a dispositivo metálico aplicado no animal e conectado à espiral metálica, por dentro da qual transitava o catéter até atingir o "swivel" de onde partia um tubo plástico para a bomba infusora do tipo Holter (MR), peristáltica.

Com esta técnica os autores eram capazes de manter simultaneamente 10 ratos em infusão, ocupando espaço físico de aproximadamente 4 metros quadrados com expectativa de 2 semanas de estudo metabólico em animais com excelentes condições de saúde

ao final deste tempo.

Em estudos experimentais sobre tumores, Charles E. COX e Robert M. BEAZLEY (1975, p. 607-609) tiveram a necessidade de canular por tempo prolongado a veia cava de ratos. Como não obtivessem o sucesso esperado com nenhuma das técnicas descritas na literatura até então, resolveram introduzir modificações adequadas às suas necessidades. Durante a cateterização da veia com catéter de polietileno, os autores enfatizaram a importância de mantê-lo permanentemente irrigado com solução salina e de estender a pata dianteira do mesmo lado como facilidade adicional para a introdução do catéter. Após a fixação do catéter ao plano muscular local, ele era passado para a região cervical dorsal com auxílio de agulha e túnel subcutâneo. O catéter entrava então por dentro de espiral de fio metálico, na extremidade proximal da qual existia um disco metálico com furos em sua periferia. Este disco metálico era suturado à pele e músculos da região cervical dorsal, e este era a única peça fixada ao corpo do animal para manter o catéter em lugar adequado. Esse aspecto contrasta bastante com os dispositivos até então desenvolvidos que, com maior ou menor intensidade, tolhiam a liberdade dos animais. Os autores ainda inovaram por substituírem o dispositivo tipo "swivel" por bola plástica de plexiglass (MR) com orifício por onde passava a espiral metálica e o catéter no seu interior.

Flora H. GRANTHAM et al. (1975, p. 203-205) construíram modelo de gaiola metabólica que facilitava a manipulação de ratos portadores de cânulas arteriais ou venosas inseridas para

infusão de medicamentos ou compostos radioativos. Esses autores enfatizaram a necessidade da gaiola para roedores ter a forma quadrada ou possuir ângulos retos e não ser redonda como as ilustrações de muitos trabalhos na literatura, pelo fato deste tipo de animal eleger um canto como área de dormir, evitando a excessiva agitação e torção do catéter aparentemente estimuladas pela gaiola redonda.

Ronald H. BIRKHAHN et al. (1976, p. 185-190), preocupados com a influência que pudesse haver dos dispositivos de fixação do catéter (arreios, jaquetas, coletes, etc) sobre o rato, animal mais utilizado em experimentos de nutrição endovenosa, e consequente repercussão sobre os resultados de tais experimentos que, poderiam refletir o estado de estresse do animal e não o efeito do regime de nutrição endovenosa, conduziram um experimento científico muito cuidadoso e da mais alta relevância para todos os pesquisadores em nutrição experimental. Analisando ratos submetidos a nutrição parenteral total ou ingesta oral, usando ou não os arreios descritos por STEIGER (92), os autores foram capazes de detectar efeitos da anestesia sobre a ingesta oral e taxa de glicemia nas primeiras 24 horas, e efeitos sobre a curva ponderal dos animais ao longo de 10 dias de experimento, quer no grupo parenteral quer no grupo via oral. Os autores sugerem que os ratos dotados de tais dispositivos dispõem energia considerável nas tentativas de se livrarem do aparato. Aconselham postergar o início do experimento até que o animal não apresente mais alterações metabólicas devidas à anestesia. Por último, sugerem o desenvolvimento de um método de fixação do catéter menos estressante para o animal que os dispositivos

empregados.

Michael E. BURT et al. (1980, p. H599-H602) desenvolveram método de acesso venoso e arterial por tempo prolongado em ratos sem qualquer restrição física. A fixação do catéter ao corpo do animal se fez através de pequeno disco metálico com perfurações fixado na extremidade da espiral metálica de proteção ao catéter. Neste modelo o ganho de peso dos animais alimentados via oral com ou sem implante de catéteres foi semelhante demonstrando que o dispositivo de fixação assim aplicado não influencia a perda ponderal quando os animais são alimentados por via oral.

Em nosso país, algumas contribuições têm sido relatadas com a finalidade de adaptar os modelos existentes às condições locais.

Sergio FARIAS et al. (1978, p. 144-145) na tentativa de adequar um modelo de infusão endovenosa prolongada em ratos parcialmente restringidos, desenvolveram um tipo de sela que é fixada ao animal de onde sai o catéter, e que se continua por dentro da espiral metálica fixada na parte superior do dispositivo. Ainda para simplificar o sistema, não utilizaram juntas especiais do tipo "swivel" na linha de infusão. Foram capazes de manter infusão de soluções nutritivas nestas condições por períodos de até 2 semanas.

Recentemente, Nagamassa YAMAGUCHI et al. (1989, p. 122-123) desenvolveram, a partir de peças de fácil obtenção em meio hospitalar, um modelo de junta tipo "swivel-joint" para substituir o dispositivo original e com isso permitir maior grau de mobilidade para ratos em nutrição parenteral experimental. Os autores têm utilizado este dispositivo nos animais infundidos com soluções nutritivas com sucesso por períodos variáveis.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Dezoito ratos wistar machos adultos (300-460g, $M=366.51 \pm 38.30g$) fornecidos pelo biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) foram acondicionados em gaiolas coletivas plásticas, tendo água e ração sólida em "pellets" para ratos (NUVILAB-CR1, Nuvital- Curitiba, Paraná, Brasil) "ad libitum". Os ratos permaneceram alojados durante duas semanas em condições de temperatura estável (22 ± 2 °C), ciclo dia-noite de 12 horas (8:00-20:00 horas) controlado eletronicamente (CRONOMAT-Mallory do Brasil Ltda, São Paulo, São Paulo, Brasil). Todos os ratos foram pesados no primeiro e no último dia do experimento.

3.1 TÉCNICA OPERATÓRIA

Todos os ratos foram operados e mantidos nas dependências do centro de pesquisas do Curso de Pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

Sob o efeito de anestesia inalatória com éter, realizou-se tricotomia da região cervical ventral direita (desde mandíbula até clavícula) e cervical média dorsal. Anti-sepsia das áreas tricotomizadas e da pata e perna dianteiras direitas com solução de polivinil-pirrolidona-iodo (POVIDINE - Johnson e Johnson Divisão Hosp. - Rio de Janeiro, RJ, Brasil). O rato foi fixado em plataforma estéril em decúbito dorsal com os membros dianteiros estendidos lateralmente. Colocaram-se campos de aplicação indiretos estéreis. Com material cirúrgico e luvas esterilizados praticou-se uma incisão cervical oblíqua lateral à direita da linha média de aproximadamente 15 mm. A veia jugular externa direita foi identificada, dissecada e isolada apenas em sua face

anterior em extensão de 10 mm, até imediatamente acima da clavícula (Figura-1). Confeccionou-se, com pinça hemostática delicada, túnel subcutâneo cervical lateral direito em direção à região cervical dorsal. Introduziu-se por este túnel uma agulha de punção de subclávia (I-CATH - Biotecno Prod. Plást. e Méd. Ltda, São Paulo, SP, Brasil). Com liberação da pata dianteira direita e leve rotação do animal para esquerda, perfurou-se o centro da região cervical dorsal preparada previamente para a passagem do catéter.

3.1.1 GRUPO CONTROLE (C)

Nos animais do grupo controle (C = 9 ratos) retirou-se a agulha sem introdução de catéter, a veia jugular foi ligada com fio de algodão 4-0 (POLYCOT - Ethicon - Johnson e Johnson Prod. Prof. Ltda, S. J. dos Campos, SP, Brasil) e a incisão cervical ventral foi ocluída com sutura contínua de fio de polipropileno 3-0 (PROLENE - Ethicon). A seguir os ratos foram acondicionados em gaiolas metabólicas tendo água e ração moída para ratos (NUVILAB-CR1 - Nuvital, Curitiba, Paraná, Brasil) "ad libitum".

3.1.2 GRUPO PARENTERAL (P)

O conjunto de catéter, "swivel-joint", espiral de fio metálico e disco foi previamente preparado, acondicionado e esterilizado em óxido de etileno.

O catéter de silicone (SILASTIC - Medical-Grade Tubing - Dow Corning Corp. Medical Products, Midland, Michigan, USA) de diâmetro interno de 0,6 mm e externo de 1,19 mm, foi passado, através do orifício central do disco para dentro da espiral metálica (Instech Laboratories, Inc. - Plymouth Meeting,

Pennsylvania, USA) e conectado ao "swivel-joint" (Instech Laboratories, Inc. - Plymouth Meeting, Pennsylvania, USA). Outro segmento de catéter foi instalado na extremidade proximal do "swivel-joint" para conectar-se ao equipo da bomba infusora. (Figura-2).

Foi conectada na porção proximal do catéter uma seringa plástica descartável com solução salina isotônica que foi injetada no catéter para se detectar, antes do implante, eventuais vazamentos por danos ao catéter ocorridos no processo de embalagem e esterilização.

A extremidade distal do catéter exteriorizada pelo orifício central do disco metálico foi introduzida na agulha de punção de subclávia e a sua tração permitiu a passagem deste segmento de catéter, através do túnel subcutâneo, para dentro da ferida cervical ventral (Figura-3). Com o animal nesta posição, fixou-se o disco metálico à pele, tecido celular subcutâneo e musculatura subjacente através de 4 pontos em "U" com fio de polipropileno 3-0 (PROLENE - Ethicon) (Figura-4). A cada passada e fixação de cada um destes 4 pontos testou-se a permeabilidade do catéter injetando-se e aspirando-se solução salina e observando-se o seu livre fluxo no segmento distal.

Em seguida, fixando-se novamente a pata dianteira estendida como no início do procedimento, a ferida cervical ventral foi novamente exposta. Com delicada tração sobre a veia jugular no sentido cranial, uma pequena incisão na parede anterior da veia foi realizada, a cerca de 5 mm acima da clavícula, de tamanho apenas o suficiente para se introduzir a ponta do catéter, evitando assim, o extravasamento de sangue. (Figura-5) O catéter

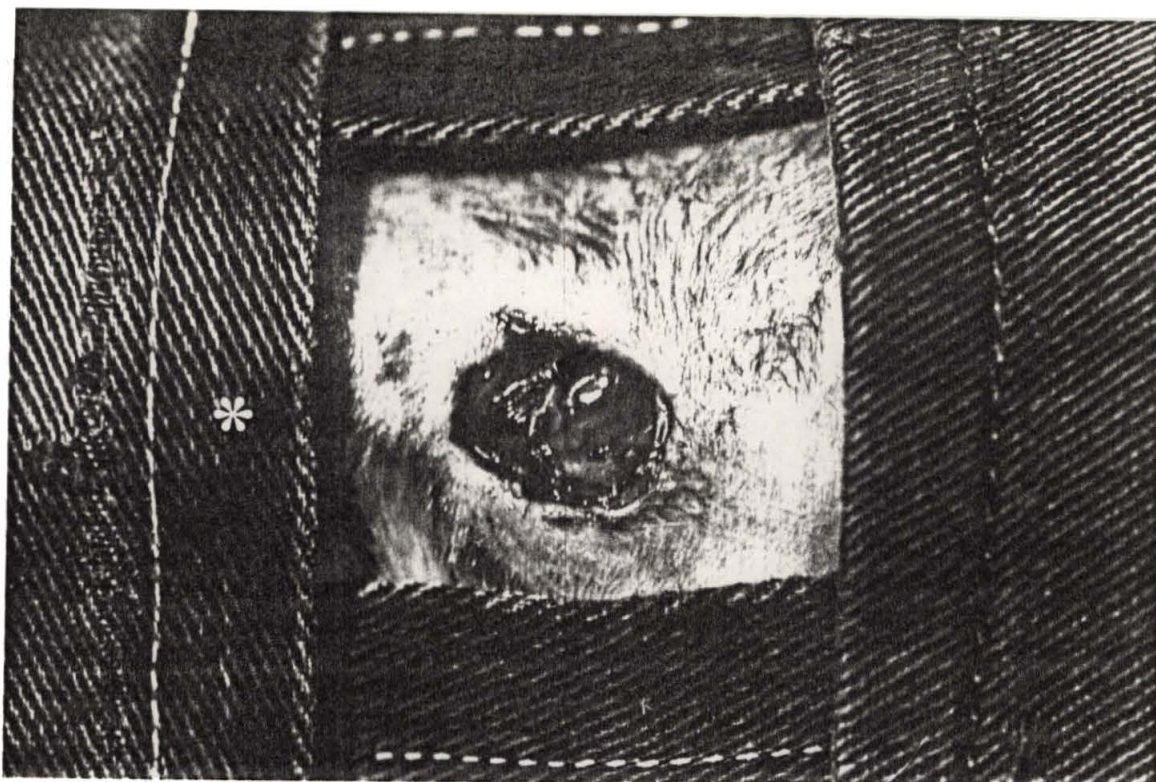


Figura 1. Fotografia da incisão cervical ventral e veia jugular externa (seta) dissecada. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.

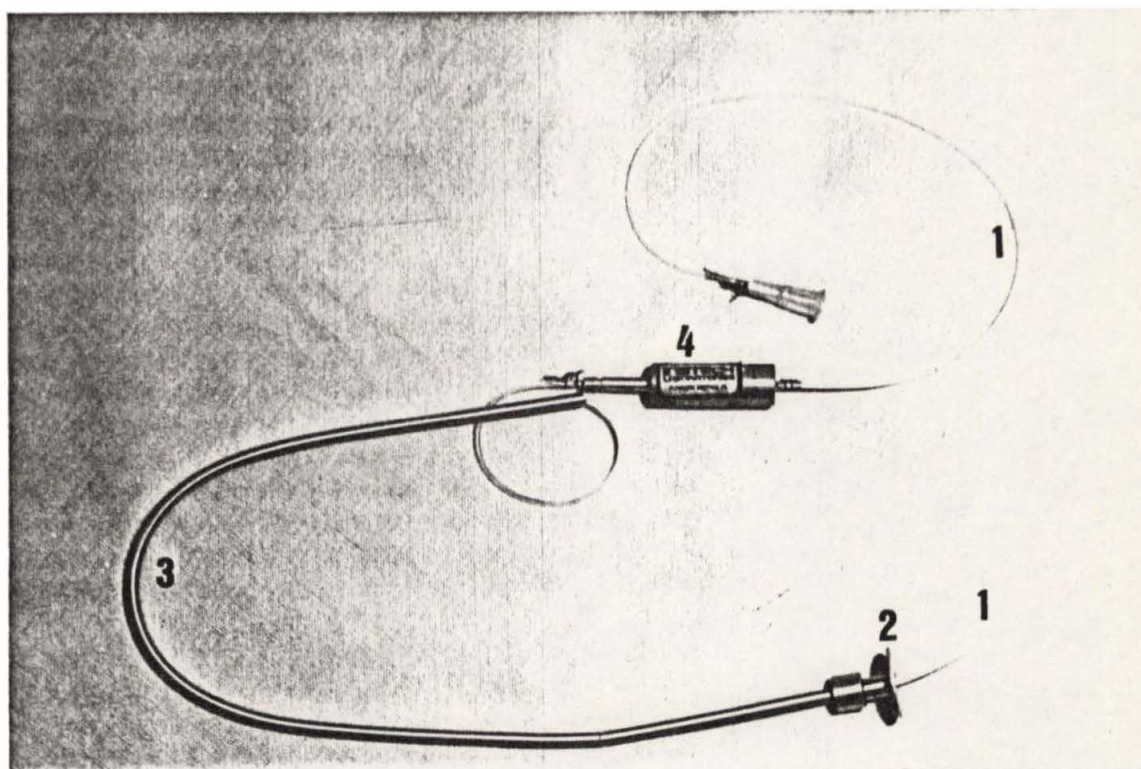


Figura 2. Fotografia dos componentes do conjunto catéter-'swivel'-espiral e disco metálicos montados e prontos para esterilização. (1-segmentos do catéter; 2-disco metálico; 3-espiral metálica; 4-'swivel-joint')

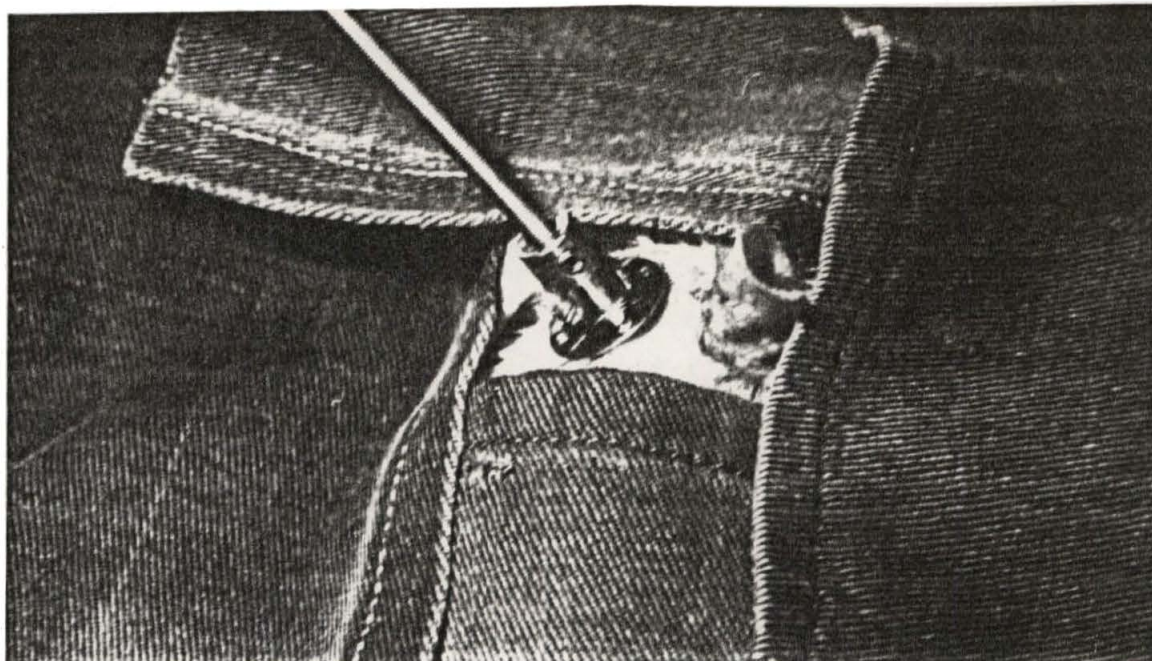


Figura 3. Fotografia da técnica de cateterização mostrando a passagem da extremidade distal do catéter da região cervical dorsal (*) para a região cervical ventral, com auxílio de agulha de punção de subclávia (seta) inserida no túnel subcutâneo. O asterisco sobre o campo operatório indica a posição do polo cranial do rato.

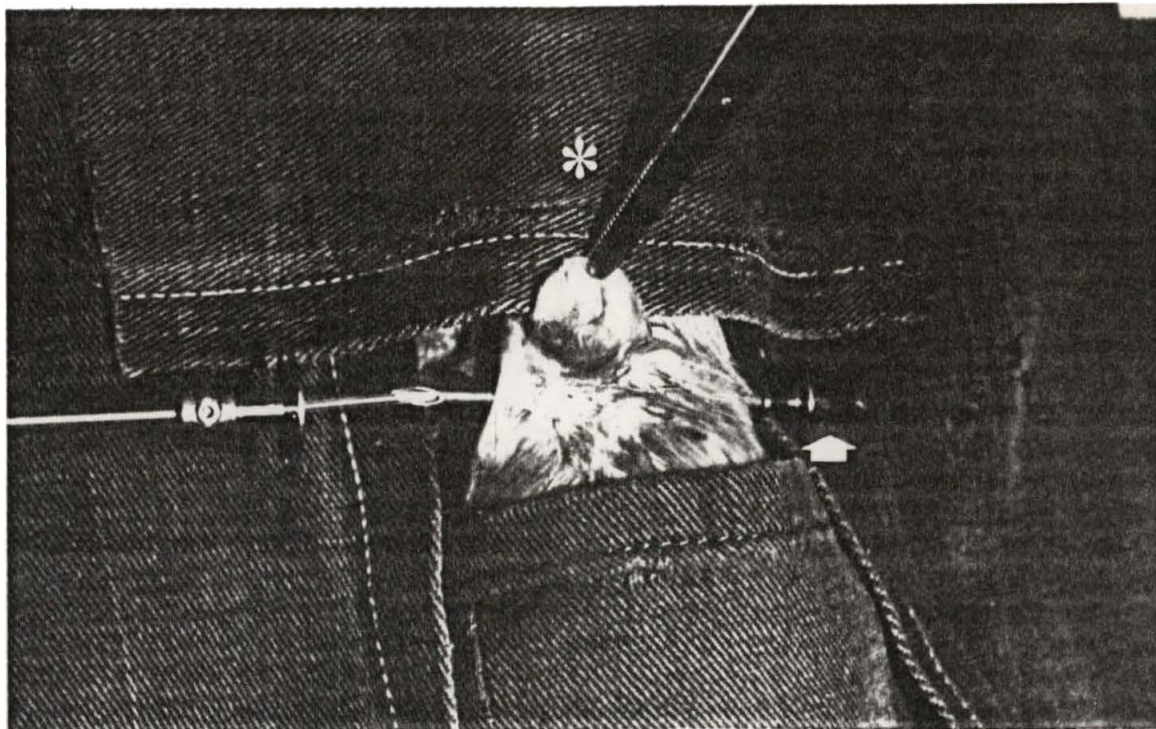


Figura 4. Fotografia da técnica de cateterização mostrando o disco metálico já completamente fixado à região cervical dorsal do rato.

progrediu por cerca de 15 mm dentro da veia para ficar posicionado na veia cava cranial direita, perto de sua junção ao átrio. Realizou-se ligadura proximal da veia jugular para evitar extravasamento de sangue vindo da região cranial.

Confirmada a posição adequada do catéter através de fácil aspiração de sangue, envolveu-se conjuntamente a veia e o catéter no seu interior com fio de algodão 4-0. Os ramos do mesmo fio, após os nós atados, envolvem desta vez apenas o catéter (segmento imediatamente externo à veia) e são atados novamente, constituindo um segundo ponto de fixação entre catéter e veia, com o objetivo de evitar deslocamentos daquele por manobras posteriores ou mesmo pela mobilidade cervical do animal após a operação (Figura 6 e 7).

Durante todo o procedimento de dupla fixação do catéter, o mesmo foi aspirado e irrigado após cada nó atado, para certificar-se de que nenhum dos nós obstruiu a luz do catéter. A ferida cirúrgica foi ocluída com sutura contínua em plano único com fio de polipropileno 3-0 (PROLENE - Ethicon). Retirou-se o excesso de anti-séptico dos pêlos dos animais, que foram então acondicionados em gaiolas metabólicas modificadas para possibilitar a infusão endovenosa contínua prolongada de solução de nutrição parenteral, tendo água "ad libitum" porém sem alimentação via oral. O procedimento demorava aproximadamente 30 minutos.

3.2 GAIOLA METABOLICA

Utilizou-se gaiola metabólica de metal desenhada e construída anteriormente (REFRIPAR - Refrigeração Paraná, Curitiba, Paraná,

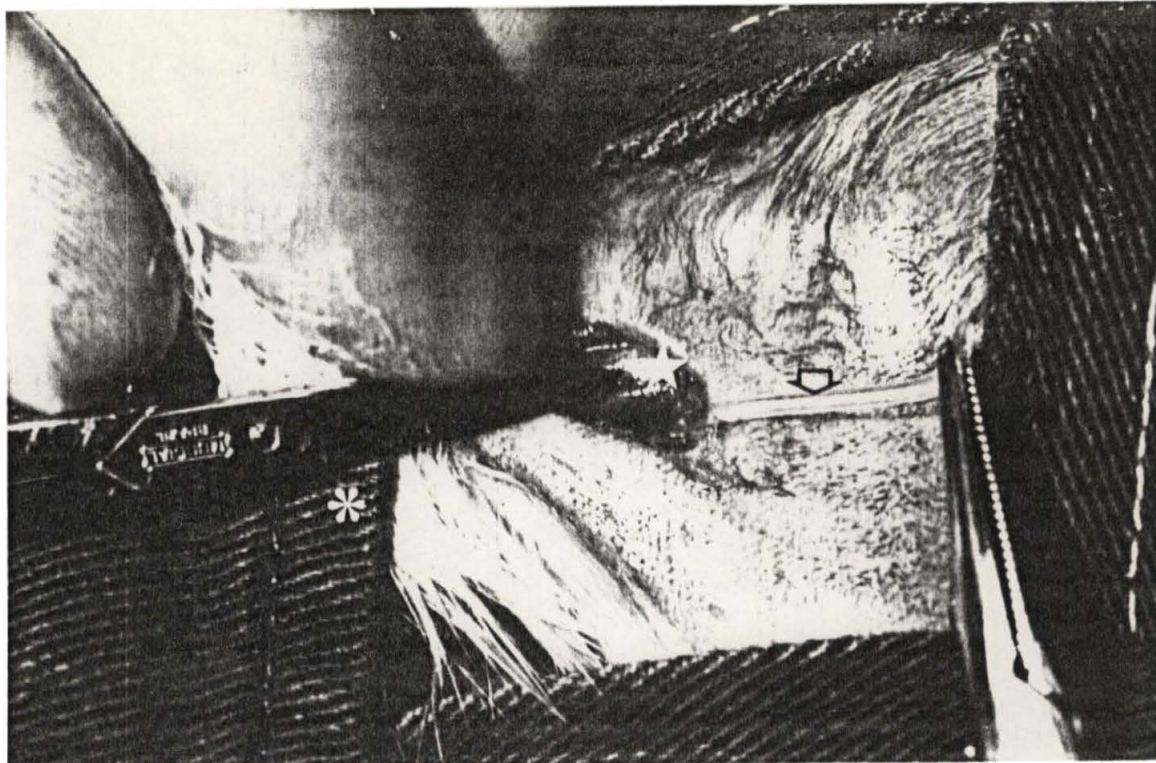


Figura 5. Fotografia da técnica de cateterização mostrando a realização de incisão na veia jugular externa (*) do rato. A seta mostra a extremidade distal do catéter a ser introduzida na luz da veia. O asterisco sobre o campo operatório indica a posição do polo cranial do rato.

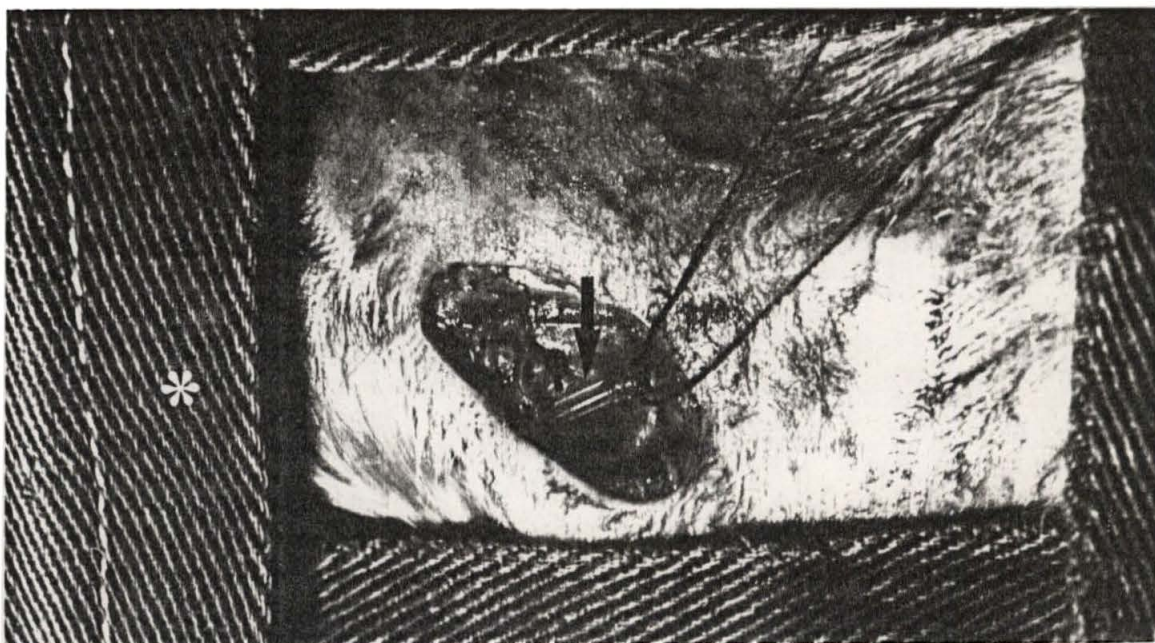


Figura 6. Fotografia da técnica de cateterização mostrando o catéter inserido (seta) na veia jugular, a qual foi ligada acima do local de inserção do catéter. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.

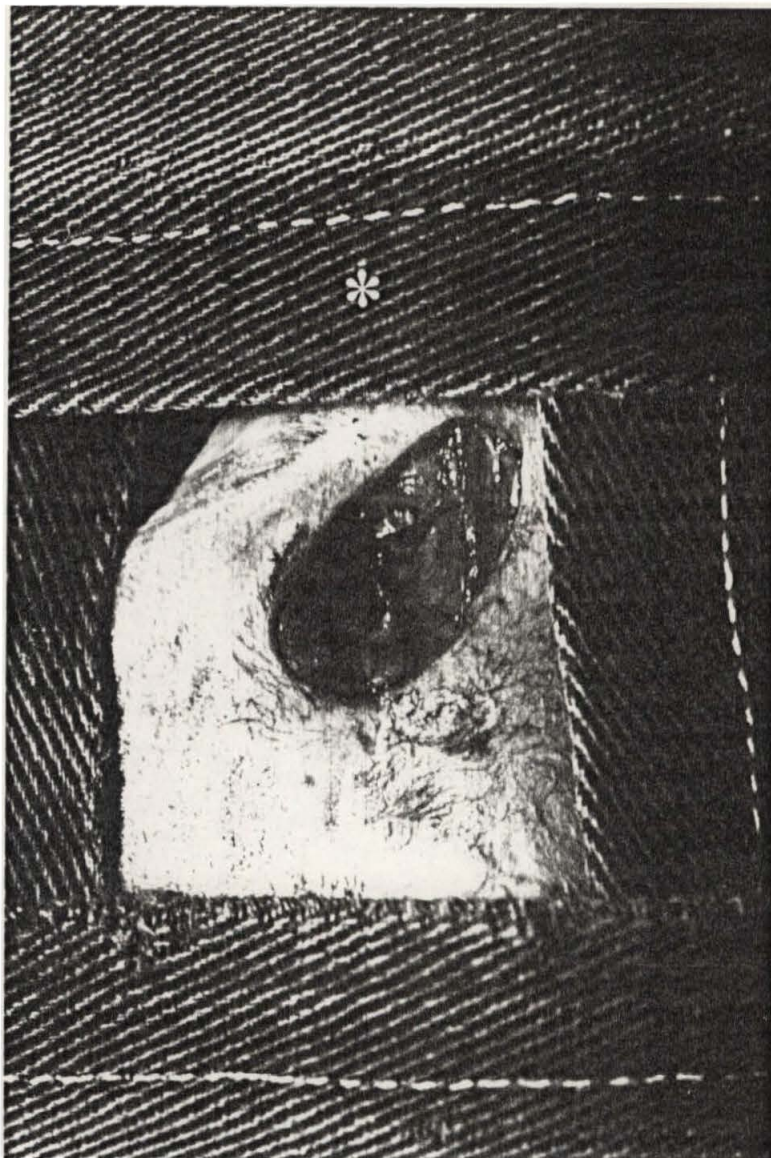


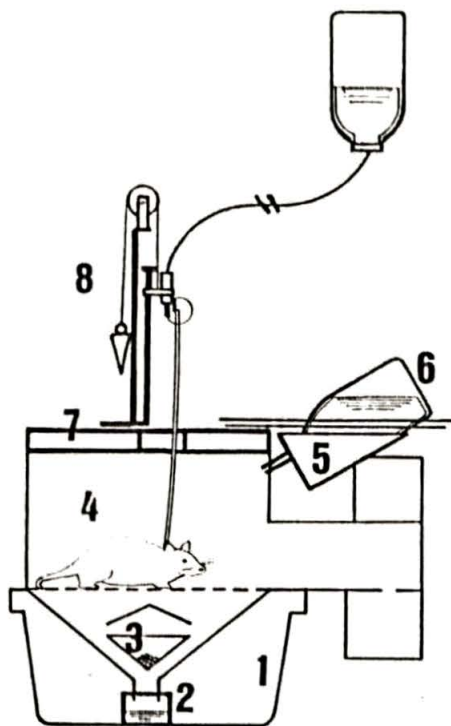
Figura 7. Fotografia do aspecto final da cateterização da veia jugular externa direita do rato. O asterisco indica a posição do polo cranial do rato.

Brasil). Para a sua utilização adequada na infusão endovenosa contínua de solução de nutrição parenteral, algumas peças foram criadas e adaptadas ao seu conjunto (Figura 8 e 9).

Uma gaiola plástica do tipo "mouse pack" serviu de apoio para o cone inferior, onde ficou retida a matéria fecal, e o recipiente de coleta de urina foi colocado no interior desta gaiola plástica sob o vértice do cone inferior. Aproveitou-se o bebedouro e comedouro metálico da mesma gaiola plástica, fixado à plataforma superior para manter em inclinação adequada o recipiente de água.

A adaptação mais importante criada foi a plataforma em madeira que substituiu a tampa metálica superior da gaiola metabólica. Esta continha um orifício central de 4 cm de diâmetro, ao bordo do qual fixou-se o aparelho de sustentação e mobilização vertical da peça tipo "swivel-joint". Este foi composto de duas hastes metálicas: uma cilíndrica, na qual o suporte do "swivel" teve livre movimentação no sentido vertical, e outra, larga e achatada, na extremidade superior da qual fixou-se uma roldana de nylon com movimento circular livre em seu eixo, e no sulco da qual circulou o fio de nylon que ligou, nas suas extremidades, o suporte do "swivel" e o contrapeso utilizado para equilibrar o sistema (Figura 10).

O intermediário tipo "swivel-joint" foi fixado ao suporte móvel da haste cilíndrica da plataforma e o segmento proximal do catéter foi conectado ao equipo da bomba infusora.



- 1-"Mouse-Pack"
- 2-Recipiente p/ urina
- 3-Recipiente p/ fezes
- 4-Gaiola Metabólica
- 5-Bebedouro de "mouse-pack"
- 6-Recipiente de água
- 7-Plataforma
- 8-Sistema de suporte p/ "swivel"

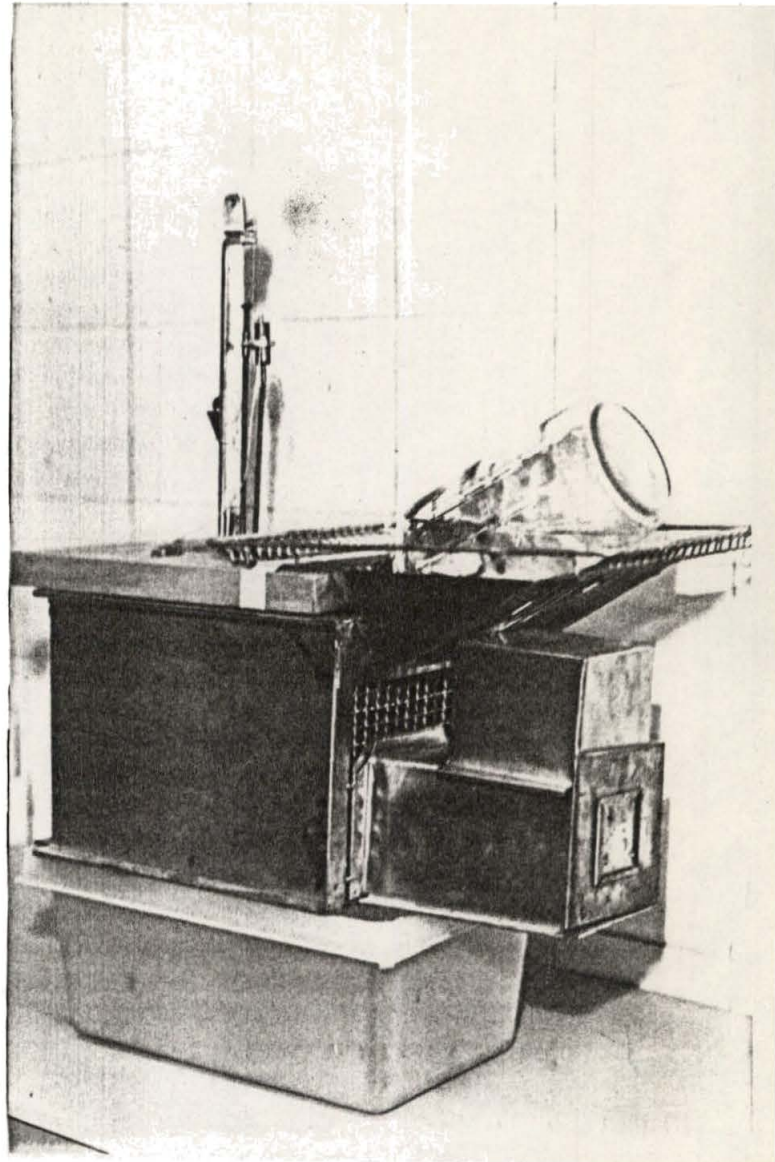


Figura 8. Desenho esquemático de gaiola metabólica com as modificações implementadas para a infusão contínua de solução de nutrição parenteral em ratos.

Figura 9. Fotografia de gaiola metabólica adaptada para uso em nutrição parenteral experimental em ratos.

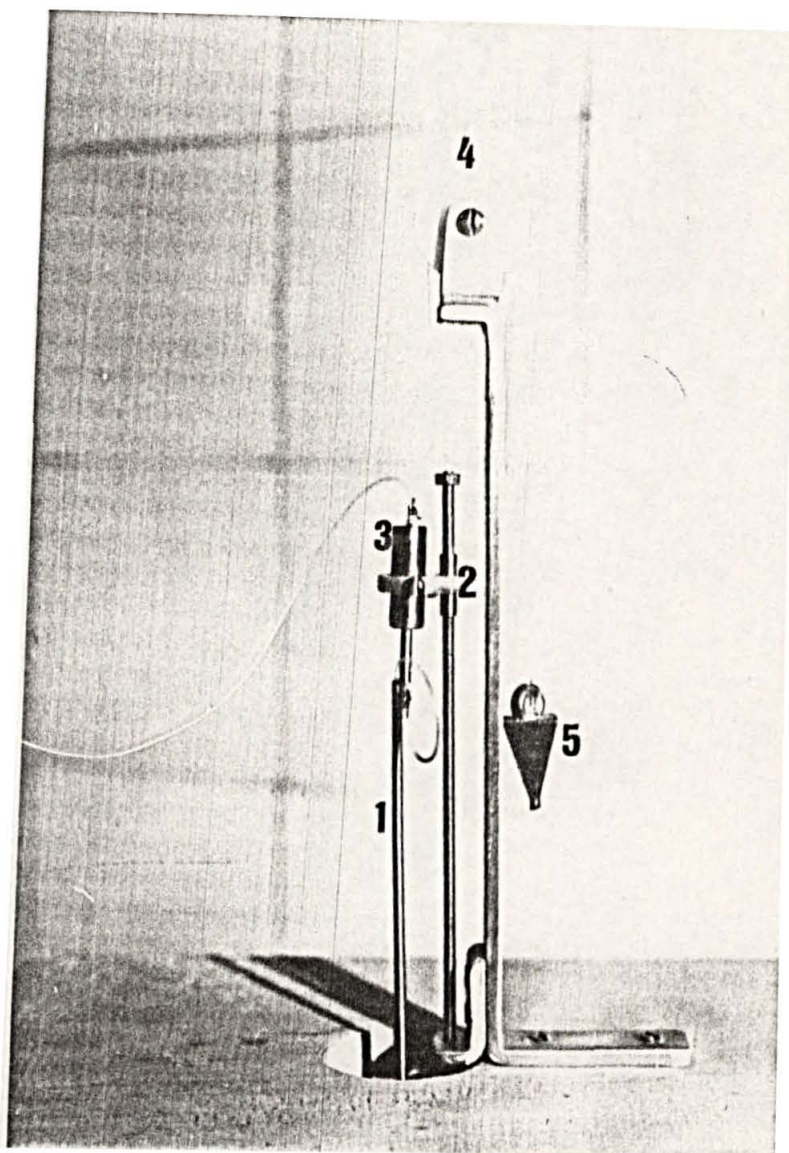


Figura 10. Fotografia em detalhe da aparelhagem de suporte do intermediário tipo "swivel". (1-espiral metálica; 2-suporte do "swivel"; 3-"swivel"; 4-roldana; 5-contrapeso).

3.3 APARELHAGEM INFUSORA E SOLUÇÃO NUTRIENTE

Foi utilizada bomba infusora tipo peristáltica (NUTRIMAT EP 20 - Laboratórios B.Braun, São Gonçalo, Rio de Janeiro, Brasil) com dispositivo eletrônico de contagem e somatório de volume infundido, além de alarmes de falta de energia elétrica, falha de bateria e interrupção do gotejamento na velocidade escolhida. A extremidade proximal do equipo foi conectada ao frasco da solução de nutrição parenteral, o qual ficou instalado na haste própria da bomba infusora e pronto para a infusão (Figura 11). Esta iniciou-se imediatamente após a instalação do rato na gaiola, a uma velocidade de 3 ml/h. (72 ml/ 24 h.).

A solução parenteral foi preparada em condições assépticas sob fluxo laminar, nas dependências da farmácia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. A composição da solução de nutrição parenteral e da ração do grupo controle está apresentada na tabela 1.

3.4 COLETA DE DADOS

Diariamente, na primeira hora de luz (8:00 - 9:00 horas) do ciclo dia-noite anotaram-se dados de ingestão (água, ração e volume de solução infundida) e de excreta (urina e fezes) individualmente para cada rato.

Na manhã do oitavo dia do experimento, após as medidas diárias e pesagem final dos animais, estes foram submetidos à laparotomia xifo-púbica sob anestesia inalatória com éter e sacrificados por exsanguinação através de punção com agulha e seringa da veia cava caudal e coleta de 7 ml de sangue para dosagem de glicose pelo teste enzimático colorimétrico

(BIODIAGNOSTICA - Ind. Quim. Clínica Ltda,

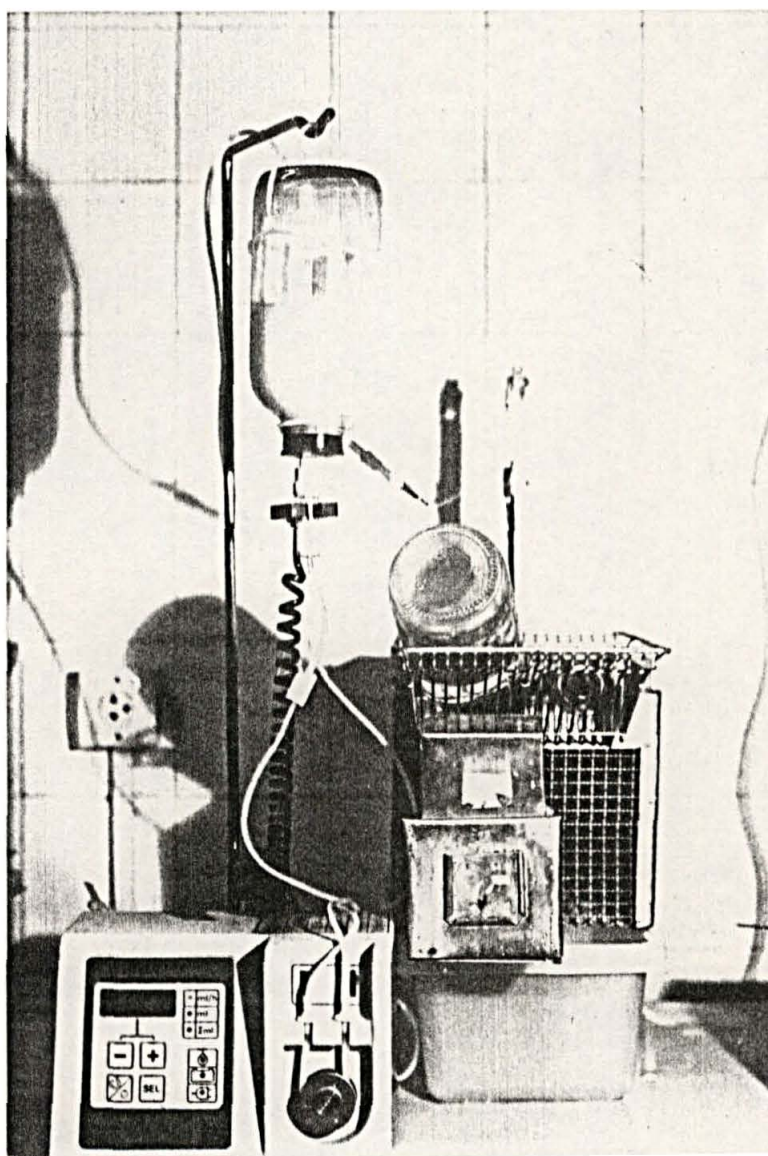


Figura 11. Fotografia do conjunto de gaiola metabólica, bomba infusora e solução de nutrição parenteral em uso.

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO E DA SOLUÇÃO DE
NUTRIÇÃO PARENTERAL

RAÇÃO *	SOLUÇÃO **
Composição básica: Milho moído, subprodutos do trigo, farinha de torta de soja, farinha de peixe e de carne, bifosfato de cálcio, sal comum.	Aminoácidos:
Vitaminas:	L-leucina.....8,90 g
A.....12.000 UI	L-isoleucina.....5,10 g
D3.....1.800 UI	L-lisina acetato.....7,90 g
E.....30 mg	L-metionina.....3,80 g
K3.....3 mg	L-fenilalanina.....5,10 g
B1.....5 mg	L-treonina.....4,10 g
B2.....6 mg	L-triptofano.....1,80 g
B6.....7 mg	L-valina.....4,80 g
B12.....20 mg	L-arginina.....9,20 g
Niacina.....60 mg	L-histidina.....5,20 g
Ac. pantotênico.....20 mg	L-alanina.....13,70 g
Ac. fólico.....1 mg	L-prolina.....8,90 g
Biotina.....0,05 mg	Ac. L-aspártico.....1,30 g
Colina.....600 mg	L-asparagina.....3,30 g
Oligoelementos:	L-cisteína clorid.....0,65 g
Ferro.....50 mg	Ac. Glutâmico.....4,60 g
Zinco.....60 mg	L-ornitina clorid.....3,20 g
Cobre.....10 mg	L-serina.....2,40 g
Iodo.....2 mg	N-acetil L-tiros.....1,60 g
Manganês.....60 mg	Ac. Aminoacético.....7,90 g
Selênio.....0,05 mg	
Cobalto.....1,50 mg	Glicose 50%.....125 g
Aminoácidos adicionados:	Lipídios:
DL-metionina.....300 mg	Triglicerídeos de cadeia média.....12,5 g
Lisina.....100 mg	Triglicerídeos de cadeia longa.....12,5 g
Proteína bruta.....23 %	Eletrólitos:
Extrato etéreo.....4,5 %	Bicarbonato de sodio 5%.....10 ml
Matéria mineal.....9,0 %	Cloreto de sódio 20%.....20 ml
Matéria fibrosa.....6,0 %	Cloreto de potássio 19,1%...10 ml
Cálcio.....1,4 %	Gluconato de cálcio 10%.....10 ml
Fósforo.....0,85 %	Fosf. Ac. potássio 1mEq/ml..10 ml
Calorias fornecidas = 3.000 Kcal	Sulfato de magnésio 10%.....10 ml
	Calorias fornecidas = 1.000 Kcal

* Quantidades por quilo de ração.

** Quantidades por litro de solução.

Piraquara, Paraná, Brasil); dosagem de albumina sérica pelo método do bromocresol (LABTEST - Sist. Diagn. Ltda, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) e hemograma, onde a série vermelha foi estudada através de contagem eletrônica (CONTER COULTER DILUTER II - Coulter Eletronics Inc., Hialeah, Florida, USA), e a série branca através de extensão em lâmina pelo método de MayGreenwald Giemsa e microscopia óptica de imersão com aumento de 1000 vezes. Os exames laboratoriais foram processados no laboratório PARANÁLISE, Curitiba, Paraná, Brasil). Em seguida, ressecaram-se baço, fígado, cadeia de linfonodos mesentéricos, coração e intestino delgado, que foram pesados com auxílio de placas de Petri e balança de precisão (AM 5500 AUTOMARTE - Marte, São Paulo, São Paulo, Brasil). O intestino delgado, antes de ser pesado, foi aberto longitudinalmente em toda a sua extensão e limpo dos resíduos alimentares.

Após a retirada dos órgãos e sua pesagem, procedia-se a abertura do tórax e inspeção da veia cava cranial direita, local de permanência do catéter, para a presença de trombos e alterações apresentadas na parede do vaso.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A tabulação e o processamento estatístico dos dados analisados foram obtidos com a utilização de microcomputador (COBRA - Computadores e Sistemas Brasileiros, Rio de Janeiro, RJ - Brasil) e programa de computação para bioestatística (TRUE EPISTAT - Epistat Services, Richardson, Texas, USA).

Os dados de ingesta e excreta foram analisados comparativamente entre os grupos a cada dia. Compararam-se as

médias do peso corporal inicial e final de cada grupo entre si e entre grupos. As médias das diferenças entre o peso final e inicial também foram estudadas. O peso dos órgãos foi estudado comparativamente entre os grupos. Da mesma maneira procedeu-se para os resultados dos exames laboratoriais.

Os cálculos estatísticos foram obtidos com a aplicação do teste t de Student não pareado ou pareado, quando indicado, com teste simultâneo de comparação de igualdade das variâncias.

Quando o teste de igualdade das variâncias mostrava uma diferença significativa entre estas, realizou-se a aplicação adicional de teste de randomização para atingir-se o valor de p.

Para todas as análises efetuadas estabeleceu-se um intervalo de confiança de 95% ($P < 0.05$ em curvas de distribuição bicaudais) como nível de significância estatística.

4. RESULTADOS

No grupo controle um rato foi excluído por dificuldades técnicas de se proceder adequadamente a coleta da amostra de sangue. No grupo parenteral um rato foi excluído por ter ido a óbito 12 horas após o implante do catéter, provavelmente por complicações anestésicas, não se encontrando anormalidades macroscópicas à necrópsia.

Os resultados apresentados foram obtidos de dois grupos de 8 animais cada um.

4.1 MODELO EXPERIMENTAL

Os animais permaneceram ativos nas gaiolas metabólicas e não apresentaram restrição significativa em qualquer de seus movimentos pela presença do disco metálico de fixação do catéter.

Não se observou, em nenhuma oportunidade durante o experimento, a presença de qualquer vazamento, quer das conexões ao longo da via, quer do interior do "swivel-joint".

Não se constatou a presença de torções da via ou qualquer acidente com os ratos envolvendo o segmento de catéter protegido pela espiral metálica no seu trajeto interno à gaiola.

O sistema de suporte do "swivel" desenvolvido e utilizado neste estudo proporcionou mobilidade adicional ao rato sem apresentar complicações mecânicas, contribuindo na ausência de acidentes com a via e proporcionando graus mínimos de restrição ao rato.

Em nenhum rato desenvolveram-se complicações infecciosas na ferida cervical ventral ou no trajeto subcutâneo confeccionado.

A adaptação da bomba infusora na utilização de infusão de

pequenos volumes diários à baixa velocidade mostrou-se satisfatória. Com o modelo infusor anteriormente descrito, foi possível manter uma média global de infusão de solução parenteral de $70,23 \pm 4,33$ ml/24h. sem que qualquer rato tenha sido excluído por interrupção definitiva na via de administração. Apenas em duas ocasiões (quarto dia do rato 6 e sétimo dia do rato 8) o volume diário de infusão diferiu significativamente daquele da média acima referida. Isto foi devido à interrupção no fornecimento de energia elétrica para o centro de pesquisas associada à falha de bateria da respectiva bomba em manter funcionamento normal de seu motor durante o período sem energia elétrica.

Em 3 outras oportunidades, por ocasião do disparo do alarme de infusão da bomba (7º dia do rato 6) ou por detecção de pequenas reduções do volume diário infundido (5º dia do rato 3 e 6º dia do rato 5), procedeu-se à verificação completa do sistema inclusive com desconexão do catéter e sua aspiração com seringa para obtenção de refluxo de sangue para o catéter. Em todas as três ocasiões, apesar de se poder injetar solução salina isotônica com facilidade, a obtenção de refluxo de sangue foi através de relativa dificuldade, com pressão negativa importante no êmbolo da seringa.

Por ocasião do sacrifício, durante a inspeção da veia cava cefálica direita, apesar de em nenhum dos animais ter-se observado a presença de trombos, nas três oportunidades acima descritas houve a presença de espessamento importante da parede do vaso.

4.2 INGESTA CALÓRICA E DE ÁGUA

As curvas de ingesta calórica diária dos grupos controle e parenteral ao longo de toda a duração do experimento são apresentadas na figura 12. Nota-se aporte superior de calorias no grupo parenteral nos três primeiros dias, porém com significância estatística apenas no dia inicial do estudo.

A partir do quarto dia, a média de ingesta calórica do grupo controle é significativamente superior à do grupo parenteral.

Pôde-se observar grande e constante diferença no volume diário de água ingerido entre os dois grupos do experimento (figura 13).

4.3 EXCRETA

O grupo que recebeu nutrição parenteral teve volume urinário diário significativamente superior ao do grupo controle ao longo do experimento (figura 14).

No que diz respeito à excreção fecal observaram-se diferenças marcantes nas médias diárias excretadas entre os dois grupos. O grupo controle, que se alimentou de ração via oral, apresenta sempre valores superiores aos do grupo parenteral (Figura 15).

4.4 PESO CORPORAL

Não haviam diferenças estatisticamente significativas no peso inicial dos ratos entre os dois grupos estudados. Observou-se pequeno aumento de peso corporal em ambos os grupos. O peso corporal final dos animais não diferiu significativamente entre os dois grupos e o percentual de ganho de peso não foi significativo em ambos os casos. O mesmo pode-se dizer quando se testa as colunas de diferenças entre peso final e inicial para ambos os grupos (tabela 2).

Ingesta Calórica

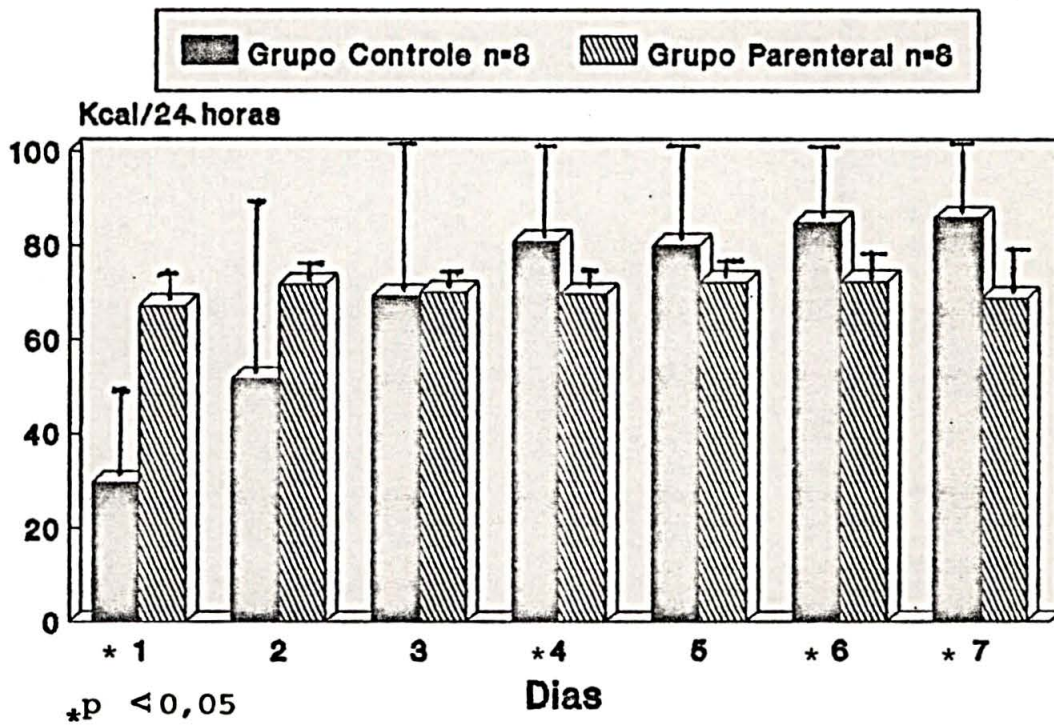


Figura 12. Histograma mostrando a média de ingesta calórica diária dos grupos controle e parenteral.

Ingesta de água

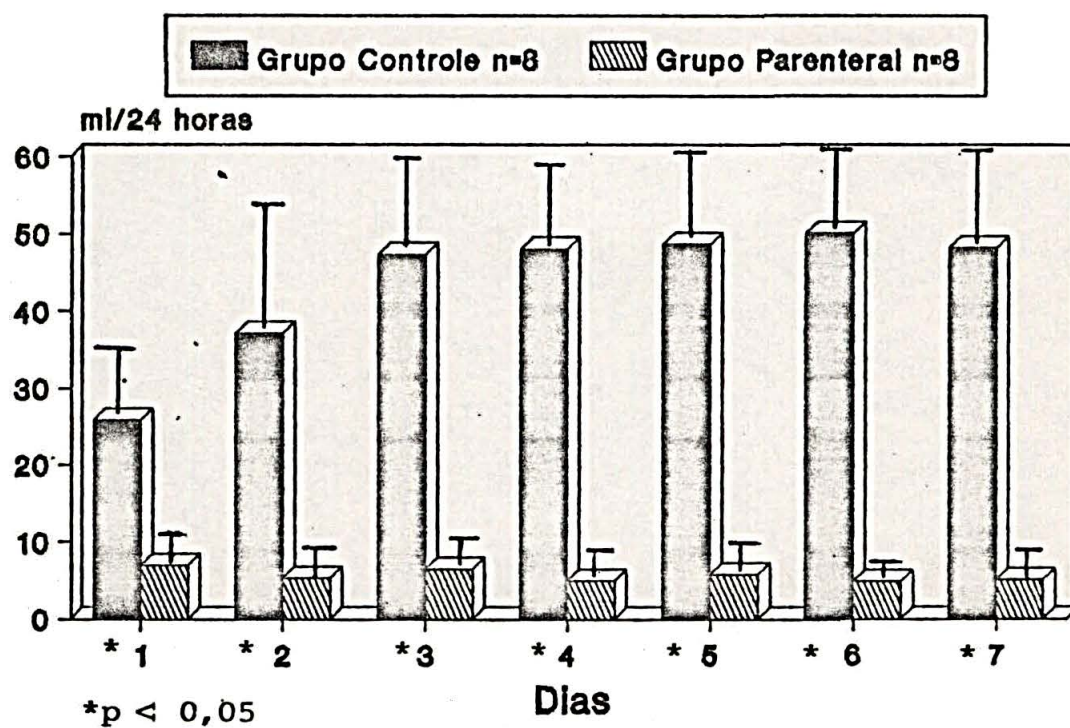


Figura 13. Histograma mostrando a média do volume diário de água ingerida pelos grupos controle e parenteral.

Volume Urinário

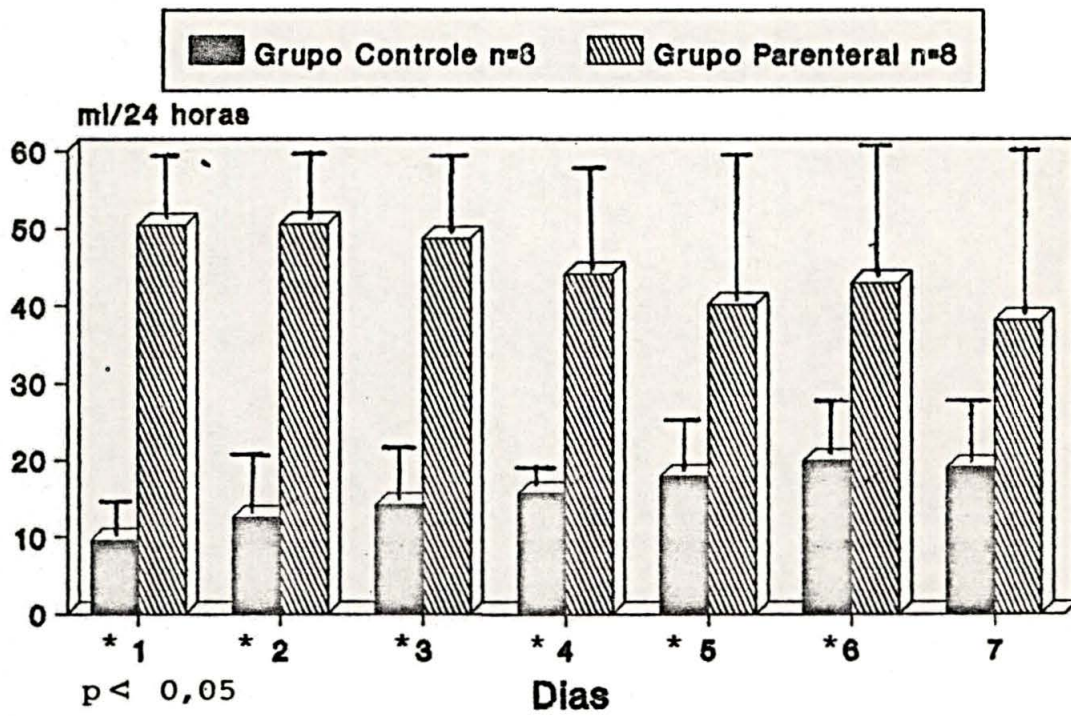


Figura 14. Histograma mostrando a média do volume diário de urina nos grupos controle e parenteral.

Excreção Fecal

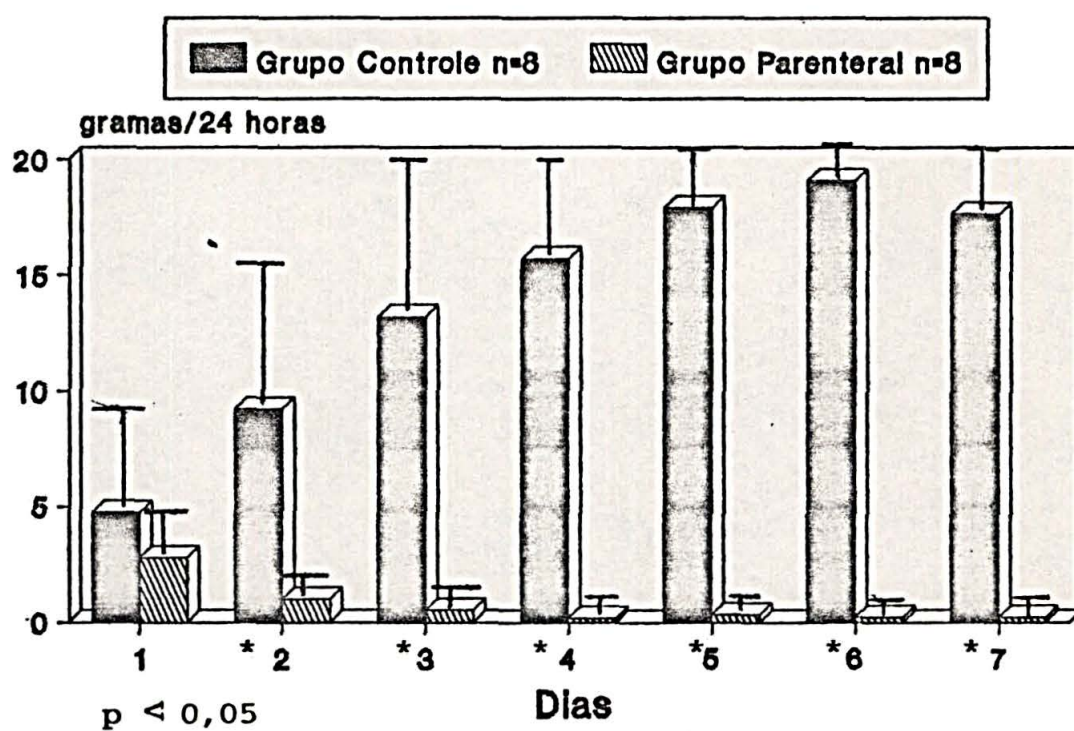


Figura 15. Histograma mostrando a média do peso diário de fezes nos grupos controle e parenteral.

TABELA 2 - PESO CORPORAL INICIAL E FINAL DOS GRUPOS
CONTROLE E PARENTERAL

PESO CORPORAL (g)					
GRUPO	N	INICIAL (I) *	FINAL (F) *	p	(F-I) *
CONTROLE	8	374+39	380+36	0.316	6,5+17
PARENTERAL	8	359+50	364+52	0.246	5,3+11
p		0.520	0.484		0.870

* Valores expressos como média + desvio padrão.

4.5 PESO DOS ORGAOS

A tabela 3 mostra os pesos dos órgãos estudados e a análise estatística entre os grupos. Observamos aumento significativo do peso do baço no grupo parenteral. Além disso, fígado e linfonodos mesentéricos também apresentaram aumento de peso neste grupo; porém sem significância estatística. Por outro lado, a redução de peso do intestino delgado no grupo de ratos recebendo nutrição parenteral é significativa. O peso do coração não sofreu alterações importantes entre os grupos estudados.

4.6 EXAMES LABORATORIAIS.

Os exames laboratoriais realizados nestes grupos de animais não mostrou diferenças significativas nas dosagens de glicose sanguínea e albumina no soro. Entretanto, o hemograma apresenta diferenças significativas entre os grupos. Assim, na tabela 4 observa-se redução da hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias no grupo parenteral. Neste mesmo grupo, contagens de leucócitos e linfócitos foram significativamente mais elevadas que no grupo controle.

TABELA 3 - PESO DOS ORGAOS NOS GRUPOS CONTROLE E PARENTERAL

PESO DOS ORGAOS (g)			
ORGAO	GRUPO CONTROLE * (N=8)	GRUPO PARENTERAL * (N=8)	p
FIGADO	13.45+1.3	15.0+2.3	0.109
BAÇO	0.51+0.06	1.59+0.6	0.002
LINF. MESENT.	0.39+0.09	0.60+0.2	0.104
INTEST. DELG.	7.23+0.9	4.76+0.8	0.00005
CORAÇÃO	1.40+0.1	1.38+0.1	0.772

* Valores expressos como média + desvio padrão.

TABELA 4 - EXAMES LABORATORIAIS NOS GRUPOS CONTROLE E PARENTERAL

EXAME	GRUPO CONTROLE * (N=8)	GRUPO PARENTERAL * (N=8)	p
GLICEMIA (mg/dl)	166.5+21.2	154.3+20.3	0.260
ALBUMINA (g/dl)	1.93+0.18	1.81+0.24	0.279
HEMOGLOBINA (g/dl)	16.70+1.63	12.90+1.95	0.0008
HEMATOCRITO (%)	50.62+5.39	38.75+5.82	0.0008
HEMACIAS (Log N/ml)	6.80+0.09	6.70+0.05	0.018
LEUCOCITOS (N)	11437+2183	21437+7130	0.005
LINFOCITOS (N)	4928+1214	11492+4245	0.002

* Valores expressos como média + desvio padrão.

5. DISCUSSÃO

Os padrões para avaliação, criação e modificação de modelos de infusão contínua endovenosa em animais de experimentação têm sido muito variáveis.

Num processo evolutivo, pesquisadores preocuparam-se com técnica e material de cateterização (10,20,22,52,98), aparelhagem infusora (34), velocidade, precisão e duração das infusões (20,35,44,92,104,107), além da escolha dos animais de experimentação (01,10,31,35,54,69,92), efeitos anestésicos (09) e mecanismos de fixação da via sem comprometer a infusão e ao mesmo tempo sem restringir ou estressar o animal (06,08).

Sob o aspecto técnico, finalidade primordial deste experimento, os resultados obtidos demonstram a eficácia do modelo proposto.

O modelo experimental aqui apresentado procurou cumprir os quesitos já postos e aceitos na literatura médico-científica para se estabelecer modelo capaz de servir basicamente às pesquisas em nutrição parenteral. Ao mesmo tempo, introduziu-se modificações ou adaptações próprias com o objetivo precípuo de facilitar ou mesmo viabilizar o modelo nas condições de que se dispunha.

Essas modificações foram em número razoável e variaram desde utilização de componentes de gaiolas para camundongos como peças acessórias acopladas à gaiola metabólica até a utilização de bomba infusora, desenvolvida para uso em humanos, para administrar pequenos volumes à velocidade reduzida.

Dentre todas, destacam-se duas pela importância que tiveram no desenvolvimento do estudo e provavelmente nos resultados técnicos atingidos.

A primeira trata-se de modificação nos passos da cateterização da veia. Ao contrário do que descrevem frequentemente as técnicas de cateterização (01,05,10,20,22,52,82), neste experimento procedeu-se primeiramente à confecção do túnel subcutâneo e passagem do catéter da região cervical dorsal para a ventral com fixação do disco metálico para após, com o rato em decúbito dorsal em definitivo, proceder-se à cateterização propriamente dita. Isto evita a manipulação do animal e do catéter quando este já está instalado na veia, evitando dificuldades técnicas que podem comprometer a operação. Tomou-se o cuidado adicional de estender a anti-sepsia até a pata dianteira direita do rato para que não houvesse falha da técnica asséptica utilizada quando da mobilização do animal. Não se utilizou qualquer tipo de antibiótico sistêmico ou pomada anti-séptica na ferida cirúrgica como preconizam alguns autores (20). Esta modificação permitiu ainda a esterilização do conjunto a ser empregado na cateterização completamente montado e pronto para uso.

A segunda modificação expressiva foi com relação ao desenvolvimento de um sistema de fixação do "swivel" que permitisse seu deslocamento vertical com um mínimo de esforço do rato, fosse barato e de fácil confecção para poder-se dispor de várias peças, e não causasse dificuldades mecânicas com a espiral metálica ou outros componentes. Após um período de experimentação de formas e materiais diferentes chegou-se à concepção atual

apresentada neste estudo que proporcionou resultados muito encorajadores.

A escolha do animal a ser utilizado não proporcionou dificuldades, uma vez que é substancial o predomínio do rato como animal para este tipo de experimentação, pelas razões já descritas nesta dissertação e apontadas na literatura pertinente (92). A opção recaiu sobre o rato Wistar por ser este de largo emprego em experimentação e estar disponível em cepa homogênea em biotério próximo e reconhecido nacionalmente como é o do Instituto de Tecnologia do Paraná. Optou-se por ratos adultos, plenamente desenvolvidos, para que não houvesse interferência, sobre a manutenção ou não do peso do animal nos dois grupos, de fases de desenvolvimento de maior ou menor ganho ponderal.

Foi utilizada a inalação de éter sulfúrico como anestésico exclusivo, sempre que necessário, nas diversas etapas do estudo. Reversibilidade quase que instantânea de sua ação anestésica (68), procedimentos cirúrgicos de pequena duração, comodidade de administração em relação à outros anestésicos (49) e ainda seus leves efeitos sobre o metabolismo intermediário (09) foram os fatores determinantes de sua escolha.

O tempo de duração do experimento foi estipulado em 7 dias por ser este o tempo médio da maioria dos experimentos atuais em nutrição parenteral experimental. Alguns autores quando descreveram modelos de infusão endovenosa contínua, o fizeram relatando tempos de infusão maiores que uma semana (22,34,52,73,74). Entretanto, por se tratar não apenas de infusão contínua, mas nutrição parenteral contínua e exclusiva, sem outra

fonte de alimentação, e a solução não suprir adequadamente oligoelementos, cujas deficiências poderiam interferir se a observação se prolongasse, não se ultrapassou o tempo de 7 dias apesar de existirem perfeitas condições técnicas para tal.

O material do catéter utilizado foi o que, na atualidade, por experiência já comprovada e atestada em literatura (103), menores complicações acarreta sob o ponto de vista mecânico, infeccioso e trombo-embólico, principalmente em vias venosas mantidas por longo tempo. Tais características foram comprovadas pelo bom estado em que se encontrava tanto o catéter, quanto a veia após 7 dias de utilização ininterrupta.

Os componentes auxiliares, mas muito importantes, do catéter instalado, são peças metálicas de maior ou menor complexidade cuja finalidade é proteger e fixar a cânula venosa ao mesmo tempo que permite livre movimentação ao animal. Os resultados do atual estudo permitem comprovar a eficácia do dispositivo do tipo "swivel-joint" que solucionou grandes questões em se tratando de garantir infusão sem torção da via venosa enquanto permite livre movimentação do animal. Entretanto, a necessidade de alta tecnologia para produzir esta peça encareceu-a, fazendo surgir adaptações e mesmo sugestões de outros tipos de peças intermediárias de livre rotação para vias de infusão como a proposta recentemente em nosso país (109) e em outros locais (33).

Atualmente, sabe-se que os efeitos fisiológicos da restrição de atividade em ratos, quer pela ausência de dispositivos tipo "swivel-joint", quer pelo uso ultrapassado de coletes, jaquetas,

arreios e similares, interferem em muito e podem até invalidar os resultados obtidos, principalmente em estudos de cunho nutricional onde por exemplo se queira testar os efeitos de uma determinada composição de solução nutriente endovenosa e a observação acabe detectando efeitos do estado de estresse ao qual estão submetidos os animais (06,08,75). Com relação a este aspecto, os dispositivos utilizados para se fixar o catéter ao corpo do animal sofreram profundas modificações que em muito os simplificaram. Atualmente, a presença única e exclusiva de um pequeno disco metálico, conectado ao final de uma rosca flexível de fio metálico que protege a cânula venosa, com pequenos orifícios em sua periferia para passagem de fios de fixação à pele, parece ser uma proposta simples e eficiente que reduziu sobremaneira o desconforto sem qualquer restrição imposta ao animal.

Mesmo as gaiolas metabólicas já existentes tiveram que sofrer maiores ou menores modificações para abrigar animais com cateterismo endovenoso prolongado (44). Com relação a isto, houve a necessidade de pequenas modificações na porção inferior da gaiola metabólica, além da alteração completa de sua porção superior substituída pela plataforma anteriormente descrita que proporcionou a fixação do "swivel". A neutralização de seu peso por sistema de roldana e contra-peso, foi igualmente importante para garantir inteira mobilidade do animal no sentido horizontal e vertical dentro da gaiola.

Vários pesquisadores relataram profundas alterações de peso, estrutura e função do fígado e outros órgãos (11,13,16,18,36,41,61,72,85,88,90,93,94) quando se utilizava

glicose como fonte exclusiva de calorias não-protéicas. Optou-se no presente estudo, por balancear a solução utilizando glicose e lipídio como fontes calóricas não-protéicas, como se recomenda atualmente em determinadas situações clínicas (04). A emulsão lipídica continha além de triglicerídios de cadeia longa, triglicerídios de cadeia média, o que apresenta vantagens do ponto de vista metabólico, em relação à solução exclusiva de triglicerídeos de cadeia longa por ter oxidação mais eficiente (04,101,16,94) e menor interferência sobre o sistema retículo endotelial (51,89)

Apesar de se ter calculado a quantidade de calorias a ser infundida com a solução parenteral através do padrão de ingesta calórica oral em grupo de animais semelhantes anteriormente estudados, nota-se nos dados de ingesta calórica do grupo controle nos primeiros dias que os animais reduzem significativamente sua alimentação, provavelmente por influência das agressões anestésica e cirúrgica, e que passados alguns dias retomam a ingesta calórica média anterior. O mesmo padrão não foi observado no grupo parenteral porque a infusão de nutrientes iniciou-se imediatamente após a cateterização da veia, e a partir daí não foram mais alimentados com dieta via oral.

Dadas as discrepâncias dos primeiros dias, observadas no gráfico da figura 12, provavelmente devido à anestesia e cirurgia, alguns autores têm recomendado o início da infusão da solução parenteral alguns dias após a cateterização da veia ou cirurgia similar em seus grupos controles (08,16,59,73,78,94). Trata-se de detalhe metodológico de relevância, principalmente em

pesquisas que utilizem poucos dias de observação e necessitem de determinada homogeneidade de amostras dentro dos grupos ou variáveis estudados. Entretanto, a monitorização dos primeiros dias, ainda que influenciada pelos fatos acima relatados, não invalida os achados encontrados.

O grupo parenteral ingeriu, durante todo o período de estudo, volume médio diário de água bem inferior ao grupo controle, sendo esta diferença estatisticamente significativa em todos os momentos da experimentação. São diferenças esperadas entre animais consumindo dietas com teor de água completamente diferente.

Uma consequência do fato anteriormente descrito pode ser constatada quando se observa o volume médio diário de urina excretado pelos animais dos dois grupos. O grupo parenteral, recebendo quantidades volumosas de diluente (água) em sua solução nutriente diária, tem necessidades de ingestão menores ao mesmo tempo em que excreta volumes urinários maiores.

A excreção fecal também foi influenciada pela via de nutrição dos ratos. A dieta via oral, com resíduo e trânsito pelo aparelho digestivo, resultou em maior excreção fecal do que a nutrição parenteral, com nutrientes introduzidos diretamente na corrente sanguínea.

Os dados de peso corporal inicial e final dos grupos demonstram que não houve diferença entre a dieta via oral e a nutrição parenteral no que se refere a manutenção do peso dos animais. As diferenças não significativas entre peso inicial e final dentro dos grupos eram esperadas, uma vez que os animais já tinham atingido a idade madura.

Outros trabalhos científicos em pesquisa nutricional avaliaram sistematicamente o peso de vários órgãos dos animais de experimentação (11,12,29,36,41,50,58,70,78,87,95,96,102). Os fígados dos ratos do grupo parenteral apresentaram um peso médio, ao sacrifício, superior ao peso deste órgão no grupo controle, embora sem significância estatística. Este é um dado frequentemente encontrado na literatura pertinente ao assunto (12,41,43,58,78). Com infusão endovenosa de soluções nutritivas com grande carga de glicose, principalmente na ausência de aminoácidos ou lipídios, o aumento do peso do fígado é mais evidente e achados de infiltração gordurosa aparecem à microscopia (23,90).

Com a atual tendência em se utilizar nutrição parenteral balanceada (14), estes efeitos indesejáveis anteriormente frequentes são menos evidentes.

De grande significado foi o aumento de peso do baço encontrado no grupo parenteral, que superou em 3 vezes os valores do grupo controle. Apesar deste achado se repetir na literatura consultada (12,78), não houve relato com esta magnitude, o que leva a pensar na presença de um outro fator ausente nos relatos anteriores.

Outra alteração característica de ratos submetidos a nutrição parenteral, com relação a peso de órgãos, é a redução marcante de peso que sofre o intestino delgado quando os animais são mantidos por suporte nutricional venoso exclusivo. Praticamente todos os trabalhos que mantiveram animais alimentados exclusivamente por via parenteral encontraram redução

estatisticamente significativa no peso do intestino (12,36,50,58,64,78).

Apesar da ausência de conteúdo intraluminal ser o fator mais evocado para a atrofia mucosa e redução de secreções gastrointestinais durante nutrição parenteral exclusiva, outros mecanismos auxiliares têm sido propostos (29) ao mesmo tempo em que mais alterações têm sido descritas como consequência da ausência de nutrientes na luz intestinal (02,03,12,30,50,62,64,65,80,100).

A massa de linfonodos mesentéricos teve pesos médios superiores nos ratos do grupo parenteral apesar de não ser significativo. Este tem sido o órgão que os pesquisadores têm escolhido para a pesquisa de bactérias translocadas em animais submetidos à nutrição parenteral ou outros tipos de agressões (24,25).

O peso da musculatura dos ventrículos do coração dos animais de ambos os grupos parece não ter sofrido influência das vias de administração de nutrientes durante este experimento. E é o que parece ocorrer também com os dados de outros pesquisadores (12,36).

Dos exames laboratoriais a que foram submetidos os animais, observamos valores médios de albumina sérica e glicemia superiores no grupo controle, embora essas diferenças não sejam significativas.

Apesar de não se esperar alterações dos níveis de albumina em curto período de tempo, isto não tem ocorrido mesmo em estudos mais prolongados (78). Relatou-se glicemia inferior a do grupo controle em animais com nutrição parenteral, mas atribui-se à

coleta sanguínea ter sido pelo catéter anteriormente instalado e nos animais controles por punção cardíaca sob anestesia (78). No atual experimento não se utilizou o catéter para coleta de amostra sanguínea, sendo estas obtidas em todos os animais por punção da veia cava caudal, sob visão direta.

Alterações significativas dos parâmetros do hemograma empregados neste estudo (hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias) ocorreram no grupo parenteral.

Apesar de situação semelhante ser relatada na literatura sem uma explicação plausível com estudos de maior duração (78), talvez isto possa ser explicado por alterações dilucionais no grupo parenteral, reduzindo também a albumina, mas sem significância estatística, uma vez que não se espera alterações importantes em prazo de apenas 7 dias porque a vida média da albumina é de cerca de 21 dias (57). Em que pese a multiplicidade e variedade, tanto metodológica como de amostragem de animais, nas publicações que definem valores hematológicos normais para ratos (28,37,84,106), tal fato não justificaria o ocorrido apenas no grupo parenteral.

Outra alteração de importância é a alta contagem de leucócitos e linfócitos no grupo parenteral em relação ao grupo controle. Tais parâmetros não mostraram diferença estatística significativa em estudo semelhante conduzido por 21 dias (78). Diferenças marcantes existem relatadas quando se tomam amostras de sangue de locais diferentes do mesmo animal (79) o que não está envolvido neste caso.

Na tentativa de se associar altas taxas de leucócitos e

linfócitos, esplenomegalia importante e aumento de peso dos linfonodos mesentéricos, uma hipótese plausível é de que houvesse estimulação do sistema retículo endotelial nos ratos submetidos a nutrição parenteral por estarem sujeitos ao fenômeno atualmente conhecido por translocação bacteriana (24), a partir de bactérias de sua própria flora intestinal, facilitada pelas alterações que a nutrição parenteral determina nos mecanismos de defesa da barreira intestinal (25).

6. CONCLUSÕES

1. A técnica de cateterização empregada é segura, rápida e efetiva em manter via de acesso permeável por 7 dias em ratos.

2. A aparelhagem infusora descrita foi capaz de manter infusão contínua de solução de nutrição parenteral, no volume e velocidade programadas, em ratos durante o período de estudo.

3. A bomba peristáltica utilizada para infusão contínua de volume reduzido à baixa velocidade mostrou precisão adequada para o seu uso em modelo de nutrição parenteral em ratos.

4. O sistema de suporte do "swivel-joint" desenvolvido proporcionou mobilidade adequada aos ratos e fixação segura daquele dispositivo.

5. A nutrição parenteral exclusiva é capaz de manter a ingesta calórica total e o peso corporal de ratos de maneira semelhante ao grupo controle. No entanto, altera significativamente a ingesta de água e excreção de fezes e urina.

6. Ratos em nutrição parenteral apresentam aumento significativo do peso do baço e diminuição do peso do intestino delgado. Os pesos dos linfonodos mesentéricos, fígado e coração são semelhantes ao grupo controle, nutridos por via oral.

7. Não há diferença significativa na glicemia e albumina sérica entre os ratos nutridos por via parenteral exclusiva e os nutridos por via oral.

B. No presente estudo os ratos em nutrição parenteral apresentaram aumento das contagens de leucócitos e linfócitos e, diminuição dos níveis de hemoglobina, hematócrito e contagem de hemácias em relação ao grupo de ratos alimentados por via oral.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

001. ALLSOP, John R. ; BURKE, John F. Constant access to the circulation and intestinal tract of the unrestrained rat. *J. Surg. Res.*, v. 25, n. 2, p. 111-118, Aug. 1978.
002. ALPERS, David H. Protein synthesis in intestinal mucus : the effect of route of administration of precursor amino acids. *J. Clin. Invest.*, v. 51, n. 1, p. 167-173, Jan. 1972.
003. ALVERDY, John ; SANG CHI, Hoon ; SHELDON, George F. The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity : the importance of enteral stimulation. *Ann. Surg.*, v. 202, n. 6, p. 681-684, Dec. 1985.
004. BACH, André C. ; BABAYAN, Vigen K. Medium-chain triglycerides : an update. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 36, p. 950-962, Nov. 1982.
005. BARNSTEIN, N. J. ; GILFILLAN, R. S. ; PACE, N. ; RAHLMANN, D. F. Chronic intravascular catheterization : a technique for implanting and maintaining arterial and venous catheters in laboratory primates. *J. Surg. Res.*, v. 6, n. 12, Dec. 1966.
006. BARTLETT, R. G. ; ALTLAND, P. D. Effect of restraint on altitude tolerance in the rat. *J. Appl. Physiol.*, v. 14, n. 3, p. 395-396, 1959.
007. BELFRAGE, Per ; EDGREN, Bo ; OLIVECRONA, Thomas. The tissue distribution and metabolism in the rat of intravenously injected labeled fat emulsions. *Acta Physiol. Scand.*, v. 62, n. 4, p. 344-351, Dec. 1964.
008. BIRKHAHN, Ronald H. ; BELLINGER, Larry L. ; BERNARDIS, Lee ; BORDER, John R. The stress response in the rat from harnessing for chronic intravenous infusion. *J. Surg. Res.*, v. 21, n. 3, p. 185-190, Sept. 1976.
009. BRUNNER, Edward A. ; CHENG, S. C. ; BERMAN, M. L. Effects of anesthesia on intermediary metabolism. *Annu. Rev. Med.*, p. 391-401, 1975.
010. BURT, Michael E. ; ARBEIT, Jeffrey ; BRENNAN, Murray F. Chronic arterial and venous access in the unrestrained rat. *Am. J. Physiol.*, v. 238, n. 4, p. H599-H603, Apr. 1980.
011. BUZBY, Gordon P. ; MULLEN, James L. ; STEIN, T. Peter ; ROSATO, Ernest F. Manipulation of TPN caloric substrate and fatty infiltration of the liver. *J. Surg. Res.*, v. 31, p. 46-54, 1981.

012. CAMERON, I. L. ; PAVLAT, W. A. ; URBAN, E. Adaptive responses to total intravenous feeding. *J. Surg. Res.*, v. 17, n. 1, p. 45-52, July 1974.
013. CAMPOS, Antonio Carlos ; OLER, Albert ; MEGUID, Michael M. ; CHEN, Ting-Yuan. Liver biochemical and histological changes with graded amounts of total parenteral nutrition. *Arch. Surg.*, v. 125, p. 447-450, Apr. 1990.
014. CAMPOS, Antonio Carlos L. ; PALUZZI, Michael ; MEGUID, Michael M. Clinical use of total nutritional admixtures. *Nutrition*, v. 6, n. 5, p. 347-356, Sept./Oct. 1990.
015. CERRA, Frank B. ; MAZUSKI, John E. ; CHUTE, Edmund ; NUWER, Nancy ; TEASLEY, Kathy ; LYSNE, Jolynn ; SHRONTIS, Eva P ; KONSTANTINIDES, Frank N. Branched chain metabolic support : a prospective, randomized, double-blind trial in surgical stress. *Ann. Surg.*, v. 199, n. 3, p. 286-291, March 1984.
016. CHANG, S. ; SILVIS, S. E. Fatty liver produced by hyperalimentation of rats. *Am. J. Gastroenterol.*, v. 62, n. 5, p. 410-418, Nov. 1974.
017. CHEN, Wei Jao. Utilization of Intralipid in septic rats : effects of sepsis on the clearance of exogenous fat emulsion from various organs. *JPEN*, v. 10, n. 5, p. 482-486, Sept./Oct. 1986.
018. CONDE, Ruben D. ; SCORNIK, Oscar A. Role of protein degradation in the growth of livers after a nutritional shift. *Biochem. J.*, v. 158, n. 2, p. 385-390, Aug. 1976.
019. COTTER, Richard ; TAYLOR, Crystal Ann ; JOHNSON, Robert ; ROWE, W. B. A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) and various medium-chain triglyceride (MCT)-LCT combination emulsions in dogs. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 45, p. 927-939, 1987.
020. COX, Charles E. ; BEAZLEY, Robert M. Chronic venous catheterization : a technique for implanting and maintaining venous catheters in rats. *J. Surg. Res.*, v. 18, n. 6, p. 607-610, June 1975.
021. CUTHBERTSON, David. Historical background to parenteral nutrition. *Acta Chir. Scand.*, suppl. 498, p. 2-11, Apr. 1980.
022. DALTON, R. G. ; TOURAINÉ, J. L. ; WILSON, T. R. A simple technique for continuous intravenous infusion in rats. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 74, n. 5, p. 813-815, Nov. 1969.

023. DALY, J. M. ; STEIGER, E. ; VARS, H. M. ; DUDRICK, S. J. Postoperative oral and intravenous nutrition. *Ann. Surg.*, v. 180, n. 5, p. 709-715, Nov. 1974.
024. DEITCH, Edwin A. ; WINTERTON, John ; LI, MA ; BERG, Rodney. The gut as a portal of entry for bacteremia : role of protein malnutrition. *Ann. Surg.*, v. 205, n. 6, p. 681-692, June 1987.
025. DEITCH, Edwin A. ; BERG, Rodney D. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J. Trauma*, v. 27, n. 2, p. 161-166, Feb. 1987.
026. DENBESTEN, Lawrence ; REYNA, Roberto H. ; CONNOR, William E ; STEGINK, Lewis D. The different effects on the serum lipids and fecal steroids of high carbohydrate diets given orally or intravenously. *J. Clin. Invest.*, v. 52, n. 6, p. 1384-1393, June 1973.
027. DUDRICK, Stanley J. ; WILMORE, Douglas W. ; VARS, Harry M ; RHOADS, Jonathan E. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*, v. 64, n. 1, p. 134-142, July 1968.
028. DUVOLON, Suzanne. Contribution a l'étude hématologique du rat blanc normal. Données morphologiques et numériques. *Sang*, v. 18, n. 4, p. 205-234, 1947.
029. DWORKIN, Lance D. ; LEVINE, Gary M. ; FARBER, Neil J. ; SPECTOR, Monroe H. Small intestinal mass of the rat is partially determined by indirect effects of intraluminal nutrition. *Gastroenterology*, v. 71, n. 4, p. 626-630, Oct. 1976.
030. EASTWOOD, George L. Small bowel morphology and epithelial proliferation in intravenously alimented rabbits. *Surgery*, v. 82, n. 5, p. 613-620, Nov. 1977.
031. EDMONDS, C. J. ; THOMPSON, B. D. A method allowing intravenous infusion of unrestrained rats for several weeks. *J. Physiol. (London)*, v. 207, n. 2, p. 41P-42P, Apr. 1970.
032. _____. Further development of a method for prolonged infusion of unrestrained rats. *J. Physiol. (London)*, v. 232, p. 10P-12P, March 1973.
033. EPSTEIN, Alan N. ; TEITELBAUM, Philip. A watertight swivel joint permitting chronic injection into moving animals. *J. Appl. Physiol.*, v. 17, p. 171-172, 1962.

034. EVE, Christopher ; ROBINSON, Stephen H. Apparatus for continuous long-term intravenous infusions in small animals. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 62, n. 1, p. 169-174, July 1963.
035. FARIA, Sergio ; GONÇALVES, Ernesto Lima ; MARGARIDO, Nelson Fontana ; JUKEMURA, José ; FERRAZ DE CAMPOS, Fernando Peixoto. Modelo de infusão endovenosa prolongada em ratos parcialmente restringidos. *Rev. Ass. Med. Bras.*, v. 24, n. 5, p. 144-145, maio 1978.
036. FERRELL, C. L. ; KOONG, K. J. Influence of plane of nutrition on body composition, organ size and energy utilization of Sprague-Dawley rats. *J. Nutr.*, v. 116, n. 12, p. 2525-2535, Dec. 1986.
037. GODWIN, K. O. ; FRASER, J. F. ; IBBOTSON, R. N. Haematological observations on healthy (SPF) rats. *Br. J. Exp. Path.*, v. 45, n. 5, p. 514-524, Oct. 1964.
038. GONÇALVES, Ernesto Lima ; BEVILACQUA, Rui G. ; MACHADO, Marcel C. C. ; PIOVESAN, João Baista ; MARGARIDO, Nelson ; DINO DE ALMEIDA, Alvaro ; MUSATI, Chloé C. ; GONÇALVES, Yara ; BASTOS, Eurico da Silva ; CORREA NETTO, Alípio. Secreção gástrica e úlcera péptica : estudo experimental. *Rev. Ass. Med. Bras.*, v. 14, n. 4-6, p. 81-86, 1968.
039. GONÇALVES, Ernesto Lima ; MARGARIDO, Nelson Fontana ; BEVILACQUA, Rui G. ; OSAKA, Junko Takano ; HIRATA, Carlos Eduardo. Alimentação parenteral exclusiva em ratos parcialmente restringidos : avaliação crítica do uso de emulsões lipídicas. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, v. 34, n. 5, p. 194-201, set.-out. 1979.
040. GONÇALVES, Ernesto Lima ; MARGARIDO, Nelson Fontana ; BEVILACQUA, Rui Geraldo ; FARIA, Sérgio ; OSAKA, Junko Takano ; BEHMER, Osvaldo Arruda ; HIRATA, Carlos Eduardo ; HOO LEE, Jae. Utilização de emulsões lipídicas em alimentação parenteral exclusiva : estudo experimental em ratos. *Rev. Ass. Med. Bras.*, v. 25, n. 9, p. 307-313, set. 1979.
041. GOODGAME, John T. ; LOWRY, Stephen F. ; BRENNAN, Murray F. Body weight change and nutritional adequacy in parenterally alimented rat. *J. Surg. Res.*, v. 24, n. 6, p. 520-526, June 1978.
042. GOODGER, William J. Intravenous catheter placement for fluid therapy and for central venous pressure measurements in small animals. *JAVMA*, v. 162, n. 2, p. 121-122, Jan. 1973.
043. GOODMAN, Michael N. ; RUDERMAN, Neil B. Starvation in the rat. I. Effect of age and obesity on organ weights, RNA, DNA, and protein. *Am. J. Physiol.*, v. 239, n. 4, p. E269-E276, Oct. 1980.

044. GRANTHAM, Flora H. ; HILL, Donald M. ; ROWLAND, Jesse ; GULLINO, Prieto M. Brief communication: Cage for continuous intravascular infusion of isotopes and drugs in small animals. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 55, n. 1, p. 203-205, July 1975.
045. HLAD, C.J. ; BOW, T. M. ; RACHIELE, F. M. ; ELRICK, H. New apparatus for prolonged constant infusion in the unrestrained animal. *Science*, v. 121, n. 3152, p. 779, May 1955.
046. JACOBS, H. R. D. An apparatus for constant intravenous injection into unrestrained animals. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 16, p. 901-908, [1931?].
047. JACOBS, Peter ; ADRIAENSSENS, Lieve. A simple method for repeated blood sampling in small animals. *Am. J. Lab. Clin. Med.*, v. 75, n. 6, p. 1013-1016, June 1970.
048. JANOWITZ, Henry ; GROSSMAN, M. I. Effect of parenteral administration of glucose and protein hydrolysate on food intake in the rat. *A. J. Physiol.*, v. 155, n. 1, p. 28-32, Oct. 1948.
049. JOHNSON, L. ; ROMERO, Y. S. Estudios del efecto del tiopental sódico y pentobarbital sódico en ratón, rata, conejo y cobayo del biotério del Instituto de salud pública de Chile. *Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile*, v. 25, n. 1-2, p. 17-20, 1984.
050. JOHNSON, Leonard R. ; COPELAND, Edward M. ; DUDRICK, Stanley J. ; LICHTENBERGER, Lenard M. ; CASTRO, Gilbert A. Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology*, v. 68, n. 5, part 1, p. 1177-1183, May 1975.
051. JOHNSON, Robert C. ; COTTER, Richard. Metabolism of medium-chain triglyceride lipid emulsion. *Nutr. Internatl.*, v. 2, n. 3, p. 150-158, May/June 1986.
052. JORDAN, Paul H. ; SAND, Bernard F. A method for continuous intravenous infusion of dogs confined to cages. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, v. 96, n. 1, p. 200-202, Oct. 1957.
053. KISHI, Tetsuya ; IWASAWA, Yasuo ; ITOH, Hiroshi ; CHIBATA, Ichiro. Nutritional effect of a branched chain amino acid-rich solution parenterally administered into post-operative rats. *Nutr. Rep. Internatl*, v. 25, n. 5, p. 809-817, May 1982.
054. KLEINMAN, Leonard I. ; RADFORD JR., Edward-P. ; TORELLI, Giorgio. Urea and inulin clearances in undisturbed, unanesthetized rats. *Am. J. Physiol.*, v. 208, n. 3, p. 578-584, Mar. 1965.

055. KOIDA, Y. ; MATSUDA, S. ; MIURA, H. Preparation of infusion for total parenteral nutrition. *Acta Chir. Scand.*, suppl. 466, p. 116-117, 1976.
056. KRONEVI, T. ; ROOS, K. -A. Comparison of two intravenous feeding regimens including fat emulsion in the rat. *Acta Chir. Scand.*, suppl. 466, p. 58-59, 1976.
057. KUDSK, K. A. ; SHELDON, G. F. Nutritional assessment. In: FISHER, J. E. *Surgical nutrition*. Boston : Little Brown, 1983. p. 407-420.
058. KUDSK, Kenneth A. ; STONE, James M. ; CARPENTER, Gary ; SHELDON, George F. Effects of enteral and parenteral feeding of malnourished rats on body composition. *J. Trauma*, v. 22, n. 11, p. 904-906, Nov. 1982.
059. _____. Enteral and parenteral feeding influences mortality after hemoglobin-E. coli peritonitis in normal rats. *J. Trauma*, v. 23, n. 7, p. 605-609, July 1983.
060. LANZA-JACOBY, Susan ; FISHER, Hans. Branched-chain amino acid requirements during oral feeding in adult rats. *Fed. Proc.*, v. 38, n. 3, part I, p. 284, Apr. 1979.
061. LANZA-JACOBY, Susan ; SITREN, Harry S. ; STEVENSON, Nancy R. ; WEISS, Stephen M. ; ROSATO, Francis E. Comparative adaptation to intragastric and intravenous feeding with a hypertonic alimentation diet. *Surg. Forum*, v. 31, p. 101-103, 1980.
062. LAVAU, M. ; BAZIN, R. ; HERZOG, J. Comparative effects of oral and parenteral feeding on pancreatic enzymes in rat. *J. Nutr.*, v. 104, n. 11, p. 1432-1437, Nov. 1974.
063. LEMMEL, Ernst-Martin ; GOOD, Robert A. Continuous long-term intravenous infusion in unrestrained mice-method. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 77, n. 66, p. 1011-1014, June 1971.
064. LEVINE, Gary M. ; DEREN, Julius J. ; STEIGER, Ezra ; ZINNO, Ronald. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology*, v. 67, n. 5, p. 975-982, Nov. 1974.
065. LICKLEY, H. L. A. ; TRACK, N. S. ; VRANIC, M. ; BURY, K. D. Metabolic responses to enteral and parenteral nutrition. *Am. J. Surg.*, v. 135, n. 2, p. 172-176, Feb. 1978.
066. LITTLE, J. R. ; BRECHER, George ; BRADLEY, T. R. ; ROSE, S. Determination of lymphocyte turnover by continuous infusion of H3 thymidine. *Blood*, v. 19, n. 2, p. 236-242, Feb. 1962.

067. MARGARIDO, Nelson Fontana ; GONÇALVES, Ernesto Lima ; BEVILACQUA, Ruy Geraldo ; OSAKA, Junko Takano ; HO LEE, Jae. Alimentação parenteral exclusiva em ratos parcialmente restringidos : avaliação comparativa do uso de soluções de aminoácidos e emulsões lipídicas. *Rev. Paul. Med.*, v. 94, n. 1/2, p. 11-18, jul./ago. 1979.
068. MASSONE, F. Técnicas anestésicas de laboratório. In: _____. *Anestesiologia veterinária. Farmacologia e técnicas.* Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 1988. p. 103-107.
069. MAYER, Howard E. ; BALLLARD, Dennis B. ; ABBOUD, Francois M. Use of a jugular vein shunt in the rat bioassay. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 75, n. 6, p. 1017-1019, June 1970.
070. McNURLAN, Margaret A. ; GARLICK, Peter J. Contribution of rat liver and gastrointestinal tract to whole-body protein synthesis in the rat. *Biochem. J.*, v. 186, n. 1, p. 381-383. Jan. 1980.
071. MENDELSON, M. L. Chronic infusion of tritiated thymidine into mice with tumors. *Science*, v. 135, n. 3499, p. 213-215, Jan. 1962.
072. MENG, H. C. ; KUYAMA, T. ; THOMPSON, S. W. ; FERRELL, J. F. Toxicity testing of fat emulsions : tolerance study of long-term intravenous administration of Intralipid in rats. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 16, p. 29-36, Jan. 1965.
073. NICOLAIDIS, Stylianos ; ROWLAND, Neil. Metering of intravenous versus oral nutrients and regulation of energy balance. *Am. J. Physiol.*, v. 231, n. 3, p. 661-668, Sept. 1976.
074. NICOLAIDIS, Stylianos ; ROWLAND, Neil ; MEILE, Marie-José ; MARFAING-JALLAT, Pierrette ; PESEZ, Arthur. A flexible technique for long term infusions in unrestrained rats. *Pharmac. Biochem. Behav.*, v. 2, n. 1, p. 131-136, 1974.
075. PFEIFFER, C. J. The physiologic effects of restricted activity in the rat : stress effects of chronic restraint. *Exp. Med. Surg.*, v. 25, p. 201-217, 1967.
076. POPOVIC, V. ; POPOVIC, Pava. Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. *J. Appl. Physiol.*, v. 15, p. 727-728, Jan-Nov 1960.
077. POPOVIC, Vojin ; KENT, Kenneth M. ; POPOVIC, Pava. Technique of permanent cannulation of the right ventricle in rats and ground squirrels. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, v. 113, n. 3, p. 599-602, July 1963.

078. POPP, Martin B. ; MORRISON, Seoras D. ; BRENNAN, Murray F. Growth and body composition during long-term total parenteral nutrition in the rat. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 36, n. 6, 1119-1128, Dec..1982.
079. QUIMBY, F. H. ; SAXON, P. A. ; GOFF, I. G. Total white cell counts of peripheral and heart blood of the rat. *Science*, v. 107, n. 2783, p. 447, Apr. 1948.
080. RAUL, Francis ; GALLUSER, Michel ; DOFFOEL, Michel. A comparison of intestinal adaptation to short-term intravenous versus intragastric diet in adult rats. *JPEN*, v. 11, n. 4, p. 389-393, 1987.
081. RHOADS, J. E. Development of surgical nutrition at the University of Pennsylvania. *JPEN*, v. 4, p. 464, 1980.
082. RHODE, C. Martin ; PARKINS, William ; TOURTELLOTTE, Dee ; VARS, Harry M. Method for continuous intravenous administration of nutritive solutions suitable for prolonged metabolic studies in dogs. *Am. J. Physiol.*, v. 159, n. 3, p.409-414, Dec. 1949.
083. RIELLA, Miguel Carlos. Introdução à nutrição parenteral. In: _____. Suporte nutricional parenteral e enteral. Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 1985. p. 2-4.
084. ROMERO M., Sergio ; VILLOUTA C., Gladys ; TORRES B., Y Ximena. Valores hematológicos de cobayo, conejo, rata y ratón del bioterio del Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile*, v. 25, n. 1-2, p. 11-16, 1984.
085. SILVIS, Stephen E. ; PARAGAS JR., Pablo V. Fatal hyperalimentation syndrome : animal studies. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 78, n. 6, p. 918-930, Dec. 1971.
086. SINE, Paul N. ; ENGLERT JR., E. Restraining jacket for prolonged experiments on dogs. *Lab. Animal Care*, v. 15, n. 6, p. 452-455, Dec. 1965.
087. SITREN, Harry S. ; FISHER, Hans ; ALI, Rida. Comparison of two amino acid solutions for total parenteral nutrition of normal and traumatized rats. *J. Nutr.*, v. 105, n. 10, p. 1318-1325, Oct. 1975.
088. SITREN, Harry S. ; STEVENSON, Nancy R. Circadian fluctuations in liver and blood parameters in rats adapted to a nutrient solution by oral, intravenous and discontinuous intravenous feeding. *J. Nutr.*, v. 110, p. 558-566, 1980.

089. SOBRADO, Javier ; MOLDAWER, Lyle L. ; POMPOSELLI, James J. ; MASCIOLI, Edward A. ; BABAYAN, Vigen K. ; BRISTIAN, Bruce R. ; BLACKBURN, George L. Lipid emulsions and reticulo-endothelial system function in healthy and burned guinea pigs. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 42, p. 855-863, Nov. 1985.
090. STEIGER, E. ; DALY, J. M. ; ALLEN, T. R. ; DUDRICK, S. J. ; VARS, H. M. Postoperative intravenous nutrition : effects on body weight, protein regeneration, wound healing, and liver morphology. *Surgery*, v. 73, n. 5, p. 686-691, May 1973.
091. STEIGER, Ezra ; NAITO, Herbert K. ; COOPERMAN, Avram M. ; O'NEILL, Megan. Effect of lipid calories on weight gain nitrogen balance, liver weight, and composition in total parenteral nutrition. *Surg. Forum*, v. 28, p. 83-85, 1977.
092. STEIGER, Ezra ; VARS, Harry M. ; DUDRICK, Stanley J. A technique for long-term intravenous feeding in unrestrained rats. *Arch. Surg.*, v. 104, n. 3, p. 330-332, Mar. 1972.
093. STEIN, T. P. ; BUZBY G. P. ; GERTNER, M. H. ; HARGROVE, W. C. ; LESKIW, M. J. ; MULLEN, J. L. Effect of parenteral nutrition on protein synthesis and liver fat metabolism in man. *Am. J. Physiol.*, v. 239, n. 4, p. G280-G287, Oct. 1980.
094. STEIN, T. P. ; PRESTI, M. E. ; LESKIW, M. J. ; TOROSIAN, M. E. ; SETTLE, R. G. ; SCHLUTER, M. D. Comparison of glucose, LCT, and LCT plus MCT as calorie sources for parenterally nourished rats. *Am. J. Physiol.*, v. 246, p. E277-E287, 1984.
095. STEIN, T. P. ; ORAM-SMITH, J. C. ; LESKIW, M. J. ; WALLACE, H. W. ; MILLER, E. E. Tumor-caused changes in host protein synthesis under different dietary situations. *Cancer Res.*, v. 36, n. 11, p. 3936-3940, Nov. 1976.
096. STEINER, Manfred ; BOURGES, Hector R. ; FREEDMAN, Lewis S. ; GRAY, Seymour J. Effect of starvation on the tissue composition of the small intestine in the rat. *Am. J. Physiol.*, v. 215, n. 1, p. 75-77, July 1968.
097. STENGEL JR., Alfred ; VARS, Harry M. An apparatus for continuous intravenous injections in unanesthetized animals. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 24, n. 5, p. 525-529, Feb. 1939.
098. STILL, Joseph W. ; PRADHAN, Sachindra N. ; WHITCOMB, Ernest R. Direct measurements of aortic blood pressure in unanesthetized rats. *J. Appl. Physiol.*, v. 8, p. 575-576, [1955?].

099. TERKEL, Joseph. A chronic cross-transfusion technique in freely behaving rats by use of a single heart catheter. *J. Appl. Physiol.*, v. 23, n. 4, p. 519-522, Oct. 1972.
100. TOWNE, Jonathan B. ; HAMILTON, Robert F. ; STEPHENSON JR., David V. Mechanism of hyperalimentation in the suppresion of upper gastrointestinal secretions. *Am. J. Surg.*, v. 126, n. 6, p. 714-716, Dec. 1973.
101. WAITZBERG, Dan L. ; BARBOSA E SILVA, Maria Crisitna Gonzalez TEIXEIRA DA SILVA, Maria de Lourdes ; PINTO JR., Paulo Engler ; CORREIA, Barbara F. C. ; BORGES, Viviane Chaer ; HABR-GAMA, Angelita ; GAMA-RODRIGUES, Joaquim. Estado atual de triglicerídios de cadeia média em nutrição enteral e parenteral. *GED*, v. 5, n. 4, p. 103-111, out./dez 1986.
102. WALTER, Florence ; ADDIS, T. Organ work and organ weight. *J. Exper. Med*, v. 69, n. 3, p. 467-483, Mar. 1939.
103. WEEKS, James R. ; DAVIS, John D. Chronic intravenous canulas for rats. *J. Appl. Physiol.*, v. 19, n. 3, p. 540-541, 1964.
104. WEINSTEIN, Stephen A. ; ANNAU, Zoltan. A chronic cross-circulation technique for rats. *J. Appl. Physiol.*, v. 23, n. 4, p. 601-604, Oct. 1967.
105. WHITTLESEY, Philip. A continuous intravenous infusion apparatus for the unanesthetized dog. *J. Lab. Clin. Med.*, v. 43, n. 2, p. 324-326, Feb. 1954.
106. WILLS, Lucy ; MEHTA, Maneck M. Determination of normal blood standards for the nutritional laboratory's stock albino rat. *Indian J. Med. Res.*, v. 18, p. 307-317, 1930-1931.
107. WITTGENSTEIN, Eva ; ROWE JR., Kenneth. A technique for prolonged infusion of rats. *Lab. Animal Care*, v. 15, n. 5, p. 375-378, 1965.
108. WOODYATT, R. T. An improved volumetric pump for continuous intravenous injections. *J. Biol. Chem.*, v. 41, n. 3, p. 315-318, Mar. 1920.
109. YAMAGUCHI, Nagamassa ; WAITZBERG, Dan L. ; GONÇALVES, Ernesto Lima. *Acta Cir. Bras.*, v. 4, n. 3, p. 122-124, 1989.