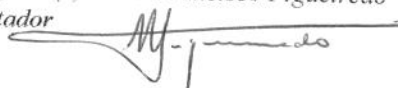


ELIANA PIRES DE OLIVEIRA DIAS

**INFLUÊNCIA DA OBSTRUÇÃO URETERAL AGUDA NA
FILTRAÇÃO GLOMERULAR E NO MANUSEIO TUBULAR DE
ELETRÓLITOS**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de Clínica Médica, da aluna ELIANA PIRES DE OLIVEIRA DIAS

*Prof(a). Dr(a). José Francisco Figueiredo
Orientador*



CAMPINAS

2001

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

ELIANA PIRES DE OLIVEIRA DIAS

**INFLUÊNCIA DA OBSTRUÇÃO URETERAL AGUDA NA
FILTRAÇÃO GLOMERULAR E NO MANUSEIO TUBULAR DE
ELETRÓLITOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de Mestre em Clínica Médica,
área de Concentração Clínica Médica

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ FRANCISCO FIGUEIREDO

CAMPINAS

2001

UNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
D543i
V EX
TOMBO BC/ 51389
PROC 16.837/02
C DX
PREÇO R\$ 11,00
DATA 07/11/02
Nº CPD

CM00176311-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

BIB ID 266076

D543i

Dias, Eliana Pires de Oliveira

Influência da obstrução ureteral aguda na filtração glomerular e no manuseio tubular de eletrólitos / Eliana Pires de Oliveira Dias.
Campinas, SP : [s.n.], 2002.

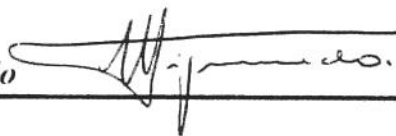
Orientador : José Francisco Figueiredo

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Insuficiência Renal Aguda. I. José Francisco Figueiredo. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

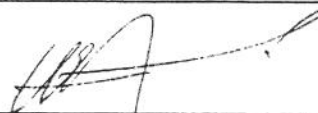
Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Prof. Dr. José Francisco Figueiredo*

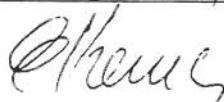


Membros:

1. Professor Doutor Waldir Eduardo Garcia



2. Professor Doutor Eduardo Homs



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31.07.01

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a pessoa que me ensinou o que é amar incondicionalmente. O seu amor por mim, mais que um conforto da alma, foi uma lição de vida.

À minha Vozona

RECONHECIMENTO

Não poderia, nunca, deixar de reconhecer o amor e dedicação de meus pais, que não medem esforços para que eu conquiste meus ideais.

Este trabalho não estaria completo se não registrasse, neste momento, meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram para sua concretização.

Em maior ou menor escala, foram os colaboradores e, creio tão consciente do quanto me auxiliara, que acho desnecessário cita-los nominalmente.

Quero que saibam, entretanto, que a mais profunda gratidão, aquela que não se traduz em palavras e a que realmente conta, permanecerá gravada em minha alma para sempre.

Jamais os esquecerei !

CRÉDITOS

Ao Prof. Dr José Francisco Figueiro pelo incentivo, orientação, paciência e principalmente por sua generosidade em ensinar-me como um professor dedicado, a amar e respeita esta profissão, por vezes tão dura, mas gratificante, a de Professor.

Ao Prof. Dr Eduardo Homsí e ao Prof Dr Waldir Eduardo Garcia, pela amizade, incentivo e participação na confecção e na publicação deste trabalho.

Ao Prof. Dr Gentil Alves Filho a quem devo minha formação como médica nefrologista, por sua dedicação ímpar, como mestre e orientador, por seu carinho, que muitas vezes parece de um pai para com um filho.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe e
aprende o que ensina”.*

Cora Coralina.

	págs.
RESUMO	xiii
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Aspectos Gerais	18
1.2 Epidemiologia	20
1.3 Classificação	24
1.4 Consequências da Obstrução no Trato Urinário	24
1.5 Modelos Experimentais de Obstrução Ureteral	26
1.6 Fisiopatologia	29
1.7 Alterações Histológicas	58
2 OBJETIVO	61
3 MATERIAL E MÉTODOS	63
3.1 Animais de Experimentação	64
3.2 Procedimentos Cirúrgicos	64
3.3 Procedimentos Experimentais em Gaiola Metabólica	65
3.4 Grupos Experimentais	66
3.5 Avaliação do Crescimento Renal	70

3.6	Metodologia Analítica	70
3.7	Formulas Utilizadas	71
3.8	Análise Estatística	72
4	RESULTADOS	74
4.1	Resultados da Série I	77
4.2	Resultados da Série II	87
4.3	Resultados da Série III	101
5	DISCUSSÃO	115
5.1	Avaliação crítica da metodologia utilizada	116
5.2	Discussão da Série I	121
5.3	Discussão da Série II	126
5.4	Discussão da Série III	140
6	CONCLUSÕES	147
6.1	Conclusões da Série I	148
6.2	Conclusões da Serie II	148
6.3	Conclusões da Série III	149
7	SUMMARY	151
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	153

9	APÊNDICE	184
9.1	Planilhas de Dados da Série I	185
9.2	Planilhas de Dados da Série II	190
9.3	Planilhas de Dados da Série III	194

ABREVIATURAS UTILIZADAS

d	dias
g	gramas
h	horas
Kg	kilogramas
l	litros
mEq	milequivalentes
mg	miligramas
min	minutos
mmol	milimoles
mOsm	miliosmois
μl	microlitros

AD	aporte distal
AGII	angiotensina II
BGT	balanço glomérulo-tubular
CCr	clearance de creatinina
CE	carga excretada
CF	carga filtrada
CL	contralateral
Cli	clearance de lítio
Cr	creatinina
DCC	ducto coletor cortical
DCM	ducto coletor medular
FE	fração de excreção
FPR	fluxo plasmático renal
FSR	fluxo sanguíneo renal

HAD	hormônio anti-diurético
HRC	hipertrofia renal compensatória
IRC	insuficiência renal crônica
IECA	inibidor da enzima de conversão da angiotensina
NO	óxido nítrico
NOS	óxido nítrico sintase
OUB	obstrução ureteral bilateral
OUU	obstrução ureteral unilateral
PG	prostaglandina
PRD	peso do rim direito
PRE	peso do rim esquerdo
PSRD	peso seco do rim direito
PSRE	peso do rim esquerdo
RFrP	reabsorção fracional proximal
RFrD	reabsorção fracional distal
TFG	taxa de filtração glomerular
TP	túbulo proximal
TxA ₂	tromboxane A ₂
UNx	uninefrectomia
vs	“versus”
V _{min}	volume por minuto
V _{max}	volume urinário máximo por minuto

RESUMO

Os termos comumente usados para descrever a obstrução do trato urinário e suas conseqüências são: hidronefroze, uropatia obstrutiva e nefropatia obstrutiva. A nefropatia obstrutiva pode se manifestar clinicamente como redução súbita ou gradual da função renal. Assim sendo, esta redução pode ser suspensa e revertida quando a desobstrução é promovida. Então a nefropatia obstrutiva difere da maioria das doenças que afetam o rim por ser potencialmente curável.

Esta obstrução pode ser conseqüência de alterações anatômicas ou funcionais da uretra, bexiga, ureteres ou pelve renal. Desta forma, podem ser congênitas ou adquiridas. A uropatia obstrutiva é uma doença com alta incidência na infância, evoluindo com freqüência para IRC terminal, que declina na idade adulta e volta a ascender após os 60 anos de idade.

Por conseguinte, pelo alto impacto e pela sua possível reversibilidade é que optamos por criar um modelo de obstrução, que pudesse ser facilmente revertido, a fim de facilitar os estudos de clearance global e manuseio tubular de sódio, a partir do clearance de lítio, em animais acordados.

A fim de estudarmos a obstrução ureteral adotamos o seguinte procedimento:

1º. utilizamos o modelo de hipertrofia renal compensatória, através da uninefrectomia, para estimular o crescimento em rins previamente obstruídos por 24 horas, e avaliamos o impacto dessa obstrução na recuperação, temporalmente, e sobre seus aspectos funcionais, hemodinâmicos e tubulares renais, além de inferirmos o crescimento renal através da massa seca renal obtida.

2º. avaliamos, através de um modelo de obstrução progressiva (12 h, 24 h e 7 dias), qual sua influência sobre a função glomerular e tubular, e o crescimento no rim contralateral à obstrução.

Para tanto, dividimos os experimentos em 3 séries, um grupo de animais uninefrectomizados comparados a controles de animais com dois rins (Experimento II vs Experimento III); um grupo previamente obstruído por 24 h e submetido à uninefrectomia (UNx) contralateral, que comparamos aos nefrectomizados acima citados (Experimento III vs. Experimento II); e, finalmente, animais obstruídos por tempos diversos (12h, 24h e 7 dias) cuja avaliação do rim contralateral (CL) foi comparada a animais com rins intactos

(Experimento IV vs Experimento IB). Com estas manobras obtivemos os seguintes resultados:

SÉRIE I

Os animais UNx foram aqui utilizados como grupo de controle da manobra experimental principal, Obstrução ureteral unilateral (OUU), a resposta funcional do grupo UNx foi similar aos trabalhos descritos na literatura. Nos animais uninefrectomizados, quando comparado aos animais controle, observamos um aumento da taxa de filtração glomerular, traduzida pelo clearance de creatinina já nas primeiras horas da manobra experimental, e a fração de excreção de lítio e sódio também aumentaram imediatamente após a uninefrectomia. Não detectamos qualquer alteração na reabsorção distal de sódio, enquanto que a reabsorção fracional proximal de sódio estava diminuída. O crescimento foi confirmado pelo aumento do peso seco renal, neste experimento.

SÉRIE II

Comparamos os grupos previamente obstruídos aos seus controles uninefrectomizados e observamos o seguinte: nos animais previamente obstruídos, houve um retardo na adaptação compensatória da TFG após a ocorrência da UNx. Ocorreu natriurese persistente nos grupos obstruídos, por alteração na capacidade absorptiva pós-proximal, independentemente da recuperação da TFG. O aumento do volume renal no grupo obstruído não dependeu apenas da hidronefrose sofrida, pois se notou também um aumento do peso seco renal, reforçando a hipótese que tenha ocorrido HRC nestes animais.

SÉRIE III

O comportamento do rim contralateral à obstrução foi diferente da resposta obtida no rim obstruído, citada acima. O rim CL apresentou aumento na taxa de filtração glomerular com relação ao controle, e quanto maior o tempo de obstrução, maior foi o clearance de creatinina. A natriurese, assim como a caliurese, só ascenderam após 7 dias de obstrução. E, finalmente, o crescimento renal contralateral, representado pelo peso seco,

estava aumentado em todos os grupos experimentais, sugerindo que a manobra promove HRC.

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

A uropatia obstrutiva, também chamada hidronefrose ou nefropatia obstrutiva, são termos freqüentemente utilizados para descrever a obstrução do trato urinário ou suas conseqüências. A uropatia obstrutiva refere-se a alterações estruturais do trato urinário que impedem o fluxo urinário. Passa a existir a necessidade de aumentar a pressão proximal para transmitir o fluxo usual através do ponto de obstrução e, desta forma, ocorre dilatação na porção proximal do sítio da obstrução, sendo esta dilatação chamada de hidronefrose.

A dilatação ureteral e do sistema calicial não indicam, necessariamente, a presença de uropatia obstrutiva, entretanto podemos citar a ocorrência de refluxo vesico-ureteral, megaureter primário e diabetes insípidos, como exemplos de causas de dilatação ureteral não obstrutiva. Apesar de que, em cada um desses casos, pode ocorrer lesão renal.

Deste modo, para efeito conceitual, a nefropatia obstrutiva é a doença renal resultante da diminuição do fluxo urinário e, nesta condição, a interrupção do fluxo urinário causa, inicialmente, aumento da pressão retrógrada que tem efeitos diretos e indiretos sobre as estruturas do parênquima e, conseqüentemente, prejuízo da função renal (KLAHR, *et al.*, 1980).

Existem várias causas para a doença obstrutiva e caminhos distintos para seu diagnóstico. O termo nefropatia obstrutiva pode ser utilizado para referir várias alterações na função renal que resultam da obstrução das vias urinárias. A exata incidência de uropatia obstrutiva e seus custos são difíceis de inferir, porque a obstrução ocorre em uma variedade muito grande de doenças que podem resultar em hospitalização e intervenção cirúrgica.

Assim, a nefropatia obstrutiva pode se manifestar clinicamente como um abrupto ou gradual e insidioso declínio da função renal, esta diminuição da função renal pode ser detida e revertida se a obstrução for corrigida tecnicamente, por isso a nefropatia obstrutiva difere da maioria das doenças renais por ser potencialmente reversível, embora possam deixar seqüelas funcionais permanentes, por lesão do parênquima renal (CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993)

Estas lesões podem interferir no rim de diversas formas: inicialmente os efeitos da obstrução podem atuar no transporte renal de íons, que dependem da fase de obstrução e se esta é unilateral ou bilateral, apesar de estudos em túbulos isolados de rins obstruídos de coelho terem demonstrado que as alterações destes são as mesmas na obstrução unilateral e bilateral (HANLEY & DAVIDSON, 1982). Após a desobstrução ocorre uma diurese chamada de pós-obstrutiva. Esta diurese acontece apenas na obstrução total pela reabsorção de outros solutos, pelo estado hipervolêmico, pelo aumento da concentração de uréia plasmática e pela quebra do mecanismo de contra corrente medular; por outro lado na obstrução unilateral este fenômeno é menos intenso, talvez pelo fato do rim contralateral coordenar a formação de urina. (DAL CANTON, *et al.*, 1980; CLAEISSON, *et al.*, 1989; KEKOMAKI & VAPAATALO, 1989; KAUKER & ZAWADA, 1992)

Considerando os aspectos fisiopatológicos existentes, diversos fatores podem estar envolvidos na poliúria e na natriurese pós-obstrutiva, tais como alterações no metabolismo de prostaglandinas, que podem ocorrer na regeneração da obstrução (HARRIS & GILL, 1981); fatores físicos peritubulares (KLAHR, 1983); alteração do mecanismo de "feedback" tubuloglomerular durante a obstrução (MORRISON & BENABE, 1981; TANNER, 1985); e fatores humorais e neurais, como receptores de substância P na pelve renal que respondem a um aumento de pressão intrapélvica (REYES & KLAHR, 1992; REYES, *et al.*, 1992).

Alguns trabalhos mais atuais (STORCH, *et al.*, 1992; YANAGISAWA, *et al.*, 1993) demonstram aumento de substâncias que participam ativamente do crescimento e fibrose do tecido renal, que estão relacionadas com o tempo e o grau de obstrução.

Destarte, a obstrução urinária desencadeia alterações complexas tanto hormonais como hemodinâmicas, que alteram o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. As alterações na função tubular são consequência direta do fenômeno obstrutivo e, indireta das alterações do meio extracelular (KLAHR, 1983; JONES, *et al.*, 1987; KLAHR, *et al.*, 1988)

1.2 EPIDEMIOLOGIA:

A obstrução das vias urinárias é uma patologia bastante freqüente em nosso meio e sua freqüência difere de acordo com a idade e o sexo do paciente. O curso e a gravidade deste quadro dependem do grau e da duração da obstrução e pode acometer um ou os dois rins (KLAHR, *et al.*, 1988)

Das internações nos Estados Unidos, a por obstrução é considerada a 4ª causa nos homens e a 6ª nas mulheres (COGGINS, *et al.*, 1998; KLAHR, 1998). Durante 5 anos, de 1989 a 1993, nos Estados Unidos, cerca de 5.000 pacientes, com diagnóstico de nefropatia obstrutiva, iniciaram tratamento específico para insuficiência renal cônica (IRC) terminal ("EXCERPTS FROM THE UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM 1996; ANNUAL DATA REPORT," 1996). Durante esse período a nefropatia obstrutiva acometeu 2% dos renais crônicos em diálise e 0,1% dos pacientes com diagnóstico de nefropatia obstrutiva congênita. Dos 4.869 pacientes, 7% tinham 20 anos, 36%, entre 20 e 64 anos e a maioria, 57%, tinha mais de 64 anos. A maior parte dos pacientes era do sexo masculino (74%) e branco (81%).

Nas crianças, a nefropatia obstrutiva é mais freqüente, devido à presença de anormalidades congênitas do trato urinário, sendo uma causa comum de IRC terminal (RAVIV, *et al.*, 1994; DEWAN, *et al.*, 1998). A obstrução do trato urinário no início da gestação, pode causar displasia renal; ocorrendo no final da gestação ou após o nascimento acarretará perda da função renal, irreversível (PETERS, 1997).

Nos adultos, a incidência de nefropatia obstrutiva diminui até a 4ª década e volta a ascender entre os 60 e 65 anos, particularmente nos homens, onde predomina o aumento de doenças da próstata. A complicação urológica mais freqüente na hiperplasia nodular da próstata (HNP) e câncer de próstata é a obstrução das vias de saída da bexiga e a hidronefrose.. Estas são causadas pela compressão local e pela expansão linfática (CAMPBELL & ALDIS, 1980). A obstrução vesical é um sintoma comum que permite o diagnóstico.

COLOMBEL, *et al.*, 1997 relacionaram a hidronefrose como fator prognóstico de resposta ao uso de bloqueadores andrógenos no tratamento do câncer de próstata.

Entretanto a presença de obstrução da via de saída (vesical), apenas, não pode ser considerada como fator prognóstico da mesma terapêutica .

No Brasil, a hiperplasia prostática é considerada um problema de Saúde Pública, 50% dos homens com mais de 50 anos irão apresentar sintomas relacionados à HNP e, destes 20 a 30% apresentarão obstrução da via de saída, com ou sem hidronefrose (NETTO JÚNIOR,1999).

Em necrópsias a estimativa de incidência de hidronefrose, no mundo, é de 3 a 4%, mas a incidência pode diferir nas diferentes partes do mundo (CHEVALIER & KLAHR, 1998).

A hidronefrose não é rara e juntamente com a hipertensão arterial são as causas que permitem fazer diagnóstico precoce, prevenindo, assim, a evolução para insuficiência renal crônica. Até mesmo na fase neonatal, com as novas técnicas utilizadas pela medicina fetal, é possível diagnosticar e tratar o feto, antes que as conseqüências irreversíveis da obstrução crônica se instalem. Os sintomas e sinais da uropatia obstrutiva são extremamente variados, sendo algumas das apresentações clínicas muito específicas entre as determinadas causas de obstrução.

Uma causa comum, e geralmente temporária, de obstrução das vias urinárias, é a provocada por cálculos renais. A litíase renal é uma patologia de alta incidência, atinge aproximadamente 5% a 10% da população mundial (KLAHR, 1983). Talvez no adulto jovem esta seja a causa de maior incidência de obstrução ureteral. Alguns autores relataram na literatura, casos de anúria gerada por obstrução unilateral por cálculo (HULL, *et al.*, 1980; MALETZ, *et al.*, 1993). Esta parada transitória de produção de urina pelo rim contralateral, na ausência de choque, hipovolemia severa ou sepse ,é incerta. Descrita inicialmente como anúria reflexa, foi justificada mais tarde com os estudos realizados por DiBona (1980), demonstrando a participação nervosa simpática nas variações pressóricas intrapélvicas e na hemodinâmica renal (FRANCISCO, *et al.*, 1980).

A classificação etiológica da obstrução urinária é muito arbitrária e pode ser agrupada para cada categoria de paciente acometido. A uropatia obstrutiva pode ser devido a anormalidades funcionais ou anatômicas de uretra, bexiga, ureteres ou pelve renal. Estas alterações podem ser congênitas ou adquiridas.A uropatia obstrutiva também ocorre durante

o curso de doenças extrínsecas ao sistema urinário. A maior causa de uropatia obstrutiva estão descritas abaixo; a título de ilustração, DIAS *et al.*, 1999:

1.2.1 TRATO URINÁRIO SUPERIOR.

A Causas Intrínsecas

1 Intraluminal

Depósitos intratubulares de cristais (ácido úrico)

Ureter: urolitíase, coágulos, necrose de papila renal, micetomas

2 Intramural

Disfunção da junção ureteropélvica ou ureterovesical

Válvula ureteral, pólipos ureteral, estenose ureteral

B Causas Extrínsecas

1 Lesão Vascular

Aneurisma: aorta abdominal, vasos ilíacos

Anormalidades vasculares: junção ureteropélvica

Alterações venosas: Ureter retrocaval, trombose puerperal da veia ovariana

Fibrose após reconstrução cirúrgica vascular

2 Originários do Sistema Reprodutor

Útero: gravidez, prolapso, tumor, endometriose

Ovário: abscesso, tumor, ovário remanescente

Abscesso tubo-ovariano, ducto cístico de Gartner

3 Lesão do Trato Gastrointestinal

Doença de Crohn, diverticulite, abscesso no apêndice cecal, tumores, tumor pancreático, abscessos, cistos

4 Doenças do Retroperitônio

Fibrose retroperitoneal (idiopática, por radiação)

Inflamatório: tuberculose, sarcoidose

Hematomas

Tumores primários do retroperitônio (Lipoma, sarcoma, etc.)

Tumor metastático para o retroperitônio (Cervix, bexiga, cólon, próstata, etc.)

Linfocele

Lipomatose pélvica

1.2.2 TRATO URINÁRIO INFERIOR

A) Fimose, Estenose do Meato, Parafimose

B) Uretra:

Estenose, Litíase, Divertículo, Válvula de Uretra Anterior e Posterior, Abscesso Periuretral, Cirurgia de Uretra

C) Próstata:

Hiperplasia Benigna, Cálculo Prostático, Abscesso, Carcinoma

D) Bexiga

Bexiga neurogênica: trauma raquimedular ou alteração congênita, diabetes, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson

Cálculo vesical

Câncer de bexiga

Disfunção do colo vesical
Trauma
Lesão de quadril
Fratura pélvica

1.3 CLASSIFICAÇÃO

A uropatia obstrutiva é classificada de acordo com: (1) a duração, (2) o grau e (3) o sítio de obstrução. Quando a obstrução é de curta duração, apenas alguns dias, é chamada de aguda, freqüentemente por cálculo, coágulos, ou necrose de papila.(KLAHR, 1983; CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993)

A obstrução que progride lentamente e de longa duração é chamada de crônica, como nas anormalidades ureteropélvicas ou ureterovesicais congênitas, na fibrose retroperitoneal e no cálculo coraliforme.

A obstrução pode também ser classificada em: de alto grau, quando é completa, e de baixo grau, quando é parcial ou incompleta. As obstruções do trato urinário alto, como a disfunção da junção ureteropélvica, são obstruções renais normalmente unilaterais. As obstruções do trato urinário baixo, situadas abaixo da junção ureterovesical são normalmente renais bilaterais. Na litíase renal a obstrução também pode ser total ou parcial, aguda ou crônica, sendo que esta última pode evoluir para fibrose intersticial e perda funcional do rim.

1.4 CONSEQÜÊNCIAS DA OBSTRUÇÃO NO TRATO URINÁRIO

A urina se move dos cálices e pelve em direção ao ureter por impulsos contráteis gerados por sítios elétricos nos cálices. Esta atividade elétrica causa peristalse pelvoureteral e peristalse , que impulsionam a urina da pelve renal para a bexiga.

Em fluxos urinários normais ou baixos, a propagação da atividade elétrica é normalmente bloqueada na pelve renal ou na junção ureteropélvica, resultando em uma frequência de contração calicial maior que a ureteral. Quando o fluxo aumenta, a contração ocorre com a mesma frequência no ureter e nos cálices.

Quando a pressão intrapélvica aumenta, a pelve renal fica repleta de urina que é expulsa com dificuldade, para o ureter, ocorrendo então, contração do ureter proximal, que está repleto, movendo o "bolus" de urina em direção à porção distal do ureter; assim, pela eficiente propulsão do "bolus" de urina, a contração peristáltica deve colapsar completamente as paredes ureterais. A pressão ureteral basal ou de repouso é de aproximadamente 0 a 5 cm H₂O; como as ondas de peristalse são superpostas a pressão basal atinge 20 a 60 cm H₂O, em intervalos de 10 a 30 segundos (HARRIS & GILL, 1981; KLAHR, 1983; CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993).

A urina, em condições normais, entra na bexiga através da junção ureterovesical, por transporte unidirecional, e nestas condições a pressão intrarureteral na junção ureterovesical excede a pressão intravesical, movendo a urina, sem impedimento do ureter, para a bexiga.

Quando o movimento da urina no ureter se torna inadequado, ocorre estase urinária, levando à dilatação ureteral e, finalmente, ao cessar da atividade peristáltica, deste modo, a urina é transportada do ureter até a bexiga, por escoamento. Muitos litros de urina escoado do ureter no decorrer do tempo agravam a dilatação ureteral. Esta dilatação e a parada da atividade peristáltica são resultantes da obstrução do fluxo urinário ou do fluxo excessivo de urina através do sistema. Tem sido postulado que o maior dano renal, desencadeado pelo aumento da pressão, ocorre logo após o início da obstrução ureteral (KLAHR, 1983; MORSING, *et al.*, 1987; CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993). As observações clínicas que dão suporte esta hipótese são (KLAHR, *et al.*, 1988; KLAHR, 1991a):

- A) o aumento da pressão ureteral que ocorre durante a obstrução aguda, como o observado durante a passagem de cálculos;
- B) em pacientes com obstrução incompleta há uma inversão da correlação entre a pressão intrapélvica e o tempo;

C) pacientes com uropatia obstrutiva congênita, que tendem a ser estática, têm preservação satisfatória da função renal por quatro ou cinco décadas de vida.

Estes danos na obstrução renal poderiam ser potencializados por condições que aumentam agudamente a pressão ureteral, assim como o aumento do grau de obstrução (NAVAR, 1970; NAVAR & BAER, 1970), ou o aumento do fluxo urinário, ou ambos. O fluxo urinário elevado pode ocorrer por um aumento na ingestão de fluidos, ou após a administração de diuréticos (JAENIKE, 1970).

Os efeitos da uropatia obstrutiva nos rins são decorrentes de interações complexas entre hemodinâmica glomerular e função tubular ((KLAHR, *et al.*, 1988; KLAHR, 1991b).

Estudos experimentais, em animais, têm sido utilizados para examinar a fisiopatogenia da obstrução, já que em humanos é impossível se determinar o tempo exato de início da obstrução e obter medidas funcionais repetidas.

1.5 MODELOS EXPERIMENTAIS DE OBSTRUÇÃO URETERAL

Nesta parte, será apresentada, de forma progressiva, a história das técnicas e fatores, que puderam influenciar o estudo da obstrução ureteral

Os primeiros estudos de obstrução ureteral em animais de experimentação (cão, coelho e ratos) foram desenvolvidos por Beer, em 1912 e Hinman, na década de 20, onde, estudavam o retorno da função renal após a realização de obstrução ureteral (HINMAN, 1971).

O grau de recuperação renal foi observado por Govan, em 1961, que demonstrou sua proporcionalidade com a duração da obstrução ureteral. Após 7 dias de obstrução ureteral em cães, havia recuperação parcial da função renal, entretanto, quando a obstrução se estendia por 4 semanas, não havia qualquer recuperação (CONSTANTINOU, *et al.*, 1974)

Em 1956 GOTTSCHALK e MYLLER descreveram uma nova técnica, que permitia a avaliação de pressões no túbulo proximal e em capilares glomerulares superficiais, e comparava-as com as pressões ureterais e venosas. Esta foi a primeira descrição da técnica

de micropunção glomerular. Para tanto, era necessário obstruir o túbulo proximal com uma gota de óleo não tóxico (LORENTZ, *et al.*, 1972)

Este modelo também foi utilizado por Navar, a primeira vez em 1957, para avaliar as pressões no túbulo proximal, no túbulo distal e nos capilares glomerulares, durante a promoção de diurese osmótica em ratos. (NAVAR & BAER, 1970)

Da mesma forma, SELKURT, *et al.*, 1965, além da aferição nas pressões, tubulares e glomerulares, estudaram a filtração glomerular durante a obstrução do fluxo tubular, através do modelo experimental de micropunção em ratos, descrito por GOTTSCHALK.

Ao mesmo tempo, inicia-se a avaliação das alterações estruturais renais e ureterais, por tempos distintos de obstrução (7,14,28 e 42 dias) e de desobstrução (1, 3 e 12 meses); estes estudos foram levados a efeito por VAUGHAN & GILLENWATER, 1971, através de pielografia ascendente e de secção transversal dos ureteres de cães, submetidos a obstrução ureteral unilateral.

Mais recentemente, em 1972, BRENNER descreveu um modelo de ultrafiltração glomerular, utilizando a técnica de micropunção glomerular (DEEN, *et al.*, 1972), este modelo permitiu que se estudasse, especificamente a hemodinâmica glomerular na obstrução ureteral aguda (DAL CANTON, *et al.*, 1980).

Paralelamente aos estudos hemodinâmicos, no final dos anos 70 , começaram a aparecer outras avaliações, e as prostaglandinas assumiram o papel principal nas alterações vasculares desencadeadas na obstrução ureteral (NISHIKAWA, *et al.*, 1977; ALLEN, *et al.*, 1978; CADNAPAPHORNCHAI, *et al.*, 1978; SMITH, *et al.*, 1979)

Por outro lado, em 1980, pesquisadores publicaram um trabalho, no qual foi demonstrado o possível papel do sistema renina-angiotensina como responsável pela vasoconstrição ocorrida durante a obstrução ureteral. No modelo em que utilizaram ratos submetidos à OUU por 24 horas, inferiram também a possível interação deste sistema com os ecosanoides vasodilatadores e vasoconstritores (YARGER, *et al.*, 1980).

Com o advento da técnica do túbulo isolado “in vitro”, CAMPBELL, *et al.* (1985) estudaram o ducto coletor cortical (DCC) de rins de coelhos obstruídos por 4 horas. Observaram que apesar dos DCC dos animais obstruídos manterem o gradiente osmótico, sua capacidade de resposta à vasopressina estava prejudicada e o tratamento prévio dos

animais obstruídos com corticosteroides não revertia esta alteração. Porém, o tratamento com indometacina, modulava a resposta à vasopressina, sugerindo, que o efeito poderia ser mediado por prostaglandina.

Nessa linha de pesquisa, e com a melhora das técnicas laboratoriais empregadas no modelo experimental de obstrução ureteral, foi demonstrada, e posteriormente confirmada, a participação do sistema renina-angiotensina. A ativação desse sistema na obstrução ureteral e sua participação na redução do fluxo plasmático no capilar glomerular, contribuem para a queda da taxa de filtração glomerular por néfron, para a redução do coeficiente de ultrafiltração e para o aumento na pressão de filtração (YANAGISAWA, *et al.*, 1990b; PIMENTEL, *et al.*, 1993; PIMENTEL, *et al.*, 1994; KLAHR & MORRISSEY, 1998)

Foi demonstrado, ainda, através do modelo experimental de obstrução ureteral, que o aumento na síntese de prostanóides tanto vasodilatadores como vasoconstritores era mediada pela atividade de fosfolipases e cicloxigenases, estimuladas pela angiotensina II e tromboxane. (YANAGISAWA, *et al.*, 1991b)

Os dados apresentados, até o momento, são provenientes, na grande maioria, de estudos do efeito da obstrução aguda completa (menos de 48 horas) na função glomerular e tubular renal, assim como a participação de vários mediadores dos sistemas humorais e neurais.

Os efeitos da obstrução crônica, unilateral e bilateral, e da obstrução parcial, do trato urinário, as quais foram menos estudados até o início da década de 80, devido às dificuldades técnicas geradas, dificuldades essas, que se explicam ou pelos graus distintos de obstrução, presentes na obstrução parcial, ou pela perda funcional global, nos estudos de recuperação de obstrução crônica, ou, ainda, pela presença freqüente de infecção urinária. Deste modo no modelo de obstrução ureteral é necessário maior senso crítico; atualmente, a obstrução ureteral crônica é mais utilizada em animais, como modelo para estudo de inflamação e fibrose túbulo-intersticiais (KLAHR, 1998; KLAHR, 1999b)

Como visto nesta apresentação da introdução, existem diferenças e semelhanças na fisiopatogenia da obstrução ureteral unilateral e bilateral; as quais discutiremos paralelamente, considerando sempre o fato de que as alterações provenientes de obstruções unilaterais parecem modificar não só o rim ipsilateral, como o contralateral à obstrução.

Sabendo que este estudo foi desenvolvido a partir de um modelo experimental de obstrução aguda, as discussões, da sua fisiopatogenia, apresentadas a seguir, darão maior ênfase às alterações encontradas nas obstruções agudas.

Embora o trabalho realizado seja tecnicamente de avaliação global do órgão, optou-se por fazer uma introdução mais abrangente desta importante patologia, considerando a necessidade de ter um maior subsídio para a discussão.

1.6 FISIOPATOLOGIA

1.6.1 HEMODINÂMICA GLOMERULAR

Efeito da Obstrução Ureteral Aguda

No início da obstrução ureteral ocorre queda na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (KLAHR, *et al.*, 1988). A manutenção da TFG residual, após a ligadura do ureter, se deve: à reabsorção contínua de sal e água ao longo do néfron, à capacidade de dilatação do trato urinário e às alterações na hemodinâmica renal. A filtração glomerular é determinada por quatro fatores:

- A) diferença na pressão hidrostática entre a luz do capilar glomerular e o espaço de Bowman (ΔP);
- B) fluxo plasmático renal (Q_A);
- C) coeficiente de ultrafiltração (K_f) na parede do capilar glomerular, o qual corresponde indiretamente à área total de filtração do capilar glomerular e à permeabilidade intrínseca à água e aos pequenos solutos;
- D) diferença de Pressão Oncótica ($\Delta \pi$) ao longo da parede do capilar glomerular.

Estes parâmetros podem ser modificados mediante uma obstrução ureteral, e a maneira pela qual serão alterados depende do grau da obstrução, da presença ou não de um rim contralateral (CL) “funcionante” e do estado volêmico do paciente ou animal obstruído.

A – PRESSÃO HIDROSTÁTICA (ΔP).

A ligadura do ureter aumenta a pressão ureteral. Esta pressão é refletida instantaneamente para o túbulo proximal (TP), tornando, desta forma, a pressão do TP maior que a do ureter.

O aumento da pressão intratubular depende do grau de hidratação do animal, do fluxo urinário e se esta obstrução foi unilateral (OUU) ou bilateral (OUB). Após uma hora de obstrução ureteral, mesmo na presença dos fatores acima citados, a pressão tubular proximal se eleva (KLAHR, *et al.*, 1980).

Concomitante ao aumento da pressão intratubular, ocorre elevação da pressão hidrostática no capilar glomerular (CANTON, *et al.*, 1977), mas esta não é proporcional aos níveis pressóricos, atingidos pela pressão intratubular, entretanto a pressão hidrostática, ao longo do capilar glomerular, começa a diminuir, o que resulta em queda na TFG (ICHIKAWA, 1982). Após 6 horas de obstrução ureteral, a pressão intratubular começa a cair e, posteriormente, com 24 horas de obstrução, a mesma pressão é menor (YARGER, *et al.*, 1972; WRIGHT, 1974) ou igual (CANTON, *et al.*, 1979) aos valores obtidos previamente à OUU, fato que não é capaz de restaurar a pressão de filtração efetiva, visto que a queda da pressão hidrostática é constante e rápida (CANTON, *et al.*, 1979) e muito abaixo dos níveis prévios observados.

Em animais com OUB, a pressão intratubular inicial é o dobro da observada em animais com OUU (GAUDIO, *et al.*, 1980). Após 24 horas, os níveis de pressão intratubular caem, mas sem retornar ao valor basal (DAL CANTON, *et al.*, 1980; GAUDIO, *et al.*, 1980). Nesse período a pressão capilar glomerular não difere dos valores pré-obstrutivos, situação esta de altas pressões intratubulares, que acabam por contribuir com a queda significativa da TFG.

B – FLUXO SANGUÍNEO RENAL (FSR).

A obstrução ureteral causa um aumento transitório do fluxo sanguíneo renal e diminui a resistência da arteríola aferente, o que justifica o aumento do FSE na OUU

(MOODY, *et al.*, 1975; MOODY, *et al.*, 1977). Este fenômeno não é observado em rins denervados e isolados (WILKE & PERSSON, 1995), sugerindo que na fase hiperêmica (fase de aumento do FSR), ocorre mediação de mecanismos intra-renais. Medidas da distribuição do fluxo sanguíneo durante esta fase indicam aumento do fluxo sanguíneo na camada medular durante a obstrução ureteral (BAY, *et al.*, 1972; ABE, *et al.*, 1973). O fluxo sanguíneo na camada medular sofre diminuição progressiva durante a obstrução ureteral (SOLEZ, *et al.*, 1976).

O aumento do FSR pode representar a resposta hemodinâmica destinada a manter a TFG. A dilatação da arteríola aferente e o aumento do FSR levam a um aumento da pressão capilar glomerular. Esta resposta mantém, aproximadamente, 80% dos valores do FSR na pré-obstrução, apesar do incremento substancial da pressão tubular proximal. O mecanismo que determina esta resposta é gerado no néfron isolado, visto que a obstrução de um único túbulo proximal com cera gera uma resposta hemodinâmica idêntica à acima citada, no glomérulo isolado (TANNER, 1979).

Em 1979, TANNER sugeriu que a queda da resistência da arteríola aferente ocorria pelo feedback túbulo-glomerular estimulado pela interrupção abrupta do aporte distal do fluxo tubular para a mácula densa.

ICHIKAWA, entretanto, demonstrou que o fluxo sanguíneo glomerular não permanece elevado se a pressão intratubular do túbulo proximal obstruído estiver mantida no limite normal, sugerindo que as alterações na hemodinâmica glomerular são resultantes da dinâmica intratubular e não da parada do aporte distal de fluido tubular (ICHIKAWA, 1982).

O aumento transitório do FSR pode ser evitado com a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas (PGs), assim como com a administração de indometacina, antes de realizar a obstrução ureteral (BLACKSHEAR *et al.*, 1979). Estas prostaglandinas vasodilatadoras, como as PGE2 e as prostaciclina, podem justificar este efeito vasodilatador inicial. Nessa fase, o leito vascular renal é praticamente resistente à vasoconstrição induzida, ou pela estimulação elétrica dos nervos renais ou pela infusão de catecolaminas (VIKSE, *et al.*, 1985).

A autoregulação do fluxo sanguíneo renal está prejudicada, o que denota a influência da vasodilatação originada no começo da obstrução ureteral (YARGER, *et al.*, 1972). Normalmente, o aumento do FSR atinge seu pico com 2 a 3 horas de obstrução ureteral.

Na 2ª Fase, de 3 a 5 horas após o início da obstrução, o FSR começa a declinar, enquanto a pressão ureteral continua aumentando. Isto, talvez, se deva, em parte, ao aumento da resistência renal provocada pelas elevações da pressão intersticial. A pressão ureteral, então, inicia uma queda próxima aos níveis de controle, e o fluxo plasmático renal continua seu declive, chegando, após 24 horas, à aproximadamente 30 a 50 % dos valores obtidos em animais de controle (SIEGEL, *et al.*, 1977; PROVOOST & MOLENAAR, 1981).

A resposta vasoconstritora, do rim com OUU, é resultante do aumento, predominantemente, da resistência artereolar aferente. Em animais com OUB, as alterações hemodinâmicas renais são semelhantes às observadas na OUU. Há também uma fase hiperêmica (MOODY, *et al.*, 1975; GAUDIO, *et al.*, 1980) a qual é bloqueada por inibidores da cicloxigenase (BLACKSHEAR *et al.*, 1979), e a diminuição da TGF é secundária ao aumento da pressão intratubular. O fluxo plasmático renal cai progressivamente até 24 horas de OUB, semelhante ao observado na unilateral, embora a resistência arteriolar aferente possa não ter aumentado tanto quanto na OUU.

Com a manutenção da pressão intratubular elevada no túbulo proximal e adicional queda do fluxo plasmático renal, era de se esperar que a queda da TGF fosse maior nos animais submetidos a OUB que na OUU, entretanto não é o caso. Este fato pode refletir o efeito da elevada pressão nos capilares intraglomerulares e do grande número de néfrons “funcionantes”, previamente ou após uma obstrução por 24 horas, em ratos com OUB do que em ratos com OUU (BUERKERT & MARTIN, 1983).

C – COEFICIENTE DE ULTRAFILTRAÇÃO (Kf)

Após a obstrução, a TFG cai muito mais do que o fluxo plasmático renal (HARRIS & GILL, 1981), assim sendo, ocorre queda da fração de filtração. Este fato pode refletir, preferencialmente, constrição de vasos preglomerulares, que poderia diminuir tanto o fluxo

sanguíneo como a pressão no capilar glomerular e, com isto, resultar em maior queda na TFG do que no FSR.

Alternativamente, é sugerido que exista algum desvio de sangue de áreas do rim, sem ser filtrado, ou que ocorra redução da área disponível para filtração por néfron. Este último, quando ocorrido, é confirmado pela observação dos valores de Kf em ratos obstruídos, significativamente menores que os encontrados em ratos normais (ICHIKAWA, *et al.*, 1985).

D.- PRESSÃO ONCÓTICA ($\Delta\pi$)

Não foi encontrada informação se a alteração da diferença de pressão oncótica ao longo da parede glomerular possa modificar a hemodinâmica nos animais submetidos à obstrução ureteral.

Em resumo, a queda da TFG por néfron na obstrução ureteral acontece devido à queda da pressão hidrostática ao longo do capilar glomerular. Por sua vez, a pressão hidrostática se altera inicialmente pelo aumento da pressão intratubular. Após 24 horas de obstrução ureteral, o mecanismo responsável pela decrescente evolução da pressão hidrostática, através da parede do capilar glomerular, é a queda na pressão intraglomerular.

Em animais com OUB, tanto a persistência da alta pressão intratubular como a diminuição da pressão intraglomerular contribuem com a queda da pressão hidrostática, ao longo do capilar glomerular. Evidencia-se, também, queda no coeficiente de ultrafiltração. Há maior diminuição da TGF total renal que na TGF mensurada por néfron, após 24 horas de obstrução. Este fato se deve à diminuição do número de néfrons “funcionantes” durante o período da obstrução.

Hemodinâmica Renal na Obstrução Ureteral Unilateral (OUU) e Bilateral (OUB)

Como descritas previamente, a hemodinâmica renal de animais com OUU ou OUB é distinta (WRIGHT, 1974; KLAHR, *et al.*, 1988).

Após 24 horas de ligadura ureteral em ratos com OUU, a queda da TGF por néfron se deve, quase que exclusivamente, à queda da pressão capilar intraglomerular e em animais com OUB tanto a diminuição da pressão capilar como a persistente elevação da pressão intratubular justifica o decréscimo na pressão de filtração. Além disto, o número de nefrons filtrantes, após a OUB por 24 horas, é maior que nos animais com OUU, pelo mesmo intervalo de tempo (BUERKERT & MARTIN, 1983).

A causa destas diferenças na hemodinâmica renal entre os dois tipos de obstrução ureteral, unilateral e bilateral não tem sido bem esclarecida.

Os níveis circulantes de peptídeo atrial natriurético (ANP), um potente vasodilatador, são maiores em animais com OUB que nos animais com OUU (PURKERSON, *et al.*, 1989). O ANP causa vasodilatação pré-glomerular e vasoconstricção pós-glomerular, e aumenta o Kf em perfusão de glomérulos isolados.

A administração de ANP exógeno, seguida de OUU ou OUB, aumenta a TGF (PURKERSON, *et al.*, 1989; PURKERSON & KLAHR, 1989). Observado que o ANP antagoniza o efeito vasoconstritor da angiotensina II, é provável, que “in vivo” a elevação endógena dos níveis de ANP, em animais com OUB, minimize a vasoconstricção renal que ocorre, como comparada com animais com OUU.

Efeito da Obstrução Ureteral Parcial ou Completa Prolongada Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e no Fluxo Plasmático Renal (FPR)

Após 48 horas de obstrução ureteral, a TGF alcança 2% do valor obtido de controles, e permanece com esses níveis baixíssimos. O fluxo plasmático renal (FPR) também declina, mas não tão baixo (PROVOOST & MOLENAAR, 1981). Observação semelhante se obtém em cães (VAUGHAN, *et al.*, 1973), entretanto as alterações em cães são menos severas que em ratos.

A TFG de rins de cães obstruídos após 2 semanas é de 10% do valor obtido nos rins contralaterais à obstrução. Após 4 semanas, a TFG destes mesmos animais é menor que 1% do normal para cão. Alterações do FSR também são menos severas em cão. Com 3

semanas após OUU, o FSR é 50% do valor observado no rim contralateral, e após 4 semanas, o fluxo sanguíneo é 30% do valor observado.(VAUGHAN, *et al.*, 1973).

O efeito da obstrução crônica parcial no ureter depende do grau e da duração da obstrução. A TFG por rim, de ratos com obstrução parcial, pode ser reduzida em 1/3 do controle (WILSON, 1972). A TFG por néfron,entretanto está reduzida, somente, de 20% do valor de controle. Este fato sugere, que o decréscimo na função renal total seja o resultado de uma perda em número de néfrons funcionantes, não acessíveis à micropunção, isto é, redução dos néfrons justamedulares .

Ratos com obstrução parcial, por 2 a 4 semanas, têm 30% de redução no coeficiente de ultrafiltração.A TFG e o FPR por néfron são mantidos próximos ao normal, às custas do aumento da pressão no capilar glomerular,este secundário à maior queda da resistência arteriolar aferente, que na eferente.

Esta vasodilatação é mediada por prostaglandinas, de forma que a administração de Indometacina aumenta ambas resistências, aferente e eferente causando queda na TFG por néfron (ICHIKAWA & BRENNER, 1979)

Papel dos Compostos Vasoativos na Hemodinâmica Renal

Os dois maiores vasoconstritores, angiotensina II e Tromboxane A₂, e outros compostos vasoativos (KLAHR, 1991a) apresentam um papel importante nas alterações do fluxo plasmático e na taxa de filtração por néfron, observadas na obstrução ureteral.

A inibição da síntese de tromboxane A₂ (TXA₂), em ratos submetidos à obstrução, aumenta o fluxo plasmático por néfron, pela redução da vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes (YARGER, *et al.*, 1980). O TXA₂ também pode diminuir o K_f através da contração da célula mesangial, reduzindo, deste modo, a superfície disponível para filtração.

Embora a infusão de angiotensina II (AGII), em animais normais, aumente a pressão de filtração, presumidamente pela maior vasoconstrição arteriolar eferente que aferente, bloqueadores da formação de angiotensina II, administrados após a realização da

obstrução ureteral, aumentam a TFG (YARGER, *et al.*, 1980). Este aumento da TFG pode ser consequência do aumento da área filtrante, uma vez que a AGII causa contração da célula mesangial (KLAHR, *et al.*, 1988), podendo reduzir a superfície total do capilar glomerular disponível para filtração.

Em adição, a angiotensina II diminui o fluxo plasmático por néfron, contribuindo para a redução da TFG por néfron.

O papel principal e crítico dos dois vasoconstritores, na modulação da hemodinâmica renal na obstrução ureteral, é que com o uso de ambos inibidores, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e inibidor da síntese de TXA2, previamente à obstrução, protege a função renal, que está praticamente normal neste experimento (PURKERSON & KLAHR, 1989).

As prostaglandinas vasodilatadoras que são produzidas em grande quantidade na obstrução ureteral, previnem a queda adicional da TFG, por antagonizarem o efeito vasoconstritor do tromboxane A2 e da angiotensina II. Em experimentação animal, com a administração de inibidores da cicloxigenase antes da realização da obstrução ureteral em ratos, demonstra-se acentuada queda da TFG e do FSR (YARGER, *et al.*, 1980).

Papel da Infiltração Leucocitária.

Uma intensa proliferação intersticial de células mononucleares e fibroblastos foi encontrada no parênquima de coelhos com obstrução ureteral crônica (NAGLE, *et al.*, 1976).

Schreiner e colaboradores (1988) acharam que o influxo de leucócitos era uma resposta precoce do rim com obstrução ureteral. O infiltrado foi observado com 4 horas de obstrução ureteral, mas o pico de resposta inflamatória ocorria com 24 horas de obstrução, após este, um platô era observado (SCHREINER, *et al.*, 1988).

Em rins normais há um pequeno número de leucócitos, ditos residentes. O predomínio é de macrófagos, principalmente nos glomérulos da região cortical. A medula

renal, entretanto, é destituída de leucócitos residentes. Porém, na obstrução ureteral, a medula fica invadida por células mononucleares, com a mesma extensão do córtex.

O infiltrado leucocitário, que invade o rim obstruído, é constituído predominantemente por macrófagos, mas há também um grande número de linfócitos T citotóxicos (SCHREINER, *et al.*, 1988). O infiltrado reverte vagarosamente para próximo do normal, após vários dias da reversão da obstrução. Dois dias após a desobstrução, o infiltrado contido no interstício da camada cortical apresenta um aumento modesto e, só então, diminui para níveis próximos do normal, após 6 dias de desobstrução.

Em contraste, os linfócitos T diminuem rapidamente no córtex; dois dias após a desobstrução, chegam a reduzir-se para cerca de 20% do valor atingido durante a obstrução. Foi observado um decréscimo adicional, 4 dias mais tarde.

Após uma semana da desobstrução, ainda se observa um pequeno aumento das duas populações de leucócitos, quando comparadas com as dos rins intactos.

O papel deste infiltrado leucocitário tem sido bem examinado (HARRIS, *et al.*, 1989). A cinética do aparecimento dos macrófagos e dos linfócitos correlaciona-se temporalmente com o decréscimo da TFG.

Como já mencionado anteriormente, no início da obstrução ocorre aumento do FSR, mediado por prostaglandinas. Após 4 horas de obstrução ureteral, o FSR cai e, com 24 horas de obstrução, os valores de fluxo plasmático estão entre 40% a 70% do observado previamente à obstrução. A vasoconstrição progressiva, em parte, é devida ao aumento de produção de tromboxane A_2 .

O rim, na obstrução crônica, apresenta uma habilidade acentuada para metabolizar o ácido aracdônico (KLAHR, *et al.*, 1988; KLAHR, 1991a), e para aumentar a ativação da síntese de TXA₂. A inibição da síntese de TXA₂ em animais obstruídos, melhora a hemodinâmica renal e reverte parcialmente a vasoconstrição da fase aguda (YARGER, *et al.*, 1980; PURKERSON & KLAHR, 1989).

Para examinar o potencial papel do infiltrado celular na queda da TFG e do FPR durante a obstrução ureteral, Harris e colaboradores estudaram ratos submetidos à irradiação total do corpo, antes da realização da obstrução ureteral (HARRIS, *et al.*, 1989).

A irradiação abolia o infiltrado leucocitário observado após 24 horas de obstrução ureteral, esta irradiação não tem efeito sobre macrófagos e sobre a função renal de rins normais. Em contraste com a eliminação do infiltrado em rins de ratos obstruídos pela irradiação, havia diminuição da excreção urinária de TXA₂ e melhora significativa na hemodinâmica destes animais (HARRIS, *et al.*, 1989). Esta correlação denota a importância do infiltrado leucocitário nas alterações hemodinâmicas observadas na obstrução ureteral.

O infiltrado leucocitário pode contribuir para a queda da TFG e do FPR, observados na obstrução ureteral, por ser a possível via de produção de prostanóides vasoativos, como o tromboxane A₂. Na verdade, o que se observa é aumento do fluxo plasmático renal nas primeiras horas de obstrução, mas o princípio da queda do FPR ocorre após 4 horas, ao mesmo tempo em que se observa o infiltrado leucocitário se tornar mais evidente na obstrução ureteral.

Após a desobstrução, o infiltrado leucocitário do parênquima renal não é eliminado completamente. Até mesmo a irradiação, que elimina completamente o infiltrado leucocitário dos rins obstruídos, é incapaz de reduzir a excreção urinária de TXA₂ para níveis basais e, após desobstrução, a função renal não é inteiramente restaurada. Este dado dá consistência à premissa de que a obstrução ureteral acentua a produção de prostanóides vasoativos por estruturas intrínsecas do rim, como o epitélio glomerular e as células mesangiais (YANAGISAWA, *et al.*, 1990b). Tais fontes de TXA₂ independente de leucócitos podem, também, modular a hemodinâmica renal (KLAHR, *et al.*, 1988; KLAHR, *et al.*, 1995).

Outros autores demonstraram, em glomérulos isolados de animais com OUB, que estes são capazes de produzir grandes quantidades de PGE₂, metabólitos estáveis de prostaciclina (6-ceto-prostaglandina F₁α) e metabólito estável do tromboxane (tromboxane B₂), maiores que em glomérulos isolados de rins normais (YANAGISAWA, *et al.*, 1990b).

Visto que há uma depleção de macrófagos endógenos, nos glomérulos de rins obstruídos, e que ocorre um aumento da síntese de TXA₂, em glomérulos isolados, esta produção é feita, então, por células intrínsecas aos glomérulos, mais provavelmente pela produção de TXA₂ nas células mesangiais; entretanto este fato ainda não está bem estabelecido para o modelo de obstrução.

O aumento da síntese de prostanoides, pelo glomérulo isolado, é restaurado para níveis normais, quando o animal é tratado com iECA, antes da obstrução ser promovida (YANAGISAWA, *et al.*, 1990b). Este experimento sugere que a angiotensina II tem importante papel no aumento da síntese de prostanóides encontrados em glomérulos isolados de ratos com obstrução ureteral. A explicação mais provável é que possa haver uma intensa estimulação de fosfolipase A2 ou cicloxigenase, ou ambas, pela AGII no glomérulo de ratos, com OUB.

Assim sendo, o aumento da excreção urinária de TXA2, em animais com OUB, deve ter duas origens: pela da liberação promovida pelas células intrínsecas glomerulares e pela produção de macrófagos que infiltram o parênquima renal durante a OUB (KLAHR, *et al.*, 1988)

Vêm sendo estabelecidos, na literatura, quais as substâncias ou fatores liberados pelos macrófagos infiltrados no rim obstruído e qual a função deste junto às células epiteliais, assim como o papel dos linfócitos T da sub-classe “supressor”, que também são encontrados no infiltrado leucocitário do rim obstruído (DIAMOND, *et al.*, 1994).

A natureza dos estímulos, assim como o próprio aparecimento do infiltrado leucocitário no parênquima renal durante a obstrução urinária, requer adicional pesquisa. Existem evidências de liberação de substâncias quimiotáticas de macrófagos durante a obstrução ureteral, mas a natureza destas substâncias não está completamente elucidada (ROVIN, *et al.*, 1990; DIAMOND, *et al.*, 1994; KLAHR, 1998).

Polimorfonucleares e monócitos também estão presentes em rins de coelhos, obstruídos por três dias. Rins obstruídos, quando perfundidos fora do organismo, exibem um aumento exagerado na elaboração de ecosanoides em resposta a bradicininas e peptídeos quimiotáticos (N-formilmethionil-leucil-fenilalanina). A deficiência de ácidos graxos essenciais (privação de ácido graxo N6) atenua a elaboração de ecosanóides, nos rins obstruídos perfundidos. Esta deficiência também previne o aumento na atividade da cicloxigenase microsomal e o aumento da síntese de TXA2, observada em ratos com 3 dias de obstrução. Esta deficiência de ácidos graxos essenciais, no rim obstruído, também atenua o influxo de macrófagos, efeito este atribuído à inibição da síntese de leucotrieno B4, conhecido quimiotático de monócitos (SPAETHE, *et al.*, 1988).

O efeito, a longo prazo, deste infiltrado imunológico na função renal e estrutural na nefropatia obstrutiva não está bem esclarecido. Glomeruloesclerose segmentar e focal é um achado comum em pacientes com obstrução pielo-ureteral (STEINHARDT, *et al.*, 1988). Esta glomeruloesclerose focal está presente em áreas próximas associadas à intensa inflamação intersticial e periglomerular. Este dado pode sugerir, que a liberação de fatores de crescimento pelos leucócitos infiltrantes têm um papel importante na progressão da fibrose e da esclerose encontrada nos rins obstruídos cronicamente. Portanto, é provável que o infiltrado celular possa contribuir com o dano renal e a perda progressiva da função renal observada em obstrução crônica do trato urinário.

Papel dos Metabólitos Ativos de Oxigênio

Os metabólitos ativos do oxigênio, nos quais se incluem os radicais livres (ânion superóxido e radical hidroxila) e outros metabólitos tóxicos do oxigênio, aparecem como mediadores importantes de vários modelos de lesão tóxica imunomediada e isquêmica tecidual.

Estudos sugerem que os metabólitos do oxigênio podem ter um papel importante na fisiopatologia de doenças renais (GILLENWATER, *et al.*, 1975).

Considerando a possibilidade do infiltrado leucocitário e das células renais intrínsecas gerarem oxidantes que possam se correlacionar com as alterações funcionais e morfológicas observadas na obstrução ureteral, alguns autores examinaram, então, o efeito do probucol, um antioxidante e redutor de lipídeos, na função renal de ratos normais e com OUB por 24 horas. Os animais eram alimentados com dieta padronizada, ou com a dieta padrão, contendo 1% de Probucol, por 2 semanas antes de obstrução. O Probucol reduzia o colesterol dos 2 grupos, normais e com OUB. A droga não tinha efeito na função renal dos ratos normais. Nos animais obstruídos, que receberam Probucol, ocorria elevação da TFG e do FPR após 4 horas e 3 dias de desobstrução, quando comparado com animais que não receberam o hipolipemiante (MODI, *et al.*, 1990).

Outro hipolipemiante, a lavastatina, não foi capaz de modificar a função renal dos ratos submetidos a OUB por 24 horas, sugerindo, assim, que a queda nos níveis séricos de colesterol não é a responsável pelo efeito observado com o Probucol.

Os rins de ratos obstruídos têm níveis elevados de malondialdeído (um índice de peroxidação lipídica), um grande número de leucócitos infiltrando o córtex renal, diminuição de glutathione reduzida e aumento dos níveis de glutathione oxidada (MODI, *et al.*, 1990). Nos animais que receberam Probucol houve um aumento significativo dos níveis de glutathione reduzida e um menor número de leucócitos infiltrativos.

Estas observações sugerem um potencial papel dos metabólitos ativos do oxigênio na fisiopatologia da nefropatia obstrutiva. A melhora da função renal, vista nos animais com OUB que receberam Probucol, se deve ao efeito cumulativo dos metabólitos da oxigenação ou ao menor infiltrado leucocitário observado no córtex renal ou ambos.

KLAHR, (1999a), discorreu sobre o papel da L-arginina na melhora de doenças renais. Em ratos com obstrução ureteral, a administração de L-arginina aumenta a TGF e o FSR na desobstrução; diminui o infiltrado macrofágico do parênquima renal, neste modelo experimental; e também aumenta abruptamente o volume renal e o depósito de colágeno e de alfa-actina músculo liso no rim obstruído.

Existem maiores evidências de benefício nas patologias renais e na função renal, quando se observa, por exemplo, o papel da L-arginina em modelos experimentais de diabetes e de esclerose glomerular, mas o papel da arginina e do NO em doenças glomerulares é controverso. Muitos destes caminhos, via L-arginina NO, tinham um importante papel na melhora da hipertensão arterial, da doença renal, da inflamação e da aterosclerose.

O NO é um radical livre de oxigênio com potente efeito vasodilatador. Sua síntese é iniciada a partir do substrato L-arginina, pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Esta síntese resulta na formação de NO e um co-produto L-citrulina. Reage rapidamente com o oxigênio, possuindo, assim tanto uma fase gasosa como uma fase de solução aquosa. Na fase gasosa, forma dióxido de nitrogênio (NO_2), na fase aquosa NO_2^- e NO_3^- . A fase gasosa é citotóxica (RAIJ & BAYLIS, 1995).

A família das isoenzimas NOS é classificada de acordo com sua função , constitutiva ou induzida. Em estudos recentes (XIE, *et al.*, 1992; MOHAUPT, *et al.*, 1994) foi isolada uma isoenzima constitutiva, músculo-liso-vascular NOS (vsmNOS), através da extração de sua proteína e do seu RNAm ,em glomérulos, em arteríolas aferentes e alças ascendentes de Henle, nos rins de ratos normais (KLAHR, *et al.*, 1988) Entretanto sua localização no glomérulo normal até a década de 90 não era evidente.

Após a obstrução ureteral ocorre liberação de NO (KLAHR, *et al.*, 1988; YANAGISAWA, *et al.*, 1990a), mas os autores não evidenciaram a participação das proteínas da NOS nas alterações da hemodinâmica glomerular em modelos de OUU.

Em estudos recentes, observaram a expressão e localizaram o RNAm da vsmNOS, descrita em glomérulos normais, em ratos com OUU de 3 horas. Observaram um aumento na expressão do RNAm da vsmNOS no glomérulo dos animais obstruídos, tanto no rim obstruído como no contralateral (MORIDAIRA, *et al.*, 2000).

Este aumento de RNAm poderia ser mediado pela ativação endógena de angiotensina II, que ocorre no início da obstrução. Apesar de haver elevada expressão de RNAm da vsmNOS no glomérulo do rim obstruído e do contralateral, esta expressão era mais evidente nos glomérulos do obstruído. Esta diferença de expressão de RNAm, nos rins obstruídos e contralaterais, pode ser devida aos diferentes níveis de angiotensina II atuando nos dois rins.

A participação da angiotensina II no aumento do RNAm da vsmNOS foi comprovada no pré tratamento dos animais obstruídos com iECA (MORIDAIRA, *et al.*, 2000). Quanto à localização glomerular em ratos obstruídos, os autores demonstraram que a expressão de RNAm de vsmNOS ocorre no mesângio e nas células epiteliais.

Em trabalho com camundongos knockout para NOS constitutiva (endotelial e neural), os animais foram submetidos à obstrução ureteral unilateral e comparados a linhagem de camundongos com NOS presente (controle) ,também submetidos à OUU. Os animais knockouts com OUU apresentaram alteração mais severa ao longo da camada cortical, que eram: diminuição da fibrose túbulo intersticial e diminuição da matriz extracelular. Dados, estes, que evidenciam o papel da NOS constitutiva na modulação da fibrose da obstrução ureteral (HUANG, *et al.*, 2000).

Em outro estudo, também, com animais knockout (HOCHBERG, *et al.*, 2000), foram utilizados animais knockout para NOS induzida, submetidos a OUU, por 2 semanas, foi observada exacerbação da fibrose, quando comparados a animais controle com OUU. Este resultado confirma estudos farmacológicos prévios, e sugere que NO produzido via NOS induzida, normalmente tem um papel protetor da função na OUU.

Outros autores, também em estudo recente, demonstraram o papel do NO na apoptose, desencadeada na OUU. Utilizaram células epiteliais tubulares de rins obstruídos (3 e 14 dias), de animais com deleção do gene para NOS induzida. Demonstraram que o stress mecânico da obstrução levava a apoptose e que o NO tem papel protetor neste modelo (MIYAJIMA, *et al.*, 2001).

O papel da oxidação na hemodinâmica renal, em ratos obstruídos, parece ser benéfico, pois aumenta a TGF e o FSR na desobstrução, mas seu papel na fibrose e progressão da doença obstrutiva ainda é controverso.

Recuperação da Taxa de Filtração Glomerular, após a Liberação da Obstrução Ureteral (DESOBSTRUÇÃO)

O grau de recuperação da TFG após a desobstrução ureteral depende da severidade e da duração da obstrução. A recuperação funcional tem sido avaliada em ratos e cães com obstrução ureteral. Determinações sequenciais da TFG foram feitas em cães, após OUU por 2 semanas por KERR em 1956, a TFG controle era supostamente a metade do valor obtido previamente à obstrução. Após a desobstrução, a TFG do rim obstruído era, em média, 25% do valor observado no controle e 16% do valor obtido com o rim contralateral, ao mesmo tempo. Este último sofre um aumento compensatório na TFG. Estudos subsequentes nos mesmos animais revelaram um aumento na TFG do rim desobstruído e uma queda na do rim normal. Após 2 semanas da desobstrução, estes valores se estabilizam. Em nenhum momento ocorre restauração completa da TFG nos rins obstruídos. Após 2 anos, a TFG no rim que havia sido submetido à obstrução ureteral era 50% do valor da taxa de filtração do

valor obtido com o rim contralateral. As alterações no fluxo plasmático renal se assemelham às encontradas na TFG.(KLAHR, *et al.*, 1977)

Em outro trabalho, também bastante original, datado de 1961, foi observado que o grau de recuperação era proporcional ao tempo de obstrução, onde, após 4 semanas de obstrução, era suficiente para não haver recuperação da função renal (KLAHR, *et al.*, 1988).

Em estudo posterior, os autores observaram recuperação completa da TFG após a desobstrução com até uma semana de obstrução ureteral (VAUGHAN, *et al.*, 1973).

Entretanto, em ratos a diminuição permanente da TFG ocorre em obstrução ureteral com mais de 72 horas. Com menos de 30 horas de obstrução a recuperação da TFG é completa, quando avaliada para rins totais. Este dado sugere que a obstrução por curto tempo é completamente reversível e que a maior parte da queda da TFG é funcional. Contudo, há evidências de que a normalização da TFG possa não ser consequência da recuperação homogênea da TFG por néfron isolado (BANDER, *et al.*, 1985).

Valores de TFG calculados para rim total, são obtidos de medidas realizadas em néfrons isolados, normalmente dos obtidos de medidas de clearance global (BUERKERT & MARTIN, 1983). Isto pode ser explicado pelo fato de 40% dos néfrons superficiais (dos acessíveis pela micropunção) não estarem filtrando imediatamente após a desobstrução, enquanto 12% dos néfrons justamedulares são filtrantes, sugerindo uma perda seletiva de néfrons justamedulares.

Estudos subseqüentes relatam que, após 3 a 6 horas da desobstrução de rins submetidos à OUU por 24 horas, os valores de TFG eram de 1/6 dos mensurados antes da ligadura do ureter (BANDER, *et al.*, 1985).

A TFG, de 14 a 60 dias após a desobstrução, aumenta para valores comparáveis ao mensurado no contralateral. Entretanto, quando é utilizada a técnica modificada de Hansen, onde o número de néfrons filtrantes é determinado, observa-se uma queda no número total de néfrons, que equivale a um total de 85% de néfrons filtrantes, comparados com os 100% de néfrons filtrantes do CL pela mesma técnica (BANDER, *et al.*, 1985).

A normalização da TFG no rim global ocorre devido à hiperfiltração dos néfrons remanescentes (aumento da TFG por néfron). A perda de alguns néfrons filtrantes durante a

obstrução ureteral é permanente. O mecanismo responsável por esta perda de néfrons justifica o desenvolvimento de insuficiência renal crônica na nefropatia obstrutiva.(KLAHR, 1998).

Um estudo recente de recuperação de função após a desobstrução, em tempos diversos de 3, 7 e 14 dias após, utilizando animais obstruídos unilateralmente por 3, 7, 14 e 21 dias, onde a função renal era determinada por cintilografia por estudo dinâmico com 99m-TC ácido dimercaptosuccinico (DMSA), concluiu que o período para recuperação máxima da hidronefrose é usualmente, constante, aproximadamente 7 dias, a não ser que a obstrução seja branda (parcial), para causar qualquer dano, ou muito longa, para permitir qualquer recuperação (YOKOYAMA, *et al.*, 1994).

Para determinar o tempo que a hiperfiltração e a injúria residual de néfrons remanescentes leva para progredir para insuficiência renal tardia, foi estudado o efeito da obstrução em ratos neonatos. Os ratos com 1 dia de vida eram submetidos a OUU e desobstruídos 5 dias depois, o segmento destes animais chegou até 1 ano de vida. A TFG era calculada pelo clearance de inulina. O número de glomérulos, o grau de atrofia tubular, a esclerose glomerular e a fibrose intersticial foram analisados por histomorfometria (CHEVALIER, *et al.*, 2000). O número total de glomérulos estava reduzido de 40 % e a TFG próxima de 80% de rins normais. A esclerose glomerular, a atrofia tubular, a infiltração de macrófagos e a fibrose intersticial estavam significativamente aumentadas, não somente no rim obstruído, mas também no contralateral. Concluíram que há uma profunda perda funcional do rim após obstrução e em seu contralateral, pela progressão da lesão túbulo intersticial e glomerulares.

Elucidações da resposta celular para a obstrução ureteral temporária podem conduzir para a melhoria dos métodos de avaliação de crescimento renal, lesão e reserva funcional.

1.6.2 FUNÇÃO TUBULAR RENAL

Anormalidades da função tubular renal são comuns na nefropatia obstrutiva. A maioria dos defeitos tubulares parece estar localizada nos segmentos distais do néfron. Uma

característica comum da nefropatia obstrutiva é a diminuição da habilidade de concentra urina. Em adição, a reabsorção de sódio, a reabsorção e a secreção de potássio, magnésio, cálcio e hidrogênio podem estar alteradas na obstrução ureteral

Reabsorção de Sódio (Na^+) e Água

A - EFEITO DA LIBERAÇÃO DA OBSTRUÇÃO URETERAL UNILATERAL (OUU)

Apesar da diminuição da TFG e, portanto, da carga filtrada de Na^+ , a excreção de Na^+ no rim desobstruído ipsilateral é semelhante ao do contralateral (BUERKERT, *et al.*, 1978). Assim, a fração de excreção de sódio é maior no rim desobstruído do que no rim CL. Achados semelhantes foram reportados em cães e humanos, após longos períodos de obstrução (MOODY, *et al.*, 1977). Estes achados indicam alteração significativa na reabsorção tubular de sódio e água pelos rins, previamente obstruídos.

Alterações no volume intravascular podem afetar a excreção absoluta e fracional de sódio e água no rim pós-obstruído.

A excreção absoluta de Na^+ , após a desobstrução da OUU, fica reduzida em ratos com depleção de volume estudados sob anestesia, comparados a estudos com animais acordados.

Em contraste, a expansão de volume extracelular com solução salina aumenta a excreção absoluta e fracional de Na^+ . Este aumento é maior no rim desobstruído que no contralateral (MOODY, *et al.*, 1977).

B - EFEITO DA LIBERAÇÃO DA OBSTRUÇÃO URETERAL BILATERAL (OUB)

A liberação da OUB resulta em diferentes quantidades de excreção de sal e água, que ocorrem após a desobstrução. Existe um aumento dramático no valor absoluto de sal e água, excretados na urina após a desobstrução de humanos com OUB (VAUGHAN & GILLENWATER, 1973; PETERSON, *et al.*, 1975) e em animais de experimentação

(YARGER, *et al.*, 1972; HARRIS & YARGER, 1975; SONNENBERG & WILSON, 1976; BUERKERT, *et al.*, 1977; DAL CANTON, *et al.*, 1980).

O mecanismo resultante é chamado de diurese pós-obstrutiva. A diferença na excreção de Na e água após a desobstrução de ratos com OUU e OUB, pode ser a diferença entre os níveis de uréia e potencial de expansão do volume extracelular, durante o período de obstrução bilateral, comparado com o período de OUU. Além deste fato os níveis circulantes de peptídeo atrial natriurético (ANP) são significativamente maiores em ratos com OUB, que nos com OUU (PURKERSON, *et al.*, 1989).

Neste trabalho, os autores encontraram aumento do nível plasmático de ANP em ratos com OUB, juntamente com redução da diurese e natriurese, observada com a administração de heparina com ou sem ANP após a OUB. A heparina foi utilizada como inativador do ANP, endógeno, a partir de observação de trabalhos prévios que demonstraram a inibição do efeito biológico do ANP circulante na presença de heparina (WEI, *et al.*, 1987). Nos animais com OUB, a heparina reduziu a natriurese e a diurese, indicando que os níveis de ANP endógeno contribuíram para a maior natriurese e diurese pós-obstrutiva (PURKERSON, *et al.*, 1989).

A perda da atividade da NA-K-ATPase no túbulo distal e na porção espessa da alça ascendente de Henle podem contribuir para a patogênese da diurese pós-obstrutiva vista em humanos e em animais de experimentação. Durante a obstrução ureteral, a atividade da NA-K-ATPase vai diminuindo ao longo do néfron (SABATINI & KURTZMAN, 1990). O mecanismo para o declínio na atividade enzimática, ainda não é bem compreendido, mas a perda da tonicidade medular, que é encontrada na obstrução ureteral, pode ter relevância. Observações recentes indicam que a massa de NA-K-ATPase está preservada em rins obstruídos, sugerindo que a diminuição na atividade enzimática pode estar relacionada às alterações terciárias na configuração da enzima, seqüestro enzimático, e/ou alterações no substrato lipídico, no qual a enzima opera (MIDDLETON, *et al.*, 1977).

C - ALTERAÇÕES NA REABSORÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA AO LONGO DO NÉFRON.

Após a liberação da OUU em ratos, a fração de filtração de Na^+ e água reabsorvida nos túbulos proximais de néfrons superficiais aumenta (HARRIS & YARGER, 1974; BUERKERT, *et al.*, 1978). Entretanto, após a desobstrução bilateral, onde a TFG também está reduzida na mesma extensão, a fração de filtrado glomerular que é reabsorvida pelo túbulo proximal (TP) de néfrons superficiais está inalterada ou diminuída. (YARGER, *et al.*, 1972; BUERKERT, *et al.*, 1977).

A reabsorção de sal e água pelos túbulos proximais de néfrons mais profundos ou justamedulares está diminuída, após a desobstrução bilateral ou unilateral. Ocorre, também, redução na reabsorção de sal e água na porção espessa da alça ascendente de Henle.

Após a desobstrução bilateral, a fração de filtração de água, liberada para as porções iniciais do segmento distal, está aumentada (YARGER, *et al.*, 1972). Estes achados sugerem que ambas obstruções, unilateral ou bilateral, diminuem a habilidade da porção espessa da alça de Henle reabsorver sal. Por outro lado, a reabsorção de sal e água, reduzida globalmente na obstrução, está diminuída nos néfron superficiais de rins com OUB, mas está aumentada na OUU.

O efeito da obstrução no ducto coletor vem sendo explorado por micropunção e microcateterização. Após a desobstrução unilateral o aporte fracional de fluido na base da papila aumenta (BUERKERT, *et al.*, 1979).

A grande proporção deste fluido é reabsorvida ao longo do ducto coletor terminal, sugerindo função adequada neste segmento do néfron. É importante notar que o aumento do aporte fracional de sal e água deste segmento do ducto coletor, após a desobstrução de rins com OUU, ocorre ainda quando os túbulos, proximal e distal, reabsorvem um aumento da fração de filtração glomerular. Este fato denota que muito do sal que aparece na urina, após a desobstrução unilateral, é derivado de marcada alteração na função do ducto coletor medular ou na função dos néfrons profundos.

No estudo de micropunção em OUB, foi encontrado aumento semelhante no aporte de sódio e água do ducto coletor, após a desobstrução, embora estes achados tenham sido de maior magnitude que os observados na desobstrução unilateral (BUERKERT, *et al.*, 1977). A reabsorção de sal e água também pode ocorrer nos ductos coletores terminais,

esses resultados contrastam com os achados de estudos, que utilizam a técnica da microcateterização.

Já em estudo com microcateterização, a fração de filtração de água e sódio que chegam no ducto coletor também estava aumentada. Entretanto, em contradição com os estudos com micropunção, os estudos de microcateterização falharam na demonstração da reabsorção. Em outras palavras, havia aumento adicional de água e Na^+ ao longo da extensão do ducto coletor papilar (SONNENBERG & WILSON, 1976).

A explicação desta diferença não está clara, embora os dois métodos dispusessem de animais com idades distintas.

Embora estes vários estudos examinem as alterações da reabsorção de sal e água nos vários segmentos do néfron, após a desobstrução uni ou bilateral, eles não permitem determinar se estas alterações observadas se devem a alterações intrínsecas no néfron, ou se representam uma resposta a fatores extrínsecos ou, à combinação de ambos.

Estudos de segmentos isolados de néfrons de rins de coelhos, submetidos à obstrução, têm ajudado a clarear essas possibilidades (HANLEY & DAVIDSON, 1982). Nos segmentos de nefros de rins de coelhos submetidos a OUU ou OUB por 24 horas, quando comparados “in vitro” não se observava diferença nos resultados. O comportamento “in vitro”, apesar de semelhante nos dois tipos de obstrução, diferia do comportamento de segmentos isolados de rins de coelhos intactos. Em túbulos proximais superficiais a reabsorção de sal e água estava inalterada. A reabsorção estava diminuída na porção espessa da alça ascendente de Henle e em túbulos proximais justamedulares. A reabsorção diminuída nestes dois segmentos do néfron era semelhante nos dois tipos de obstrução.

Após 24 horas de obstrução, qualquer um dos fatores que aumente a pressão intratubular, afeta a capacidade absorptiva intrínseca deste segmento do néfron. Estes dados “in vitro” sugerem, também, que as diferenças na reabsorção após a desobstrução, quer unilateral ou bilateral, são devidos a alterações intrínsecas.

Para caracterizar o transporte de sódio, responsável pela perda de sal na nefropatia obstrutiva, estudou-se o transporte na alça ascendente de Henle, porção medular de rins obstruídos e normais. O transporte de sódio nesta porção se dá pelo co-transporte apical Na-K-2Cl e pela Na-K-ATPase basolateral. Utilizando uma suspensão de porção ascendente de

alça de Henle obstruída ou não, estudaram o consumo de oxigênio. Observaram que o consumo de O_2 intracelular, na preparação de rins obstruídos, estava acentuadamente reduzido no efeito inibitório do furosebide e do oubain, indicando uma redução em ambos, no co-transporte $Na-K-2Cl$, inibido normalmente pelo furosemide, e na $Na-K-ATPase$ que, normalmente, é ativada com oubain. Estes estudos concluíram que a obstrução ureteral reduz a quantidade de ambos, do co-transporte apical $Na-K-2Cl$ e da $Na-K-ATPase$ basolateral na porção espessa da alça ascendente de Henle, e que esta redução contribui para a perda de sal, observada após a desobstrução (HWANG, *et al.*, 1993a; HWANG, *et al.*, 1993b).

Redução da Capacidade da Concentração Urinaria

Pacientes com obstrução parcial ou após a desobstrução completa ou parcial são incapazes de concentrar urina (GILLENWATER, *et al.*, 1975; MCDUGAL & PERSKY, 1975; KLAHR, *et al.*, 1988). Alguns pacientes têm urina hipotônica e poliúria persistente e ambos não respondem à administração de vasopressina. Se a administração de líquidos é inadequada, tais pacientes podem desenvolver desidratação e hipernatremia. A inabilidade de concentrar urina pode desaparecer após um período longo da desobstrução. Vários mecanismos parecem contribuir para este defeito nos rins obstruídos.

A -DIMINUIÇÃO DA HIPERTONICIDADE MEDULAR

Após a liberação de uma OUU de 24 horas de duração em ratos, a osmolaridade urinária do rim desobstruído raramente excede 400 mOsm/KgH₂O, quando comparado com os 2.000 mOsm/KgH₂O mensurado na urina do rim contralateral. Esta diminuição da osmolaridade urinária é acompanhada de acentuada redução da hipertonicidade medular (SUKI, *et al.*, 1971).

Ocorre, com isso, uma queda da concentração de uréia e sódio no interstício da medula renal. Esta redução da hipertonicidade pode ser devido à diminuição de sódio e cloro (Cl^-) na alça ascendente de Henle. A diminuição na reabsorção de Na^+ e Cl^- pode resultar

tanto da diminuição de solutos presentes na medula, como da menor tonicidade do interstício medular e, deste modo, a força osmótica, que movimenta a água do lúmen do ducto coletor para o interstício, diminui. Em trabalho já citado, foi demonstrado que o transporte de Na^+ e Cl^- estava muito reduzido na porção esfeérica da alça ascendente de Henle, microdissecada de rins obstruídos de coelhos (HANLEY & DAVIDSON, 1982). A redução da atividade da Na-K-ATPase na parte externa da medula (WILSON, *et al.*, 1978; SABATINI & KURTZMAN, 1990), assim como a alteração no substrato lipídico onde a enzima atua (BRUNSKILL, *et al.*, 1991), nestes segmentos de néfrons obstruídos, podem contribuir para o defeito na reabsorção de Na^+ .

A alteração encontrada na síntese de prostaglandinas (PGs), descrita durante a obstrução ureteral, pode contribuir para estas alterações na reabsorção de sódio, que levam à diminuição na hipertonicidade medular (STOKES, 1979).

Em estudos utilizando as combinações de 2 antiinflamatórios não hormonais (AINH), meclofenamato e indometacina, ou apenas o veículo, em animais com OUB, que foram desobstruídos após 24 horas do procedimento, não observaram diferença na osmolaridade dos dois grupos, tratados e não tratados com AINH. Os resultados sugerem um aumento na síntese de prostaglandinas vasoconstritoras e antidiurética (tromboxane A_2 ou $\text{PGF}_2\alpha$) durante a obstrução ureteral bilateral. Em adição a estes achados, a inibição da síntese de PGs pode ter aumentado a diurese pós-obstrutiva no presente estudo, pela administração de grandes quantidades de volume durante a infusão dos AINH, sugerido pela queda no hematócrito dos animais pré-tratados (KAUKER & ZAWADA, 1992).

Alguns autores, por observações, acreditam que a microcirculação medular pode estar especialmente suscetível a aumentos da pressão intrapélvica e que os AINH podem agravar a hipóxia medular e prejudicar ainda mais o rim obstruído (HEYMAN, *et al.*, 1997). A síntese local de prostaglandinas, em particular a PGE_2 , é importante para manutenção de oxigenação, suficiente na região externa da medula (AGMON & BREZIS, 1993; AGMON, *et al.*, 1994). A inibição da síntese de prostaglandinas leva a uma redução acentuada e seletiva do fluxo sanguíneo na região externa da medula, e intensifica a hipóxia regional (HEYMAN, *et al.*, 1991). Dados estes, que sugerem que a obstrução ureteral aguda pode comprometer o fluxo sanguíneo medular. A combinação de obstrução ureteral e uso de

AINH é observada quando comparamos com a ausência de achados relativos à hipóxia medular do contralateral (LEAR, *et al.*, 1990). Estes dados sugerem que, pelo risco de aumento da isquemia na região medular de ratos, quando há obstrução a utilização de AINH, neste modelo deva ser cuidadosamente interpretada.

B - ALTERAÇÕES NO DUCTO COLETOR CORTICAL (DCC).

O movimento da água do ducto coletor para o interstício se deve a um aumento na permeabilidade hidráulica das células do ducto coletor em resposta a administração de vasopressina. A administração de vasopressina nos túbulos de rins parcialmente obstruídos, não causa aumento do fluxo de urina e, usualmente, não ocorre aumento na osmolaridade urinária (REYES, *et al.*, 1991; FROKIAER, *et al.*, 1996).

A urina isotônica, pela resistência à vasopressina, pode ser atribuída à incapacidade de gerar um interstício medular hipertônico. Entretanto, é sabido que o interstício do rim obstruído não é hipotônico. Então a presença de urina hipotônica, sugere inabilidade de efetuar completamente o equilíbrio osmótico entre o fluido do ducto coletor e o fluido no interstício, pela falha da vasopressina em aumentar a permeabilidade à água. Em estudo publicado, foi demonstrado que a reabsorção de água, dependente de vasopressina, estava reduzida em DCC perfundidos de rins de coelhos, submetidos à obstrução por 4 dias (CAMPBELL, *et al.*, 1985). A redução da resposta hidrosmótica em DCC de coelhos, submetidos à obstrução ureteral por 4 horas, também era provocada quando utilizava-se adenosina 3',5',monofosfato cíclico (AMP cíclico). A inibição da síntese de prostaglandina com indometacina reverte parcialmente esta resposta à vasopressina.

Em animais ou em humanos com obstrução ureteral bilateral, a desobstrução resulta em diurese pós-obstrutiva moderada e inabilidade de concentrar urina, desta forma a urina torna-se muito isotônica (PETERSON, *et al.*, 1975).

Em adição aos mecanismos descritos previamente, o efeito osmótico do soluto guardado no período de obstrução contribui para a geração de urina isotônica, após a desobstrução (YARGER, *et al.*, 1980).

Desta forma, uma diurese osmótica por néfron pode contribuir para a redução da capacidade de concentração renal, associada com uropatia obstrutiva, particularmente na OUB que, inicialmente acumula uréia e outros solutos, osmoticamente ativos no sangue, durante o período obstrutivo (CAPELOUTO & SALTZMAN, 1993).

Defeito na Acidificação Urinária.

Em humanos e em animais de experimentação, a excreção ácida é diminuída após a desobstrução de ureteres de rins obstruídos uni ou bilateralmente (WALLS, *et al.*, 1975; THIRAKOMEN, *et al.*, 1976; BATLLE, *et al.*, 1981; HANLEY & DAVIDSON, 1982). Vários estudos sugerem uma forma de acidose tubular distal com inabilidade de baixar o pH urinário para valores normais mínimos, em resposta à acidemia, freqüentemente encontrada em pacientes com obstrução do trato urinário. Esta forma de acidose foi encontrada em 6 de 7 pacientes com hidronefrose crônica. Os pacientes tinham incapacidade de acidificar a urina, mediante a sobrecarga de cloreto de amônia e não baixavam o pH de 5,3. Entretanto, em 2 pacientes desobstruídos, o defeito na acidificação foi corrigido após algumas semanas.(KLAHR, *et al.*, 1988) Em outra observação de pacientes com obstrução unilateral, por 3 meses, que foram desobstruídos, descreveram o pH urinário entre 6,5 e 7,5, medidos de urinas após a desobstrução. Após a sobrecarga com cloreto de amônia, o pH urinário dos rins desobstruídos caiu para valores entre 5,7 a 6,7, enquanto rins normais tinham resposta normal à acidificação (BETTER, *et al.*, 1975; GILLENWATER, *et al.*, 1975).

Efeito semelhante ao observado em humanos foi descrito em ratos (WALLS, *et al.*, 1975) e em cães (THIRAKOMEN, *et al.*, 1976), após a desobstrução. O pH de rins desobstruídos é de aproximadamente 7,0 e sem efeito significativo à sobrecarga ácida. Estudos com titulação de bicarbonato não revelaram diminuição na sua reabsorção, após a desobstrução de OUU em ratos, quando comparados com animais intactos (WALLS, *et al.*, 1975). Experimentos de micropunção também falharam para demonstrar a redução na reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal e distal dos néfrons superficiais. Os valores da pressão de dióxido de carbono (PCO_2) na urina permanecem baixos, após sobrecarga de bicarbonato de sódio. Estes dados sugerem que o defeito encontrado na acidificação

urinária, na desobstrução de OUU, é causado pela diminuição na secreção de hidrogênio pelos túbulos distais e ductos coletores, ou pela alteração acentuada na reabsorção de bicarbonato pelos néfrons justamedulares.

Utilizando perfusão de túbulos de coelhos com obstrução ureteral, observou-se uma diminuição no transporte de bicarbonato (JTCO_2) em segmentos de ductos coletores medulares (DCM), (LASKI & KURTZMAN, 1989). Apenas tardiamente houve pequena queda na JTCO_2 nos segmentos corticais. Sugerindo, assim, que inicialmente o defeito na acidificação ocorre nos segmentos medulares.

Através de um método indireto (NEM, N-etil-malcimide) para avaliar a atividade da H^+ -ATPase em segmentos de néfrons microdissecados de rins de ratos, com obstrução por 24 horas, concluíram que a atividade desta estava reduzida em animais com obstrução aguda (SABATINI & KURTZMAN, 1990). No DCC a atividade caiu significativamente, mas em menor grau, no DCM. Apesar das medidas indiretas da atividade da H^+ -ATPase, constataram que existe uma anormalidade no DCC, mas que o defeito maior na acidificação urinária dos rins obstruídos está localizado no DCM.

Utilizando anticorpo monoclonal, foi demonstrada uma diminuição da H^+ -ATPase, na região apical nas células intercaladas do ducto coletor de ratos com obstrução ureteral. Esta diminuição implica na remoção da H^+ -ATPase da borda apical das células intercaladas do ducto coletor. Após 3 a 5 dias de desobstrução a H^+ -ATPase estava normalmente localizada na borda apical, e esta acompanhava um pH urinário, no rim desobstruído, semelhante ao mensurado no rim contralateral (PURCELL, *et al.*, 1991).

Foi também demonstrada a atividade enzimática da H^+ -ATPase em rins obstruídos unilateralmente por 24 horas. A atividade da H^+ -ATPase estava reduzida de 68% no DCM e de 20% no DCC. Foi observada uma correlação entre o prejuízo de secreção de H^+ pelo néfron distal e a redução na atividade enzimática. Após 30 dias da desobstrução, tanto a função como a atividade enzimática do ducto coletor estão recuperadas (VALLES, *et al.*, 1999).

Após a demonstração na alteração da H^+ -ATPase no ducto coletor, desenvolveram um trabalho para avaliar a interação do óxido nítrico (NO) endógeno e da angiotensina II (AGII) com tal enzima. O trabalho sugeriu que o aumento do NO endógeno, pela NO sintase

intrínseca, está envolvido na inibição da atividade da H^+ -ATPase, nos segmentos de DCM obstruídos. A recuperação da atividade da H^+ -ATPase no DCM de rins obstruídos é induzida pelo losartan, talvez relacionada com a diminuição da atividade da NOS induzida (VALLES & MANUCHA, 2000).

Excreção de Potássio (K^+)

Acidose hiperclorêmica com hipercalemia tem sido descrita em pacientes com uropatia obstrutiva (BATLLE, *et al.*, 1981).

Em qualquer nível de filtração glomerular, é encontrada diminuição da fração de excreção de K^+ (FEK), nos pacientes com uropatia obstrutiva, quando comparada com um grupo de pacientes com IRC secundária a várias outras causas (DANESH & BATLLE, 1998; ARRUDA, *et al.*, 1981)

Os dois maiores mecanismos que poderiam explicar o desenvolvimento da acidose hipercalemica e hiperclorêmica, descritos por BATLLE, em humanos (BATLLE, *et al.*, 1981), com nefropatia obstrutiva, são:

- 1) deficiência seletiva da secreção de aldosterona, provavelmente secundária à diminuição da produção de renina pelo rim (hipoaldosteronismo-hiporeninêmico);
- 2) defeito na secreção de hidrogênio com incapacidade de reduzir o pH urinário máximo, na presença de acidose sistêmica e diminuição da excreção de amônia e acidez titulável (ATR tipo IV);

Esta redução na FEK também é possível, em parte, pela redução da sensibilidade do túbulo distal à ação da aldosterona em secretar K^+ .

BATLLE e colaboradores sugeriram que o defeito na reabsorção distal de sódio resultaria em uma redução do diferencial de potencial negativo intraluminal, e que isto poderia ser a causa primária da diminuição da secreção de K^+ e H^+ , ou seja, um defeito no transporte voltagem dependente (SCHLUETER, *et al.*, 1992; DANESH & BATLLE, 1998).

GROSS, *et al.*, (1975), observaram que durante o aumento da pressão intraluminal de DCC, de coelhos perfundidos “in vitro”, leva rapidamente à redução do potencial

negativo luminal, resultando em diminuição na reabsorção de sódio, o que poderia acontecer in vivo, em túbulos de rins obstruídos.

Após a desobstrução de OUB, ocorre um aumento da excreção de potássio paralelamente ao aumento da excreção de sódio (BUERKERT, *et al.*, 1977)

Estudos de micropunção e microcateterização demonstraram que a reabsorção tubular proximal de potássio estava normal, mas este K^+ era adicionado à urina pelo ducto coletor, provavelmente porque havia um maior aporte distal de sódio chegando ao ducto coletor (SONNENBERG & WILSON, 1976).

Apesar destes estudos demonstrarem um caminho paralelo da excreção de sódio e potássio, quando o ducto coletor é estimulado com sulfato de sódio não responde com o aumento na excreção de K^+ , sugerindo que o defeito na secreção de potássio deva ser intrínseca (THIRAKOMEN, *et al.*, 1976).

Em outro estudo, observou-se uma diminuição progressiva no turnover interno da bomba Na-K-ATPase de DCC de rins com OUU. Esse achado estava associado a uma habilidade deteriorada, no rim obstruído, de excretar sobrecargas agudas de potássio (KIMURA & MUJAIS, 1990).

Em estudo desenhado para determinar, as propriedades elétricas ao longo da membrana basal e basolateral da célula do ducto coletor de ratos submetidos a OUU por 24 horas. As propriedades elétricas encontradas nos ductos coletores dos rins obstruídos eram extremamente diferentes da encontradas no contralateral. Observaram que a condutividade do Na^+ e K^+ , na membrana apical, a atividade eletrogênica da bomba Na-K-ATPase e a condução relativa de K^+ , na membrana basolateral das células do ducto coletor, estavam todas diminuídas no rim obstruído e aumentadas no contralateral (MUTO, *et al.*, 1993).

Observaram, também, uma condutividade aumentada para o Cl^- nos ductos coletores do rim obstruído e reduzida, nos do contralateral.

Existe, ainda, a participação, um pouco obscura, dos canais de potássio. Tanto a vasopressina, como o glucagon podem aumentar a secreção de potássio pelo néfron distal, entretanto estes dois hormônios agem através do AMPcíclico, que ativa os canais de potássio. Este efeito não está claro "in vivo", como observado in vitro, pelo aumento da densidade dos canais. Assim como também não se sabe qual o nível circulante necessário

para elevar cronicamente o K^+ . Há sugestões da existência de um hormônio calurético específico, que passa a controlar a excreção de K^+ , através da ativação de canais SK/ROMK. A identificação deste fator poderia ajudar a clarear um pouco o quadro sombrio do controle renal da secreção de K^+ e dos canais de K^+ (PALMER, 1999).

Manipulação de Cálcio (Ca) e Magnésio (Mg).

Os efeitos da obstrução no manuseio tubular de cálcio não têm sido estudados adequadamente.

Após 12 horas da desobstrução completa de paciente com obstrução de 3 semanas, a excreção de cálcio está 3 vezes maior que o valor normal. A excreção do Ca, paralelamente à do Na^+ , chega a cair quatro vezes durante o tempo de observação. Os resultados observados em ratos após a desobstrução de OUB, não se alteram. Após a desobstrução, a excreção de Ca aumenta se os animais forem paratireoidectomizados previamente (BETTER, *et al.*, 1973b).

Após desobstrução unilateral, a excreção de Ca no rim desobstruído é reduzida fora das proporções da queda da TFG e da carga filtrada de sódio. Em estudos em humanos, foi observado que, para qualquer nível de TFG, a carga filtrada de cálcio sempre está diminuída após desobstrução unilateral (BETTER, *et al.*, 1973a). Alterações na excreção de cálcio semelhantes as encontradas em humanos, foram observadas em ratos desobstruídos após OUU, por 24 horas (JOSEPHSON, *et al.*, 1998).

A excreção de magnésio, inversamente à do Ca, aumenta após a desobstrução unilateral em humanos (BETTER, *et al.*, 1973a). A excreção de Mg também está acentuadamente elevada após a desobstrução de ratos com OUU (JOSEPHSON, *et al.*, 1998).

Estas diferenças observadas na excreção de Ca e Mg, após a desobstrução de ratos com OUU, estão relacionadas com a grande reabsorção de cálcio e magnésio no túbulo proximal. Em ratos, a maior parte do magnésio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal e na porção espessa da alça ascendente de Henle, um defeito na reabsorção neste segmento

pode levar a um aumento importante da excreção urinária de magnésio (PUKERSON, *at al.*, 1981).

1.7 ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS.

Histologicamente, as alterações iniciais da hidronefrose compreendem dilatação do sistema tubular, predominantemente do ducto coletor e segmentos distais do néfron (SHIMAMURA, *et al.*, 1966).

Subseqüentemente, ocorre achatamento e atrofia tubular proximal. O principal é que a arquitetura glomerular está preservada. O espaço de Bowman pode estar visivelmente dilatado e, finalmente, pode se desenvolver fibrose periglomerular. Conseqüentemente à redução do FSR, pode-se observar isquemia tubular e desenvolvimento de fibrose intersticial e infiltrado mononuclear. Células invasoras, particularmente macrófagos, por liberarem fatores inflamatórios e de crescimento, podem contribuir com a proliferação celular e com a expansão e cicatrização do espaço intersticial. O aumento da distância entre as células tubulares e os capilares periglomerulares pode contribuir para isquemia (MOLLER, 1986; MOLLER, *et al.*, 1986).

A infecção bacteriana superposta também contribui com o desenvolvimento de fibrose parenquimatosa, com as alterações patológicas observadas (ROBERTS, 1986).

1.7.1 FIBROSE TÚBULO-INTERSTICIAL NA NEFROPATIA OBSTRUTIVA

A fibrose intersticial é comumente encontrada na uropatia obstrutiva de longa duração (NAGLE & BULGER, 1978; SHARMA, *et al.*, 1993). A fibrose, muito provavelmente, se desenvolve devido à um desequilíbrio entre a síntese de matriz extracelular, depósito de matriz e degradação de matriz (KLAHR, 1998).

Alguns autores relataram que coelhos com OUU tinham expansão do espaço intersticial, após 7 dias do início da obstrução (NAGLE & BULGER, 1978). Eles encontraram fibras de colágeno e numerosos fibroblastos neste tempo de obstrução e, com

16 dias, o colágeno estava muitíssimo aumentado e distribuído em feixes largos pelo interstício. No parênquima renal de coelhos com OUU crônica, também se evidenciaram infiltrado de células mononucleares e proliferação de células intersticiais (NAGLE, *et al.*, 1973; SHARMA, *et al.*, 1993).

SHARMA e colaboradores (1993) descreveram o aumento da síntese renal de vários componentes da matriz extracelular, tais como: colágeno tipo I, III e IV, fibronectina e proteoglicanos (heparan sulfato), no interstício renal de coelhos com obstrução ureteral unilateral, por 3 e 7 dias de duração.

Em ratos, após 3 dias de OUU, observou-se aumento do volume intersticial cortical, pela elevada deposição de fibras de colágeno do tipo I, II e IV (KANETO, *et al.*, 1994). As quantidades de colágenos tipo I, III e IV não se alteram no glomérulo, até o 5º dia de obstrução unilateral em ratos. Adicionalmente, o TGFβ1 (transforming growth factor-β1) não se altera no glomérulo do rim obstruído, mas aumenta na região tubulointersticial, durante a obstrução (KANETO, *et al.*, 1993). Estes resultados consistem em achados de glomérulos com 7 dias de obstrução (NAGLE, *et al.*, 1973; KANETO, *et al.*, 1994)

A fibra de colágeno do tipo IV foi encontrada aumentada, na maior parte, no córtex de rins de ratos adultos com OUU. O aumento do colágeno IV no interstício e na membrana basal dos túbulos renais pode contribuir para as alterações da função tubular encontradas na uropatia obstrutiva (KANETO, *et al.*, 1994).

O aumento substancial de colágeno I e III no interstício de ratos obstruídos unilateralmente, por 3 ou 6 dias, é compatível com o aumento do infiltrado de células mononucleares e proliferação de fibroblastos. Assim, a fibrose intersticial pode contribuir para um aumento na produção de colágeno nos rins obstruídos de ratos com OUU (NAGLE & BULGER, 1978; SHARMA, *et al.*, 1993; KLAHR, 1998).

A expressão de RNAm de TGFβ1 está aumentada no rim obstruído e este aumento é confinado à célula tubular (KANETO, *et al.*, 1993) O TGFβ1 tem um efeito substancial na produção de proteínas da matriz celular (ROBERTS *et al.*, 1992). Ele causa um aumento no RNAm dos componentes da matriz extracelular, particularmente no colágeno, uma diminuição nas proteinases de degradação destas proteínas, e um aumento na inibição das metaloproteinases. Então um aumento no TGFβ1 dos túbulos corticais do rim obstruído

pode resultar em aumento do RNAm do colágeno IV e, indubitavelmente, aumentar a proteína IV do colágeno (KLAHR, *et al.*, 1995).

O inibidor da enzima conversora e o antagonista do receptor de angiotensina II melhoram o aumento da produção de proteínas da matriz extracelular na região tubulointersticial do rim obstruído (KLAHR, *et al.*, 1995). Os rins obstruídos de ratos não tratados ou tratados com bloqueador do receptor da angiotensina II, apresentavam infiltração macrofágica e monocitária. Em compensação, o infiltrado estava praticamente ausente nos rins obstruídos de ratos tratados com iECA. Esta diferença entre o iECA e o bloqueador de receptor no infiltrado macrofágico da nefropatia obstrutiva não está bem elucidada. Ambos melhoram a fibrose tubulointersticial de rins obstruídos de ratos com OUU. Isto sugere que o aumento dos níveis de angiotensina II tem um papel maior no desenvolvimento da fibrose tubulointersticial, que ocorre na obstrução ureteral (PIMENTEL, *et al.*, 1995a; PIMENTEL, *et al.*, 1995b; MORRISSEY & KLAHR, 1999).

2. OBJETIVO

Criação de um modelo de obstrução ureteral em animais de experimentação, que permitisse estudar as alterações funcionais e estruturais promovidas pela O. U. U.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Os experimentos foram realizados, com grupos de 10 ratos (*Ratus norvegicus*), da linhagem Wistar-Hannover (W.H.), machos, fornecidos pelo Biotério da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, observadas as normas éticas internacionais para animais de experimentação.

Após o desmame os animais recebiam como alimento apenas ração para ratos Labina®, marca Purina (Campinas - São Paulo); esta contém de 0.3 a 0.5 g de sódio/100 g de ração (85% do sódio na forma de cloreto de sódio) e 0.75 g de potássio/100 g de ração. Esta dieta é considerada normossódica (concentração normal de sódio deve estar entre 0.25 e 0.5 g de sódio/100 g de ração).

Os animais utilizados nos experimentos apresentavam 8 a 12 semanas de vida e 200 a 300 g de peso corporal. Os animais permaneceram, até os procedimentos experimentais, em gaiolas coletivas, recebendo a ração padronizada para ratos e água "ad libitum".

3.2 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

3.2.1 OBSTRUÇÃO URETERAL UNILATERAL DIREITA (OUU)

Os animais foram anestesiados com tionembutal-sódico (30mg/kg) e colocados na mesa cirúrgica em decúbito ventral, após tricotomia ampla da região dorsal.

Foi realizada anti-sepsia com álcool iodado, previamente à abordagem cirúrgica. A incisão cirúrgica de aproximadamente 4 a 5 cm foi feita na região dorsal, seguindo o trajeto dos processos espinhosos vertebrais, fez-se exposição da musculatura paravertebral direita e, após o afastamento desta, chegou-se à loja renal retroperitoneal direita. A loja renal direita foi exposta por tração delicada, com afastador cirúrgico.

A seguir, identificou-se ureter e sua porção medial foi então dissecada e reparada com fio mononylon 3-0. O fio foi exteriorizado através da sua passagem pela musculatura

paravertebral e pele, onde foi fixado com um laço, após o término da sutura dos planos musculares e da pele, que foram realizados com fios de algodão 3-0 e 2-0, respectivamente.

Desta forma, quando desatado o laço, a desobstrução ureteral poderia ser feita sem necessidade de submeter o animal a novo procedimento cirúrgico.

3.2.2 UNINEFRECTOMIA ESQUERDA (UNIX):

Os animais foram anestesiados com éter etílico e colocados em mesa cirúrgica em decúbito lateral direito. O acesso ao rim esquerdo foi feito através de uma incisão lombar esquerda, com exposição da loja renal, posteriormente à tricotomia da região e anti-sepsia com álcool iodado. A incisão foi de aproximadamente 2 cm de extensão, em sentido transversal, logo abaixo do último arco costal esquerdo, envolvendo pele e subcutâneo e, posteriormente, a parede muscular. A loja renal esquerda foi então exposta, o rim era isolado, descapsulado e retirado, após ligadura hilar com fio de algodão 2-0. A parede lombar foi então fechada por planos, também com fio de algodão 2-0.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS EM GAIOLA METABÓLICA:

Quatorze horas antes do início dos ensaios, os animais receberam, por gavagem, uma dose de 0,06 mEq/100g de peso corporal de uma solução de cloreto de lítio (THOMSEN & OLESEN, 1984) Estudo realizado anteriormente em nosso laboratório, demonstraram que tal sobrecarga de lítio não induz a níveis séricos superiores à 0.5 mEq/l e permite a manutenção na concentração sérica entre 9 e 24 horas após a infusão de cloreto de lítio (GARCIA, 1992). A partir de então, os animais permaneciam em jejum para alimentos sólidos, com livre acesso à água, em gaiolas metabólicas individuais de aço inoxidável, sem restrição de movimentos. Os experimentos eram realizados pela manhã, e no intuito de obter um fluxo urinário estável e adequado, eram realizadas duas sobrecargas hídricas por gavagem, com um intervalo de 60 minutos, com um volume equivalente a 5% do peso

corporal de cada um. Após vinte minutos da segunda sobrecarga hídrica (período de equilíbrio), o volume urinário era coletado por 120 minutos, em tubos graduados (0.2ml), que permitem a leitura do volume excretado. As amostras eram estocadas a menos 20°C, para posterior análise. Ao término da coleta urinária, os animais eram sacrificados, com a obtenção de amostras de sangue através de punção cardíaca sob anestesia com éter etílico. Eram dosados sódio(Na), potássio(K), lítio(Li) e creatinina(Cr) no sangue e urina desses animais. Após o sacrifício dos animais, o rim direito era descapsulado e retirado para a pesagem; nos grupos em que os animais possuíam dois rins, ambos eram retirados.

3.4 GRUPOS EXPERIMENTAIS:

Foram divididas nas seguintes condições experimentais:

3.4.1 EXPERIMENTO I

Grupo I-A: Sham* - Simulação de uninefrectomia esquerda 12 h antes do estudo em gaiola metabólica.

Grupo I-B: Sham* - Simulação de obstrução ureteral unilateral 12 h antes do estudo em gaiola metabólica.

* O CCr deste grupo foi calculado para 1 rim.

3.4.2 EXPERIMENTO II

Controles Uninefrectomizados (UNx) - Modelo de hipertrofia renal compensatória através da nefrectomia unilateral.

Foi realizada uninefrectomia esquerda (UNx), antes do estudo funcional em gaiola metabólica. Os tempos de UNx foram:

Grupo II-A - 12 horas antes do experimento em gaiola metabólica.

Grupo II-B - 24 horas antes do experimento em gaiola metabólica.

Grupo II-C - 7 dias antes do experimento em gaiola metabólica.

3.4.4 EXPERIMENTO III

Obstrução ureteral unilateral (OUU)

Grupo IIIA - Obstrução ureteral aguda (24h) seguida da desobstrução e UNx esquerda, 12 horas antes do estudo em gaiola metabólica.

Grupo IIIB - Obstrução ureteral aguda (24h) seguida da desobstrução e UNx esquerda, 24 horas antes do estudo em gaiola metabólica.

Grupo IIIC Obstrução ureteral aguda (24h) seguida da desobstrução e UNx esquerda, 7 dias antes do estudo em gaiola metabólica.

Foi realizada a obstrução ureteral total à direita por 24 horas, após esse período os animais eram desobstruídos e submetidos a nefrectomia contralateral esquerda (UNx). O estudo em gaiola metabólica foi realizado em três diferentes tempos pós desobstrução e UNx.

Foi criado um modelo de obstrução ureteral nas seguintes condições:

O tempo de 24 horas de obstrução ureteral foi escolhido após estudos com vários tempos de obstrução ureteral em experimentos pilotos que antecederam este trabalho; onde se realizou obstrução ureteral por 12h, 24h, 72h, 7 dias e 15 dias respectivamente. Até 72 horas de obstrução ureteral, quando era realizada a desobstrução do ureter, concomitantemente à uninefrectomia contralateral; os animais que foram submetidos a estudo funcional em gaiola metabólica que apresentavam diurese, o experimento realizava-se sem problemas.

Quando o tempo de obstrução era maior que 72h, ou mesmo em alguns animais de 72h e, não havia presença de diurese durante o estudo funcional em gaiola, 90% deles iam a óbito, em anúria e uremia entre o quinto e o sétimo dia pós-desobstrução. Nas obstruções

por 15 dias observou-se, em mais da metade dos animais, pielonefrite no rim obstruído. Este fato não permitia o estudo pós-desobstrução.

Acreditou-se então que o modelo experimental de obstrução proposto neste trabalho só nos permitia estudos agudos, já que a desobstrução tornava-se impossível após a permanência da ligadura por mais de 72 horas.

Do ponto de vista macroscópico, encontrava-se na cavidade abdominal, mesmo após a desobstrução, uronefrose importante com fibrose no local de ligadura, às vezes, ascite de moderada a volumosa quantidade, acompanhada de derrame pleural bilateral, alguns rins com pioneufrose (15 dias de obstrução).

Do ponto de vista experimental o tempo de obstrução de 24 horas foi mais amplamente estudado em experimentos diversos, por técnicas também diversas de obstrução. Este período de 24 horas é suficiente para provocar alterações definitivas no rim obstruído, a partir de 24 horas, Na⁺ todas as alterações locais e sistêmicas já estão instaladas

3.4.5 EXPERIMENTO IV

Obstrução ureteral unilateral total, com estudo funcional do rim contralateral (CI)

Obstrução ureteral total à direita, com estudo funcional, em gaiola metabólica, do rim contralateral (animais obstruídos), em 3 tempos distintos pós-obstrução: 12h, 24h e 7 dias.

Esta série foi realizada com o propósito de estudar as alterações funcionais da obstrução ureteral no rim contralateral e seus efeitos no crescimento renal ipsilateral e contralateral

Grupo IV-A - Obstrução ureteral unilateral total por 12 horas, após realização de estudo funcional em gaiola metabólica.

Grupo IV-B - Obstrução ureteral unilateral total por 24 horas, após realização de estudo funcional em gaiola metabólica.

Grupo IV-C - Obstrução ureteral unilateral total por 7 dias, após realização de estudo funcional em gaiola metabólica.

Para melhor visualização, resumimos os diversos grupos experimentais no quadro a seguir:

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Experimento I

Grupo I-A: Sham-UNx

Grupo I-B: Sham-OUU

Experimento II

Controles Uninefrectomizados (UNx) :

Grupo IIA - UNX-12 horas

Grupo IIB - UNX-24 horas

Grupo IIC - UNX-7 dias

Experimento III

Obstrução ureteral unilateral (OUU)-

Grupo IIIA - OUU + Unx-12 horas

Grupo IIIB - OUU + Unx-24 horas

Grupo IIIC - OUU + Unx-7 dias

Experimento IV

Obstrução ureteral unilateral total, com estudo funcional do rim CL

Grupo VIA - CL-12 horas

Grupo VIB - CL-24 horas

Grupo VIC - CL-7 dias

3.5 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO RENAL

3.5.1 AVALIAÇÃO ATRAVÉS DO PESO RENAL

O rim direito foi pesado após o sacrifício do animal e, posteriormente, o peso seco também foi mensurado (24hs após secagem em estufa a 110°C). Os pesos renais nos experimentos foram expressos em mg/100g de peso corporal do animal.

3.6 METODOLOGIA ANALÍTICA:

3.6.1 TÉCNICA DO CLEARANCE DE LÍTIO (CLi)

A técnica do Clearance de Lítio já padronizada em nosso laboratório e publicada anteriormente a estes estudos (GARCIA, 1992), admite que o Clearance de Lítio (CLi) pode ser utilizado como marcador tubular proximal de sódio.

Outros trabalhos demonstraram que o clearance de lítio pode ser utilizado como marcador do transporte tubular de sódio e água no túbulo proximal, em diversas condições experimentais, permitindo inferir o manuseio de sódio pelo túbulo proximal e néfron distal (THOMSEN & OLESEN, 1984; KOOMANS, *et al.*, 1989).

A sobrecarga hídrica utilizada promove nesses animais a geração de fluxo tubular distal hiposmótico, portanto, produção de diurese aquosa que consiste num excelente método de estudo da atividade absorptiva distal de solutos.

As modificações evidentes neste estudo constituem um método válido para avaliação do manuseio proximal e distal de sódio nas situações experimentais em que a reabsorção de sódio e água pelos túbulos estão alteradas por mecanismos diversos.

3.6.2 DOSAGENS BIOQUÍMICAS

A determinação da creatinina nas amostras de plasma e urina foram realizadas pelo método fotolorimétrico de Bonsnes e Taussky modificado por Brod e Sirota (1946). As

concentrações de: sódio (Na), potássio (K) e lítio (Li) foram determinadas por fotometria de chama, Micronal, 262(São Paulo).

3.7 FÓRMULAS UTILIZADAS

As seguintes fórmulas foram utilizadas para calcular, a partir das dosagens obtidas, os parâmetros funcionais:

3.7.1 CLEARANCE DE CREATININA (CCr) E DE LÍTIO (CLi)

Clearance = $U/P \times V'$ ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso).

U = concentração urinária de creatinina (mg/dl) ou lítio (mEq/l)

V' = volume urinário ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$)

P = concentração plasmática de creatinina (mg/dl) ou lítio (mEq/l).

3.7.2 FRAÇÕES DE EXCREÇÃO (FE), DE Na, K e Li

FE = $U/P \times P_{cr} / U_{cr} \times 100$ (%).

U = concentração urinária de Na, K ou Li (mEq/l).

P = concentração plasmática de Na, K ou Li (mEq/l).

P_{cr} = concentração plasmática de creatinina (mg/dl).

U_{cr} = concentração urinária de creatinina (mg/dl).

3.7.3 CARGA FILTRADA DE SÓDIO (CF)

CF = $P_{Na} \times C_{cr}$ ($\mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{g}$ de peso);

P_{Na} = concentração plasmática de Na (mEq/l).

C_{cr} = clearance de creatinina ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso).

3.7.4 APORTE DISTAL DE SÓDIO (AD)

$$AD = PNa \times CLi \text{ (}\mu\text{l/min/100g de peso).}$$

Representa a carga de sódio oferecida aos segmentos do nefro distal (ND) ao túbulo proximal - distal delivery.

PNa = concentração plasmática de Na(mEq/l).

CLi = clearance de lítio ($\mu\text{l/min/100g de peso}$).

3.7.5 REABSORÇÃO FRACIONAL PROXIMAL DE SÓDIO (RFRPNa)

$$RFRP = [(CF-AD) / CF] \times 100 (\%).$$

Representa a fração da carga filtrada de sódio que foi reabsorvida pelo túbulo proximal.

3.7.6 REABSORÇÃO FRACIONAL DISTAL DE SÓDIO - I (RFRD-I)

$$RFRD-I = (AD - (UNa \times V') / AD) \times 100 (\%).$$

Representa a fração da AD que foi reabsorvida pelos segmentos distais do néfron.

3.7.7 REABSORÇÃO FRACIONAL DISTAL DE SÓDIO - II (RFRD-II)

$$RFRD-II = (CF - (UNa \times V') / CF) \times 100 (\%).$$

Representa a fração da CF que foi reabsorvida pelos segmentos distais do néfron.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos parâmetros funcionais nos diferentes grupos foi realizada através de teste de análise de variância (ANOVA) “one way”. Quando obtinha-se diferença

significativa com ANOVA , aplicava-se o teste de Student Newman Keuls, para análise de contrastes.

Os resultados de cada parâmetro foram apresentados através da média e erro padrão da média para cada grupo experimental.

As diferenças foram consideradas significativas quando a probabilidade de casualidade foi inferior a 5% ($p < 0.05$).

4. RESULTADOS

Os resultados, dos grupos estudados, são apresentados neste capítulo, na forma de gráficos e tabelas expressos em média (X) e erro padrão da média (EPM), a fim de facilitar a visualização dos resultados significativos, por nós encontrados. O teste estatístico aplicado aos grupos foi ANOVA seguido de teste Student-Newman-Keuls, sendo considerado significante quando p foi menor que 0,05. Os valores obtidos para cada animal, como: peso, volume urinário, concentrações séricas e urinárias dos eletrólitos e creatinina dosados, o peso de cada animal, assim como os cálculos obtidos com as concentrações dosadas, estão nos apêndices (capítulo 9), e foram expressos em média, desvio, padrões da média e erros padrões da média.

Os resultados estão descritos em três etapas, conforme a série descrita na metodologia para a confecção desta tese:

SÉRIE I : O experimento dos **Grupos II (IIA; IIB e IIC)** testado contra o **Grupo IA (Sham - UNx)**. A comparação entre os animais submetidos a uninefrectomia esquerda (IIA; IIB e IIC) com o controle simulado o procedimento (IA).

SÉRIE II: Os grupos experimentais submetidos à obstrução ureteral unilateral (OUU) e, após 24 horas, submetidos à desobstrução e uninefrectomia contralateral (Experimento III) foram comparados aos respectivos controles nefrectomizados à esquerda (Experimento II). Os resultados apresentados são analisados da seguinte maneira: **Grupo IIIA vs Grupo IIA; Grupo IIIB vs Grupo IIB; Grupo IIIC vs Grupo IIC;**

SÉRIE III: Os grupos experimentais em que estudamos as alterações do contralateral, Experimento IV (**Grupos IVA, IVB e IVC**) foram testados contra os animais submetidos à simulação deste procedimento cirúrgico (**Grupo IB**).

Para facilitar visualização dos grupos estudados, conforme enunciados anteriormente, acrescentamos a tabela a seguir:

SÉRIE - I

Experimento I:

Grupo I A - Sham - UNx *

Experimento II: (UNx)

Grupo IIA – UNx 12 horas .

Grupo IIB – UNx 24horas

* O CCr deste grupo foi calculado para 1 rim.

Grupo IIC – UNx 7 dias

SÉRIE II

Experimento II: (UNx)

Grupo IIA - UNx12 horas

Grupo IIB - UNx24horas

Experimento III: (OUU):

Grupo IIIA - OUU 24h seguida da desobstrução e UNx12h.

Grupo IIIB - OUU 24h seguida da desobstrução e UNx24h.

Grupo IIIC - OUU 24h seguida da desobstrução e UNnx7dias.

Grupo IIC - UNx7 dias

SÉRIE III

Experimento I:

Grupo I B - Sham - OUU *

Experimento IV : (Cl):

Grupo IVA - Cl 12h

Grupo IVB - Cl 24h

* O CCr deste grupo foi calculado para 1 rim.

Grupo IVC - Cl 7dias

4.1 RESULTADOS DA SÉRIE I

4.1.1 RESULTADOS OBTIDOS PARA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR, PELO CLEARANCE DE CREATININA E AVALIAÇÃO TUBULAR, ATRAVÉS DAS FRAÇÕES DE EXCREÇÃO DE Na, Li e K.

Na Tabela 1 estão demonstrados os valores dos resultados obtidos no estudo em gaiola metabólica, através do clearance de lítio, entre os **Grupos IA; IIA; IIB e IIC** de: Clearance de creatinina (CCr), Fração de excreção de lítio (FELi) e potássio (FEK), Fração de excreção de sódio (FENa), Reabsorção fracional proximal de sódio (RFRPNa) e Reabsorção fracional distal de sódio (RFRDNa).

TABELA 1 RESULTADOS ESTUDO FUNCIONAL EM GAIOLA METABÓLICA

	CCr	FELi	FEK	FENa	RFRPNa	RFRDNa I
GRUPOS	μl/min/100g	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
I A	200.27±7.56	20.08±0.68	5.23±1.15	0.10±.02	79.92±0.64	99.50±0.06
IIA	373.90±32,06*	30.48±2.86*	6.98±0,61	0.23±0.02*	69.52±2.86*	99.22± 0.11
IIB	282.10±19,27*	27.89±1.50 *	6.88±0,53	0.31±0.04*	72.11±.1,51*	98.90±0.11
IIC	286.43± 9.31 *	33.56 ±2.42*	10.3±1,0*	0.20±0,03*	66.44±2.42*	99.40± 0.07

* p <0.001 comparados com grupo I (ANOVA e Student-Newman-Keuls).

Quando comparamos os clearances de creatinina do grupo II - UNx com o Grupo I-A -Sham-UNx, observamos um aumento significativo na taxa de filtração glomerular já nas primeiras 12 horas de uninefrectomia (grupo IIA), permanecendo assim elevada até 7 dias (grupo IIB) após a UNx (gráfico-1). GRÁFICO 1 (SÉRIE I)

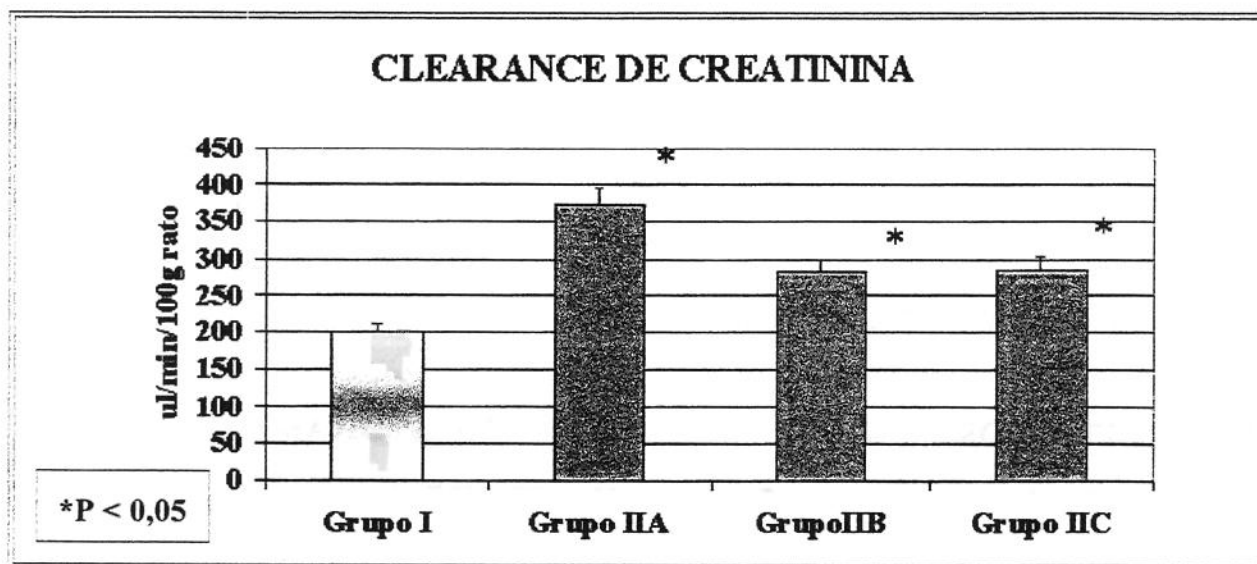
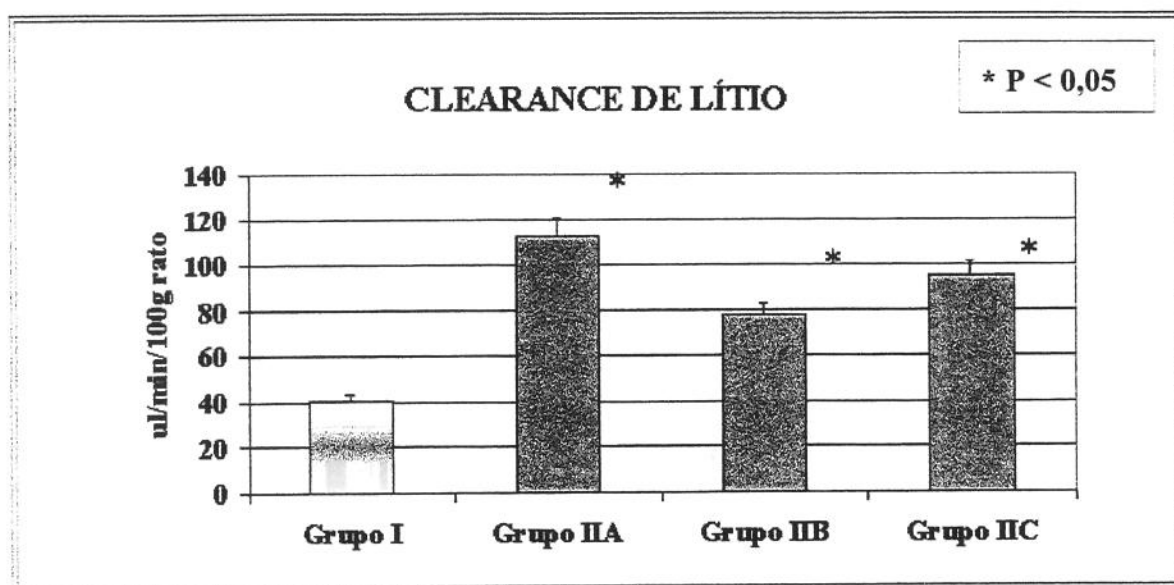


GRÁFICO 1 (SÉRIE I) - Comparação do Clearance de Creatinina (CCr) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)

Em relação ao clearance de lítio, como podemos ver no gráfico 2, observamos as mesmas alterações evidenciadas no gráfico 1 em relação ao clearance de creatinina. O clearance de lítio aumenta nas primeiras horas de nefrectomia, 12 horas após a manobra cirúrgica (Grupo IIA), e permanece elevada até 7 dias após a Unx (Grupo IIC).

GRÁFICO 2 (SÉRIE I) - Comparação do Clearance de Lítio (CLir) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)



As frações de excreção de sódio e lítio, representadas nos gráfico 3 e 4, também se elevam, nas primeiras 12 horas de experimento, nos animais uninefrectomizados (Grupo IIA). Permanecendo elevadas após 24 horas de procedimento (Grupo IIB), até 7 dias pós-uninefrectomia (Grupo IIC). A excreção de sódio, no grupo IIA, chega a 2 vezes, quando comparada ao grupo controle IA, e está 3 vezes maior no grupo IIB, como podemos visualizar nos gráficos abaixo. A fração de excreção de lítio tem um acréscimo de até 50% do valor obtido no controle IA, nos animais submetidos à manobra de uninefrectomia (Grupos IIA, IIB e IIC).

GRÁFICO 3 (SÉRIE I) - Comparação da Fração de Excreção de Lítio (FELi) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)

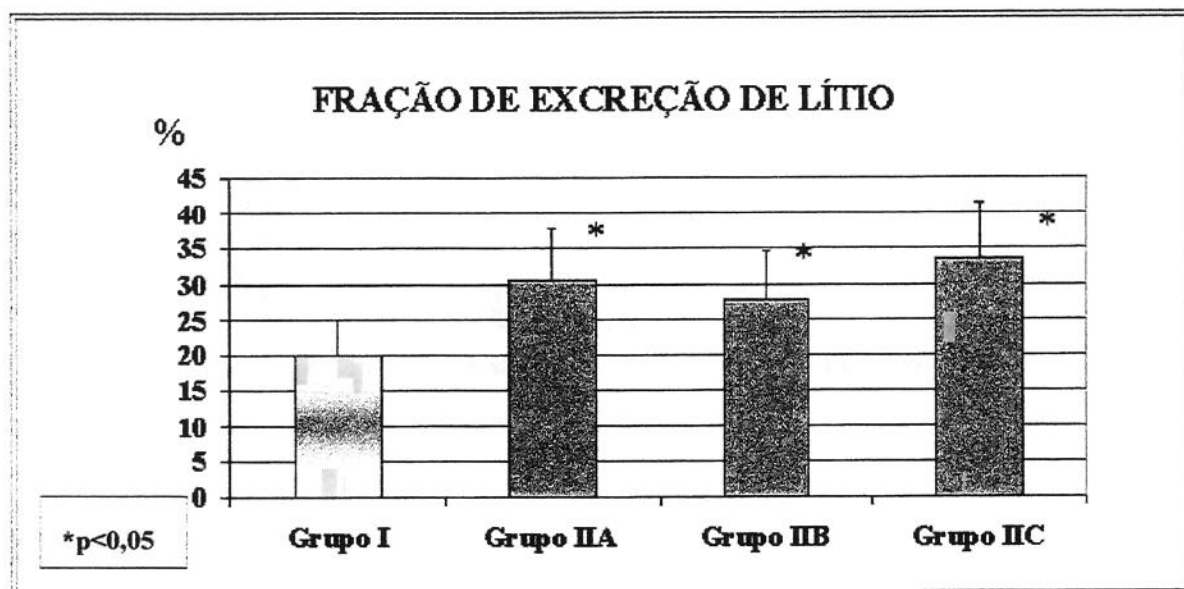
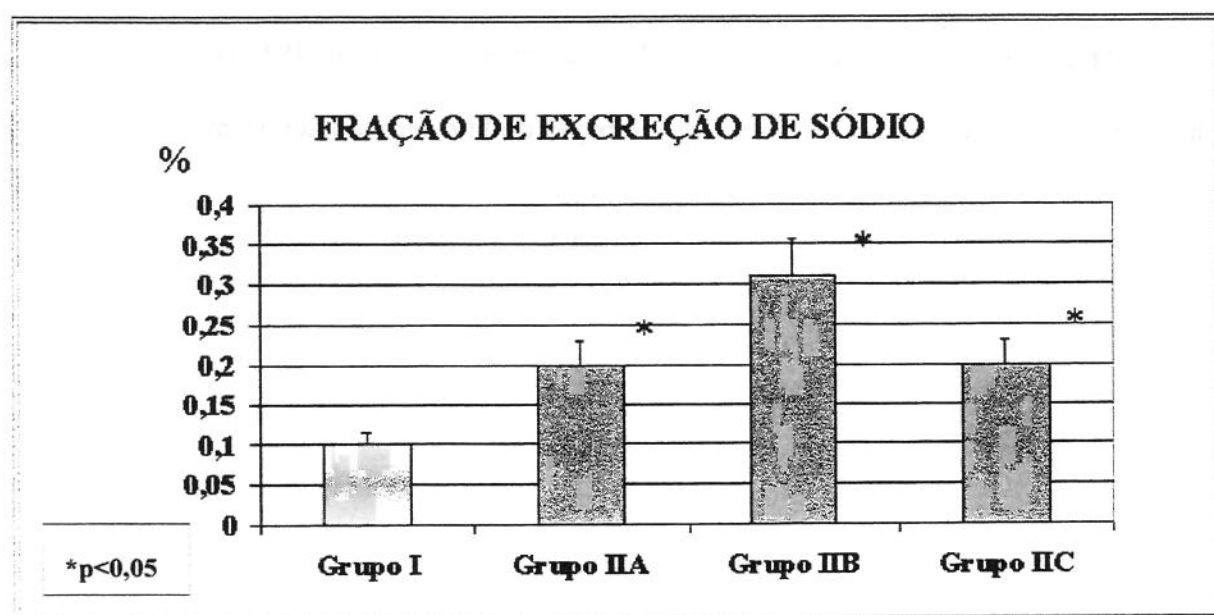


GRÁFICO 4 (SÉRIE I) - Comparação da Fração de Excreção de Sódio (FENa) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)



No gráfico 5 está representada a Fração de Excreção de Potássio (FEK), evidenciamos um aumento significativo desta, apenas 7 dias após UNx (Grupo IIC), quando é comparado ao grupo controle, Sham-Unx (Grupo IA).

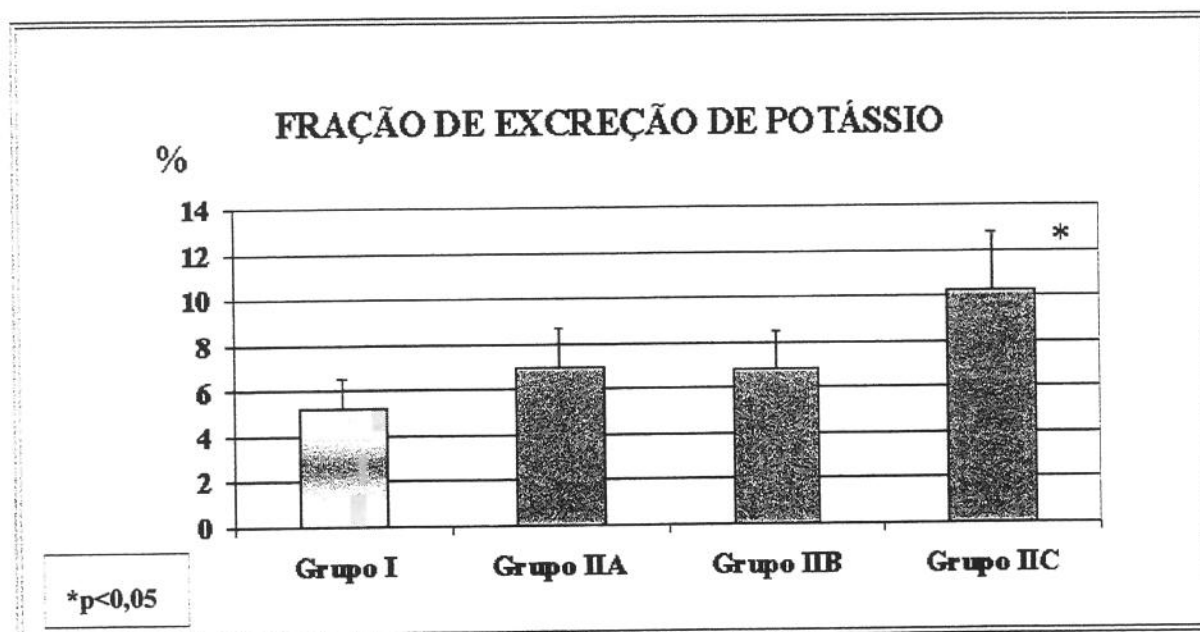


GRÁFICO 5 (SÉRIE I) - Comparação da Fração de Excreção de Potássio (FEK) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)

4.1.2 RESULTADOS OBTIDOS NO MANUSEIO TUBULAR DE SÓDIO, ATRAVÉS DO CLEARANCE DE LÍTIO

Experimento II (Grupos IIA, IIB e IIC) vs. Experimento I (Grupo IA).

Observamos no gráfico 6 que a reabsorção fracional de sódio, obtida pelo método do clearance de lítio, ficou comprometida em todas as manobras experimentais do Grupo II

(IIA; IIB e IIC), uninefrectomizados respectivamente, em 12 horas, 24 horas e 7 dias antes do estudo metabólico em gaiola. Esta diminuição da reabsorção de sódio no túbulo proximal, observada no grupo experimental submetido a nefrectomia (Experimento II), justifica o aumento na FENa e FELi, previamente demonstradas nos gráficos 4 e 3.

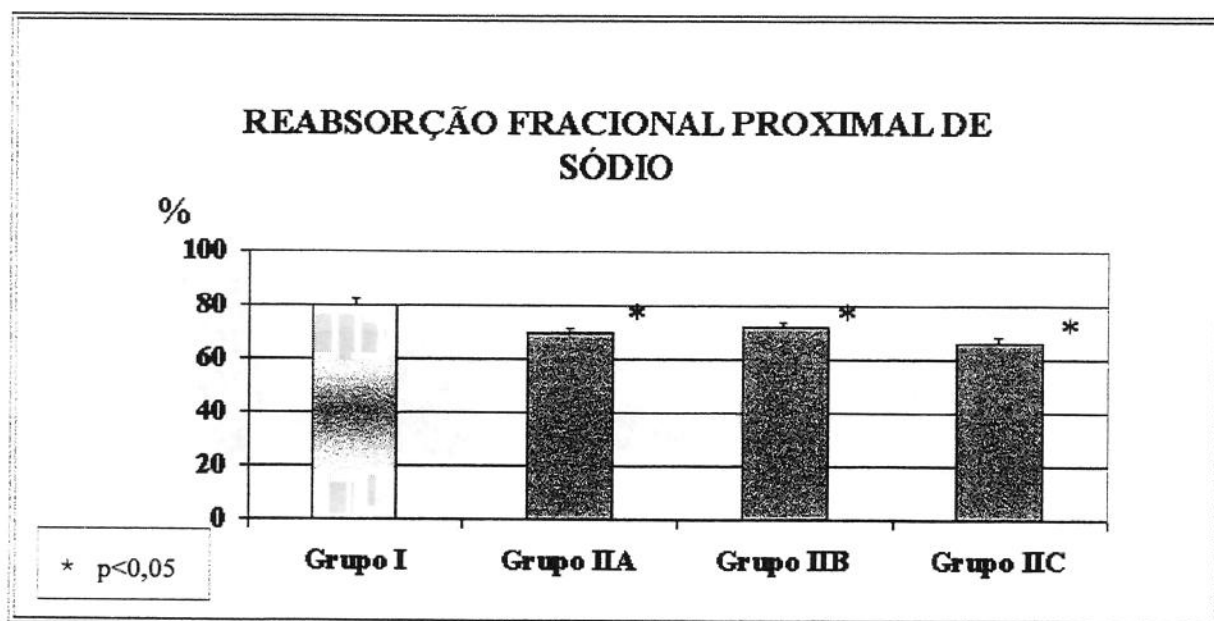


GRÁFICO 6 (SÉRIE I) - Comparação da Reabsorção Fracional Proximal de Sódio (RFRPNa) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA)

A reabsorção fracional distal I de sódio, que representa a fração do aporte distal de sódio que é reabsorvida pelos segmentos pós-proximais do néfron (alça de Henle, túbulo distal e ductos coletores), não se altera em qualquer um dos períodos de estudo, pós-uninefrectomia. A reabsorção fracional distal I de sódio (RFRDNaI) está representada no gráfico 7.

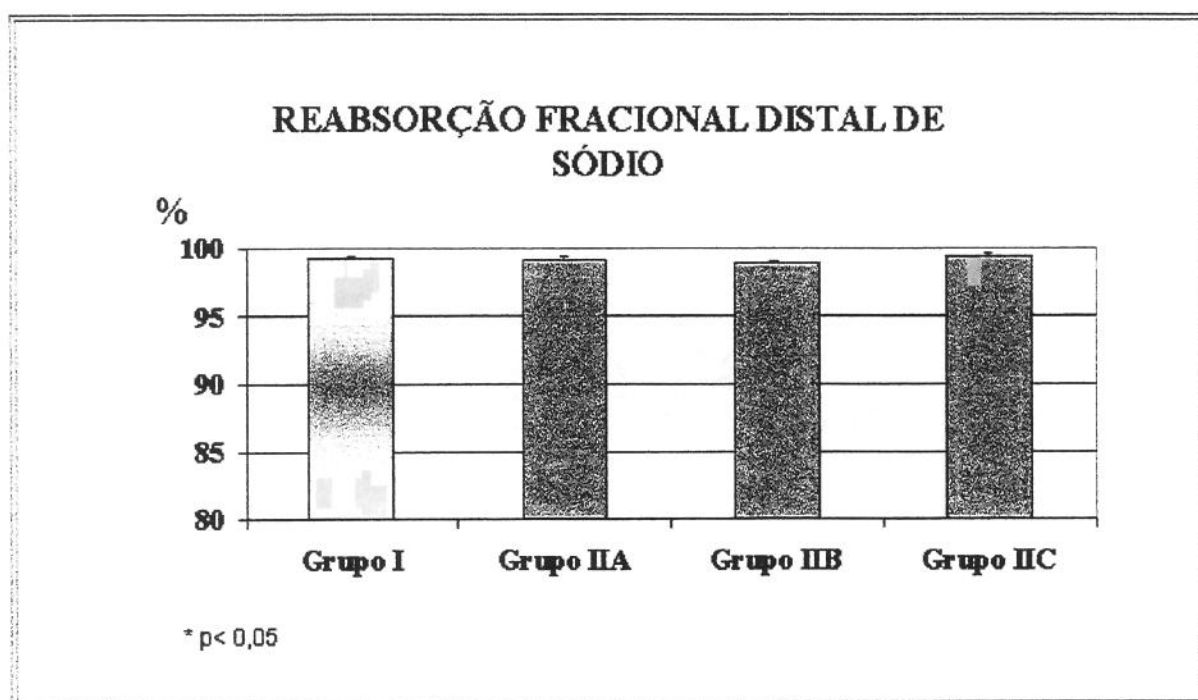


GRÁFICO 7 (SÉRIE I) - Comparação da Reabsorção Fracional Distal I de Sódio (RFR_{Na-I}) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC) testados contra Sham-Unx (Grupo IA).

4.1.3 RESULTADOS OBTIDOS PARA A HIPERTROFIA RENAL COMPENSATÓRIA, ATRAVÉS DO PESO RENAL.

Nas tabelas 2 e 3 podemos avaliar os resultados obtidos com o peso renal direito, logo após sua extração, e após sua secagem, por 24 horas, em estufa, denominamos, aqui, de peso seco renal (PSR). Observamos nas duas médias um aumento significativo da massa renal dos animais que foram submetidos a uninefrectomia (Grupos IIA, IIB e IIC), quando comparadas com a média do controle com 2 rins, simulado de UNx (grupo IA). Todos os resultados, a seguir, foram corrigidos para 100g de peso corporal. O peso renal e o peso

seco diferiram significativamente, apresentando um $p < 0,01$ (ANOVA-Student Newman Keuls).

TABELA – 2 - PESO DO RIM DIREITO (PRD)

GRUPOS	PRD (mg/100g rato)
I A (Sham)	265,20 $\pm$ 7,58
IIA	345,65 $\pm$ 13,38 *
IB	351,22 $\pm$ 8,41*
IIC	408,93 $\pm$ 12,96 *

* = $p < 0.01$ comparação entre os grupos II vs IA
(ANOVA e Student-Newman-Keuls).

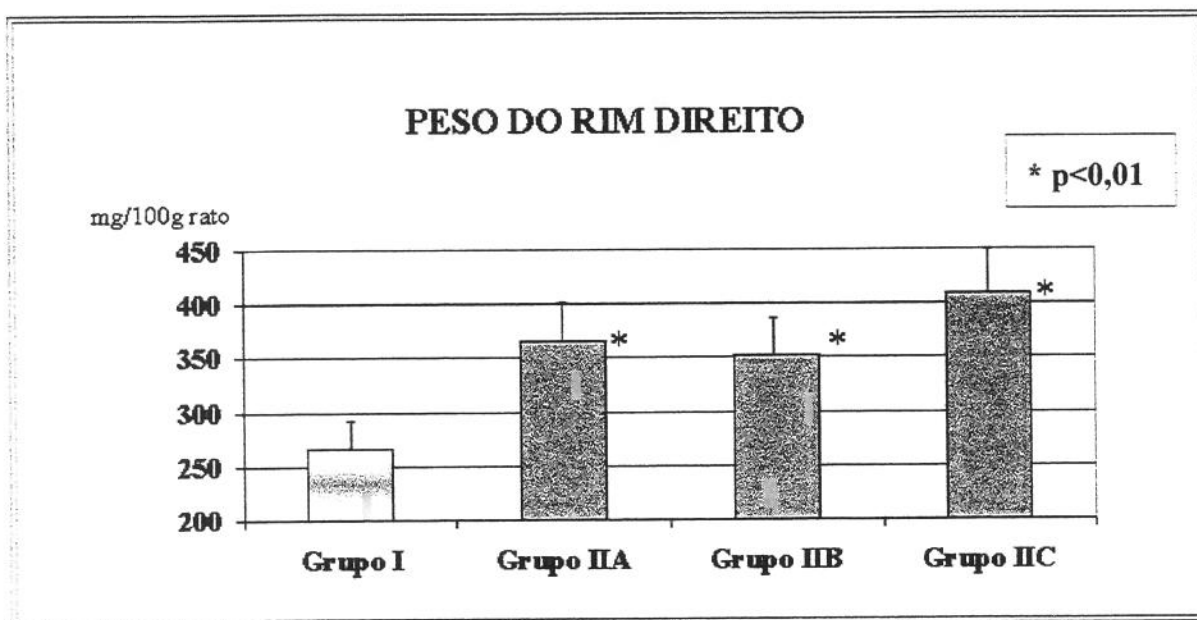
TABELA - 3 - PESO SECO DO RIM DIREITO (PSRD)

GRUPOS	PSRD(mg/100g rato)
I A (Sham)	74.27 $\pm$ 1,83
IIA	87.85 $\pm$ 1,95 *
IB	84.03 $\pm$ 1,67*
IIC	95.83 $\pm$ 2,14 *

* = $p < 0.01$ comparação entre os grupos II vs IA
(ANOVA e Student-Newman-Keuls).

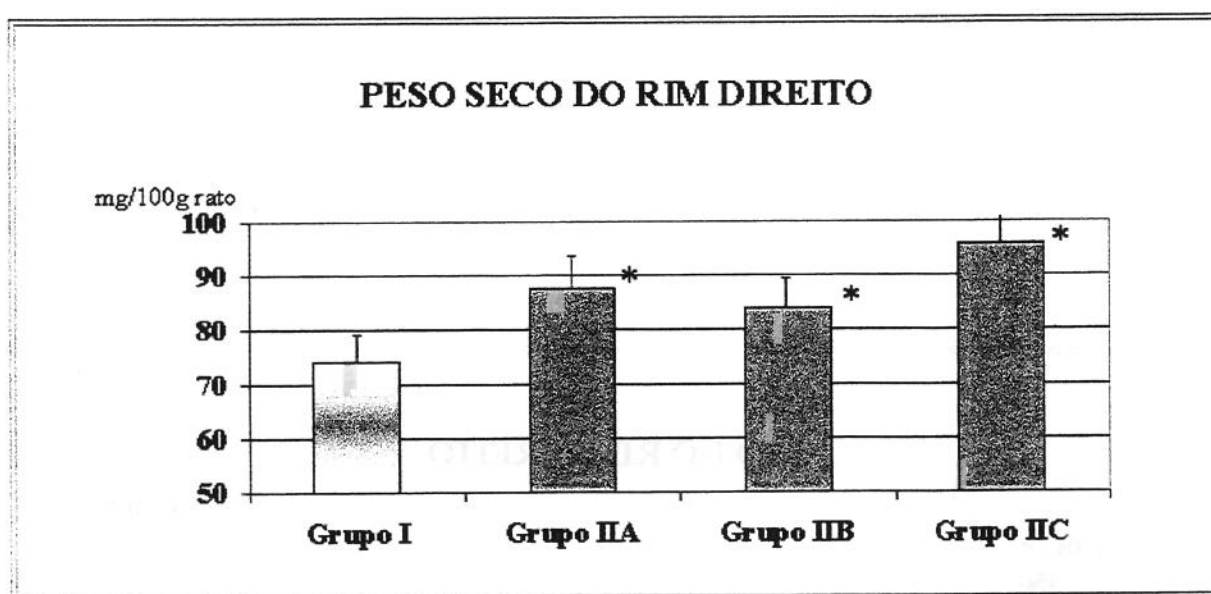
Os pesos renais dos animais uninefrectomizados (Grupos IIA; IIB e IIC) também estão representados nos gráficos 8 e 9, aonde a comparação com o controle (Grupo IA) ainda está mais evidente. Mesmo após secagem dos rins por 24 horas, observamos um aumento crescente na massa renal, corrigida para 100g. animal.

GRÁFICO 8 (SERIE I) - Comparação do Peso Renal Direito (PRD) em ratos submetidos a UNx (Grupos IIA; IIB e IIC), testados com o controle Sham-UNx (Grupo IA)



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

GRÁFICO 9 (SÉRIE I) - Comparação entre o Peso Seco do Rim Direito (PSRD) em ratos submetidos a Unx (Grupo IIA; IIB e IIC), testados contra Sham-Unx (Grupo IA).



4.2 RESULTADOS DA SÉRIE II

Experimento III (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Experimento.II (Grupos, IIA, IIB e IIC)

Nesta série de experimentos, estudamos a interferência da obstrução ureteral sobre o rim ipsilateral, sobre o ponto de vista hemodinâmico, avaliamos o clearance de creatinina global e, através do clearance de lítio, obtivemos os parâmetros de manuseio tubular de sódio. Foi, também, calculada a fração de excreção de K e avaliada a interferência desta manobra e da UNx no ganho ponderal do renal.

Estão demonstrados, na tabela 4, os valores obtidos entre os Experimentos II e III de: Clearance de creatinina (CCr), Fração de excreção de lítio (FELi) e potássio (FEK) , Fração de excreção de sódio (FENa), Reabsorção Fracional Proximal de Sódio (RFRPNa) e Reabsorção Fracional Distal de Sódio I (RFRDNa I). As diferenciações significativas ou não foram avaliadas separadamente na forma de gráficos para melhor visualização.

TABELA 4 - RESULTADOS DO ESTUDO FUNCIONAL

	CCr	FELi	FEK	FENa	RFrPNa	RFrDNa I
GRUPOS	$\mu\text{l/min/100g}$	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
IIA	373.90 $\pm$ 32,06	30.48 $\pm$ 2.86	6.98 $\pm$ 0,61	0.23 $\pm$ 0.02	69.52 $\pm$ 2,86	99.22 $\pm$ 0.11
IIIA	145.88 $\pm$ 17,15*	43.16 $\pm$ 4,48 *	50.56 $\pm$ 5.79*	0.54 $\pm$ 0.10*	56.85 $\pm$ 4,48*	98.73 $\pm$ 0.18*
IIB	282.10 $\pm$ 19,27	27.89 $\pm$ 1.50	6.88 $\pm$ 0,53	0.31 $\pm$ 0.04	72.11 $\pm$ 1.51	98.90 $\pm$ 0.11
IIIB	102.63 $\pm$ 5.71	29.21 $\pm$ 2.41	46.18 $\pm$ 2,66*	1.73 $\pm$ 0.24 *	70.29 $\pm$ 2.83	93.96 $\pm$ 0.90*
IIC	286.43 $\pm$ 9.31	33.56 $\pm$ 2.42	10.26 $\pm$ 3.25	0.20 $\pm$ 0.03	66.44 $\pm$ 2.42	99.40 $\pm$ 0.07
III C	340.34 $\pm$ 17,88*	22.87 $\pm$ 1.22 *	10.65 $\pm$ 1,21	0.26 $\pm$ 0.03	75.87 $\pm$ 1,17*	98.84 $\pm$ 0.16*

P <0.01 comparação com controles estudados no mesmo tempo pós nefrectomia - II-A x II-IA, II-B x III-C e II-

C x III-C (ANOVA e Student- Newman - Keuls)

4.2.1 RESULTADOS OBTIDOS PARA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.

Os animais submetidos previamente à obstrução e que, após 24 horas, tiveram o rim contralateral retirado (Grupos IIIA, IIIB e IIIC), foram comparados com seus respectivos controles, uninefrectomizados apenas (Grupos: IIA, IIB e IIC), segundo teste estatístico, ANOVA-Student Newman Keuls, sendo considerados estatisticamente significativos os resultados que obtiveram $p < 0,05$.

Quando avaliamos a TFG através do clearance global de creatinina, observamos que os grupos previamente obstruídos (Grupos IIIA e IIIB) apresentaram uma diminuição significativa na TFG, quando comparados a seus respectivos controles uninefrectomizados (Grupos, IIA e IIB). O clearance de creatinina, como podemos observar no gráfico 10, volta a aumentar no grupo previamente obstruído (Grupo IIIC), quando comparado ao controle uninefrectomizado (Grupo IIC). Os três resultados demonstraram significância com o teste estatístico aplicado ($p < 0,05$)

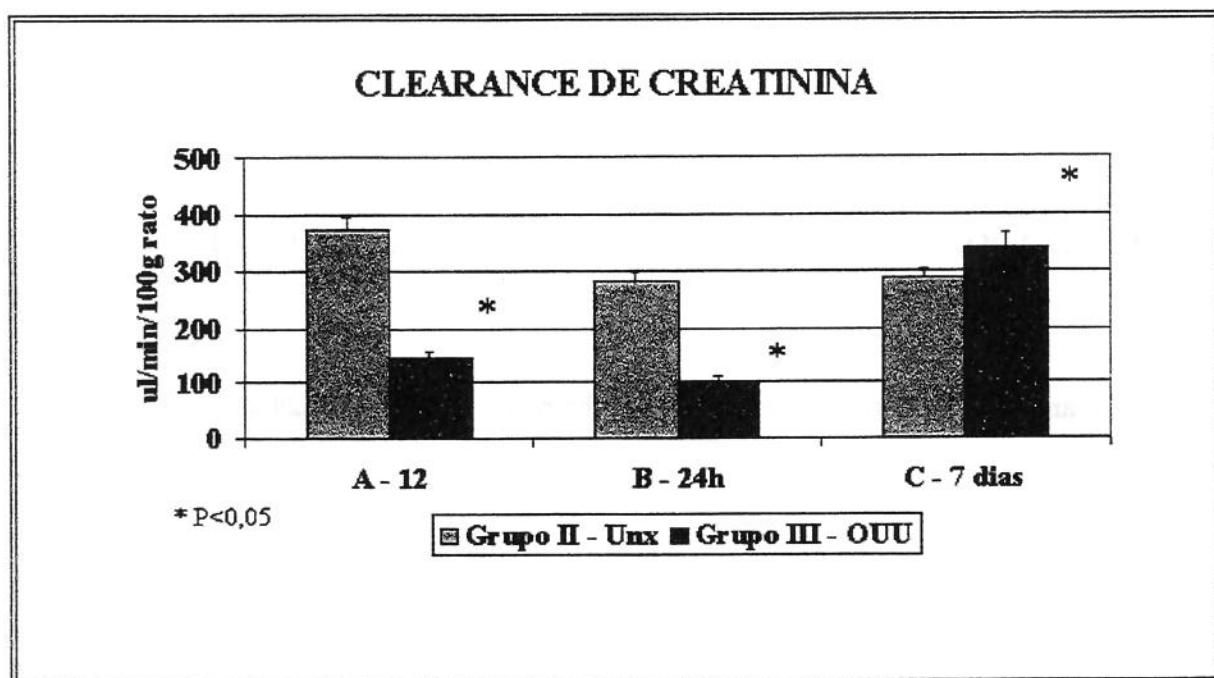


GRÁFICO 10 (SÉRIE II) – Comportamento do Clearance de Creatinina (CCr) em ratos obstruídos por 24 horas, e UNx contralateral + desobstrução concomitantes (Grupos IIIA, IIIB e IIIC), testados com controles UNX (Grupos IIA, IIB e IIC)

O clearance de lítio, semelhante ao comportamento do clearance de creatinina, diminui nos grupos obstruídos IIIA e IIIB, quando comparados aos seus respectivos controles uninefrectomizados IIA e IIB. Entretanto, no grupo obstruído, IIIC, inversamente ao que ocorrem com o clearance de creatinina, o clearance de lítio permanecem reduzido em relação ao controle UNx, grupo IIIC (Gráfico 11). Ainda assim, os resultados obtidos com o clearance de lítio se mostraram significativamente maiores, ou semelhantes ao controle com dois rins, Sham-UNx (Grupo IA)

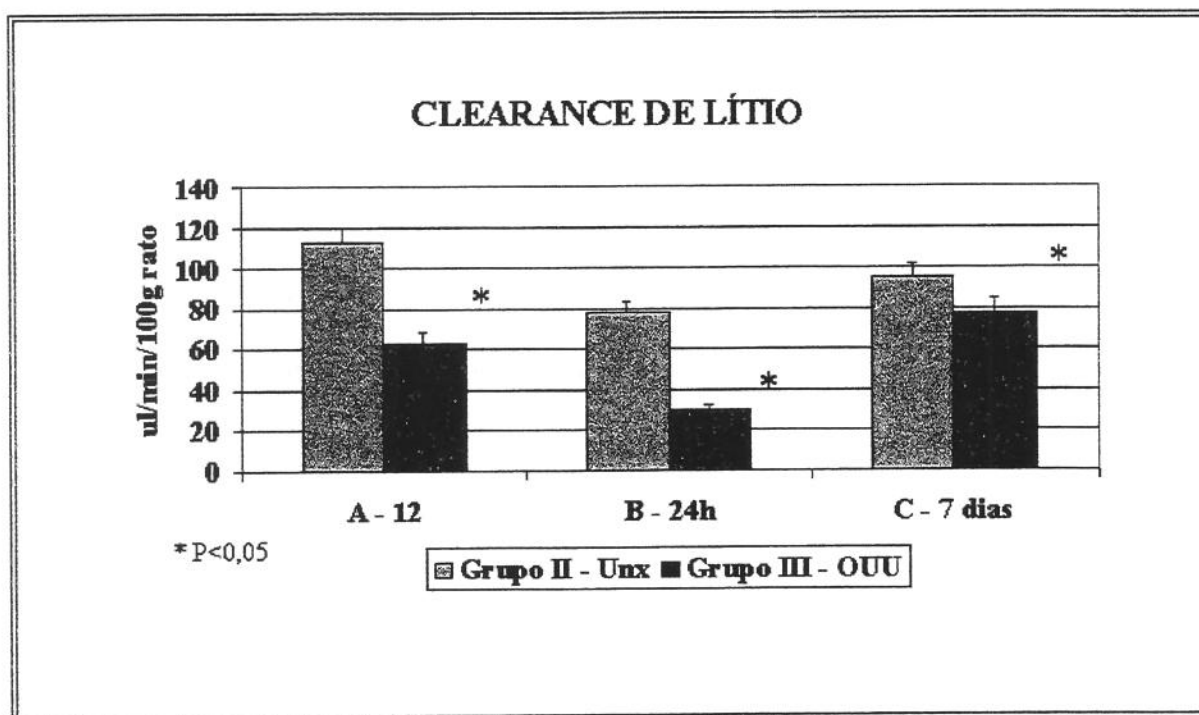


GRÁFICO 11 (SÉRIE II) – Comportamento de Clearance de Lítio nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

Nos resultados demonstrados no gráfico 12, observamos um comportamento oscilatório na fração de excreção de lítio, quando comparamos os grupos obstruídos previamente (IIIA, IIIB e IIIC) com seus respectivos controles uninefrectomizados (IIA, IIB e IIC). Aumentou no grupo obstruído estudado 12 horas após desobstrução e UNx contralateral (Grupo IIIA), ficou inalterado no grupo desobstruído após 24 horas (Grupo IIIB) e após 7 dias da desobstrução (Grupo IIIC) ficou diminuído, quando comparamos ao seu controle UNx (Grupo IIC) com o mesmo tempo de estudo funcional.

Se observarmos o comportamento dos clearances de creatinina e de lítio nos animais obstruídos previamente (Grupos IIIA, IIIB e IIIC), notaremos que a fração de excreção de

lítio está inversamente proporcional aos clearances nos grupos IIIA (TFG baixa com fração de excreção alta), e no grupo IIIC (TFG alta com FELi mais baixa). Entretanto no animal desobstruído e uninefrectomizado após 24 horas (Grupo IIIB), onde encontramos o menor valor para o clearance de lítio e de creatinina, a FELi não está significativamente elevada em relação ao seu controle UNx (Grupo IIB).

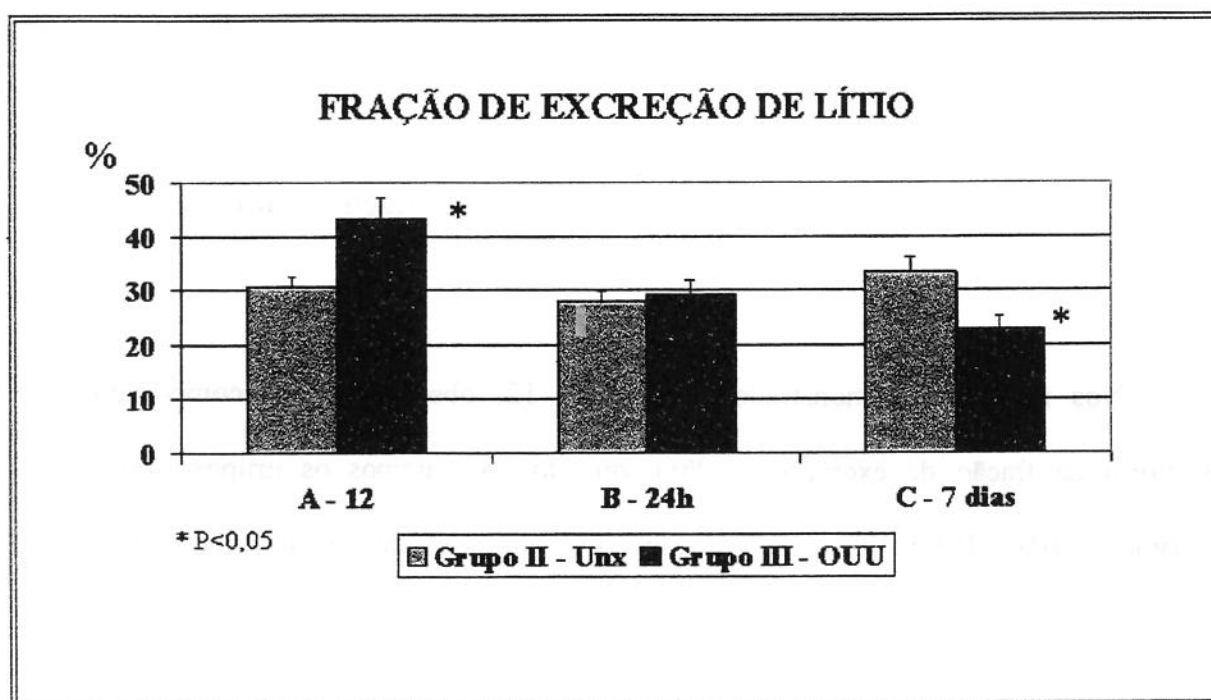


GRÁFICO 12 (SÉRIE II) – Comportamento da Fração de Excreção de Lítio nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

Na tabela 4 observamos um aumento expressivo na Fração de excreção de sódio (FENa) dos grupos obstruídos (Grupos IIIA e IIIB), quando comparados aos controles UNx (Grupos IIA e IIB). Entretanto, após 7 dias da desobstrução e uninefrectomia contralateral (Grupo IIIC), a FENa estava semelhante à do grupo controle uninefrectomizado há 7 dias (Grupo IIC). Esta variação do sódio, que caminha inversamente aos clearances, de creatinina e lítio, pode ser melhor visualizadas no gráfico 13.

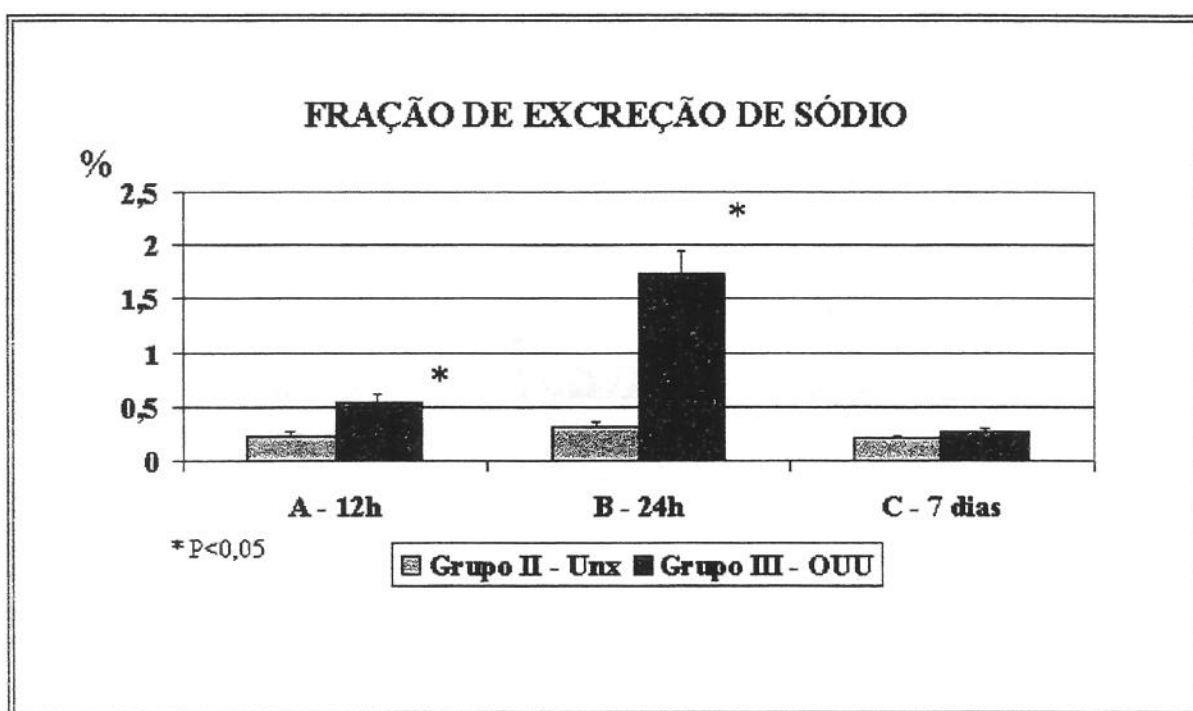


GRÁFICO 13 (SÉRIE II) – Comportamento da Fração de Excreção de Sódio (FENa) nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

A fração de excreção de potássio (FEK), aqui representada no gráfico 14, ficou elevada nos grupos experimentais previamente obstruídos, com estudo funcional precoce 12 e 24 horas (Grupo IIIA e IIIB), chegando a valores dez vezes maiores que seus respectivos controles uninefrectomizados (Grupos IIA e IIB), entretanto após 7 dias da desobstrução e UNx contralateral (Grupo IIIC) o valor da caliurese se igualou ao controle UNX (Grupo IIC). Apesar da fração de excreção de potássio alcançar valores elevadíssimos, acompanhou o comportamento do sódio no grupo obstruído (Experimento III).

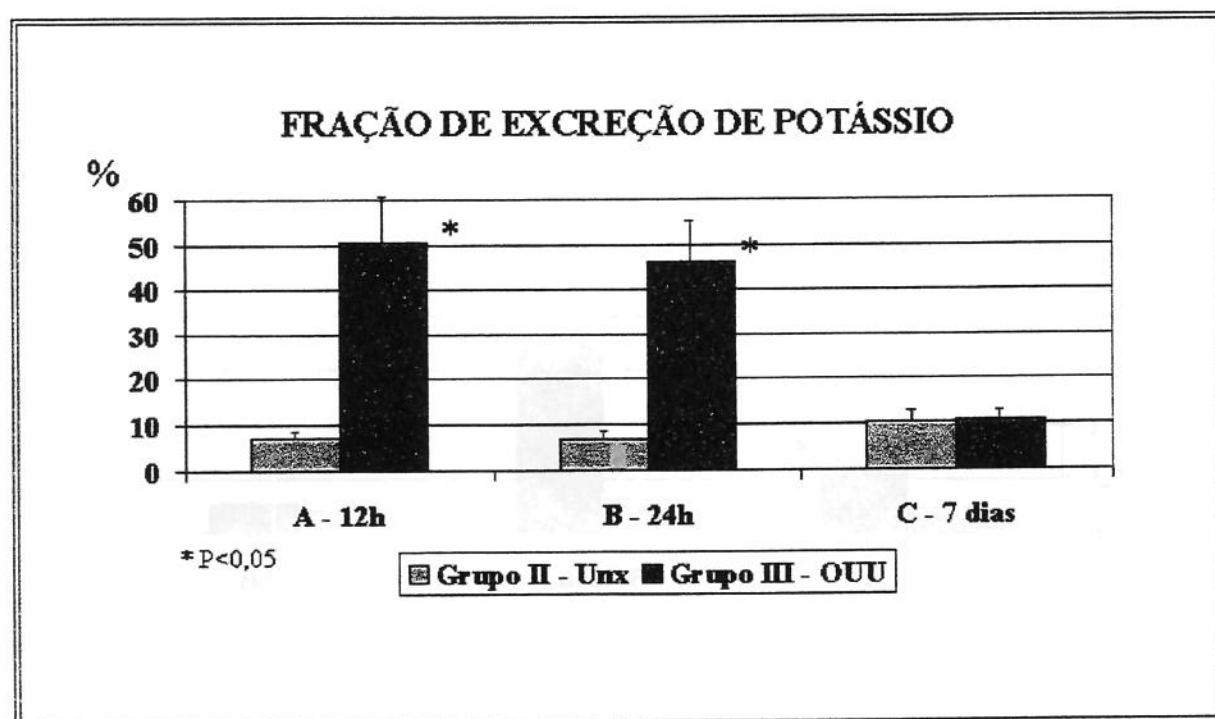


GRÁFICO 14 (SÉRIE II) – Comportamento da Fração de excreção de Potássio (FEK) nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

A reabsorção fracional proximal de sódio (RFPNa) ficou diminuída significativamente no grupo 12 horas pós-desobstrução (IIIA), quando comparado ao controle Unx 12 horas (IIA). Após 24 horas da desobstrução e UNx (Grupo IIIB) inicio-se a recuperação, igualando-se à reabsorção fracional proximal do seu respectivo controle (Grupo IIB) Com 7 dias da desobstrução, tornou-se maior que a RFPNa observada no grupo UNX com rins intactos (Grupo IIC), gráfico 15.

Este aumento na RFPNa do grupo previamente obstruído, acompanhou a queda na FENa, observada após 7 dias de desobstrução (gráfico 11).

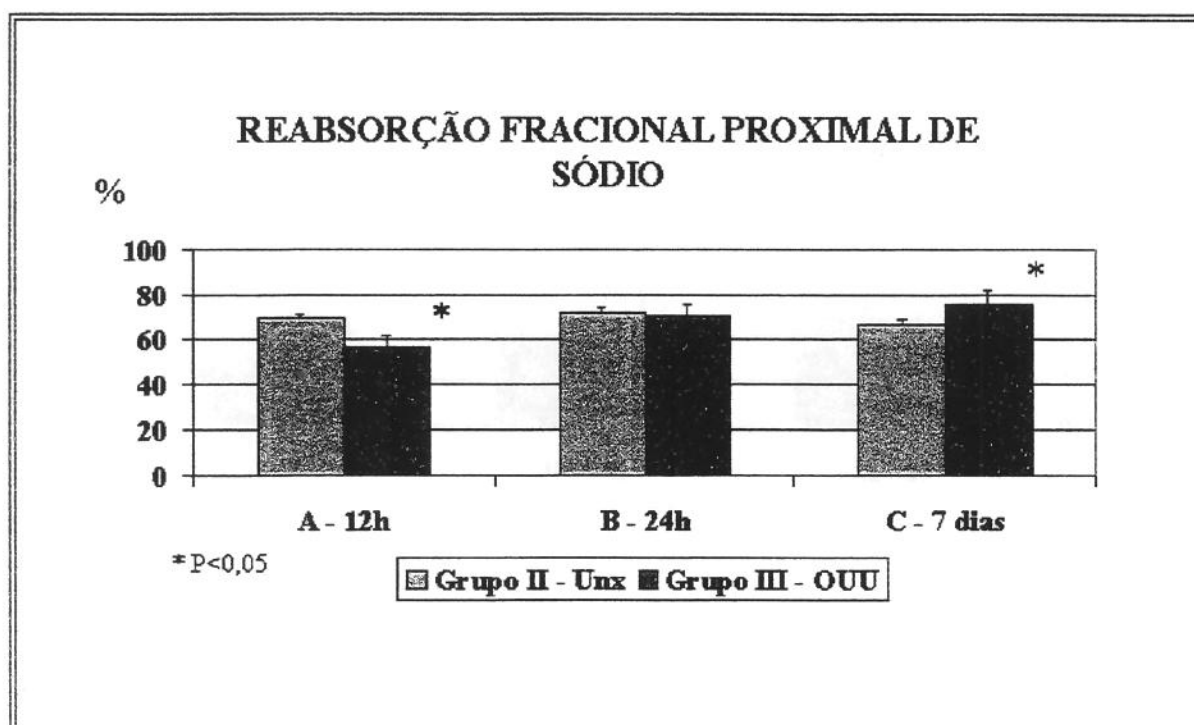


GRÁFICO 15 (SÉRIE II) – Comportamento da Reabsorção Fracional de Proximal de Sódio (PFPNa) nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

No gráfico 16 está representada a Reabsorção Fracional Distal de Sódio, que retrata quanto do aporte distal de Na é reabsorvido pelas porções distais do néfron (RfrDNA-I). Nos três grupos obstruídos previamente a UNx (Grupos IIIA, IIIB e IIIC), a RfrDNA-I se encontrou significativamente reduzida, quando comparadas aos valores obtidos após UNX em rins intactos. A queda foi visivelmente mais acentuada nos animais desobstruídos e uninefrectomizados por 24 horas (Grupo IIIB)

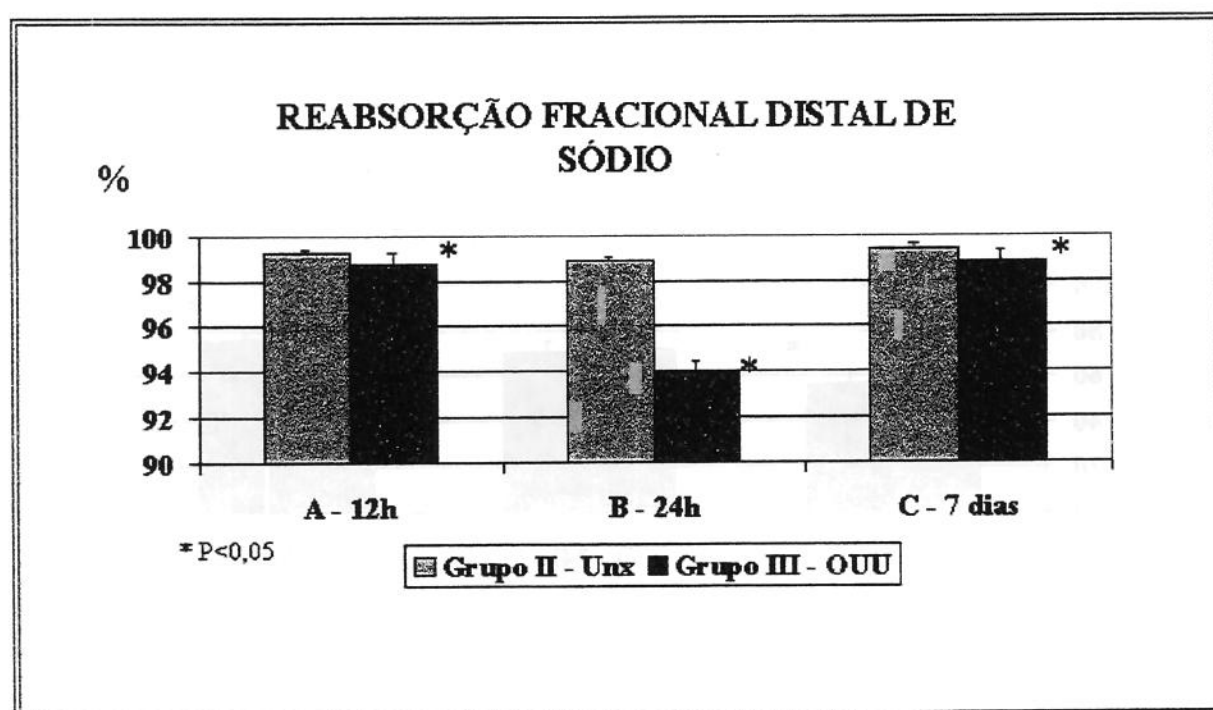


GRÁFICO 16 (SÉRIE II) – Comportamento da Fração de excreção de Potássio (FEK) nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

Quando avaliamos as alterações encontradas no peso renal direito (PRD), medido logo após sua retirada do animal (tabela 5), observamos um acréscimo significativo de massa nos grupos obstruídos previamente à UNx (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) com relação ao PRD medido nos animais nefrectomizados com rins intactos.(Grupos, IIA, IIB e IIC)

TABELA 5
Serie II
Peso do Rim Direito (PRD)

GRUPOS	PRD
	(mg/100g rato)
IIA	345,65± 13,38
IIIA	473.63±20,74 *
IIB	351,22±8,41
IIIB	616.85±29,59 *
IIC	408,93 ±12,96
IIIC	592.78 ±45,47*

*** = p< 0.01 comparação entre os grupos II vs IA**
(ANOVA e Student-Newman-Keuls).

Após a secagem dos rins por 24 horas, eram novamente pesados, obtendo-se assim, os pesos secos (PSRD), desta forma, na tabela 6, observamos que mesmo após a secagem por 24 horas na estufa, o PSRD foi maior nos animais submetidos à obstrução prévia (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) do que nos animais uninefrectomizados intactos (Grupos IIA, IIB e IIC).

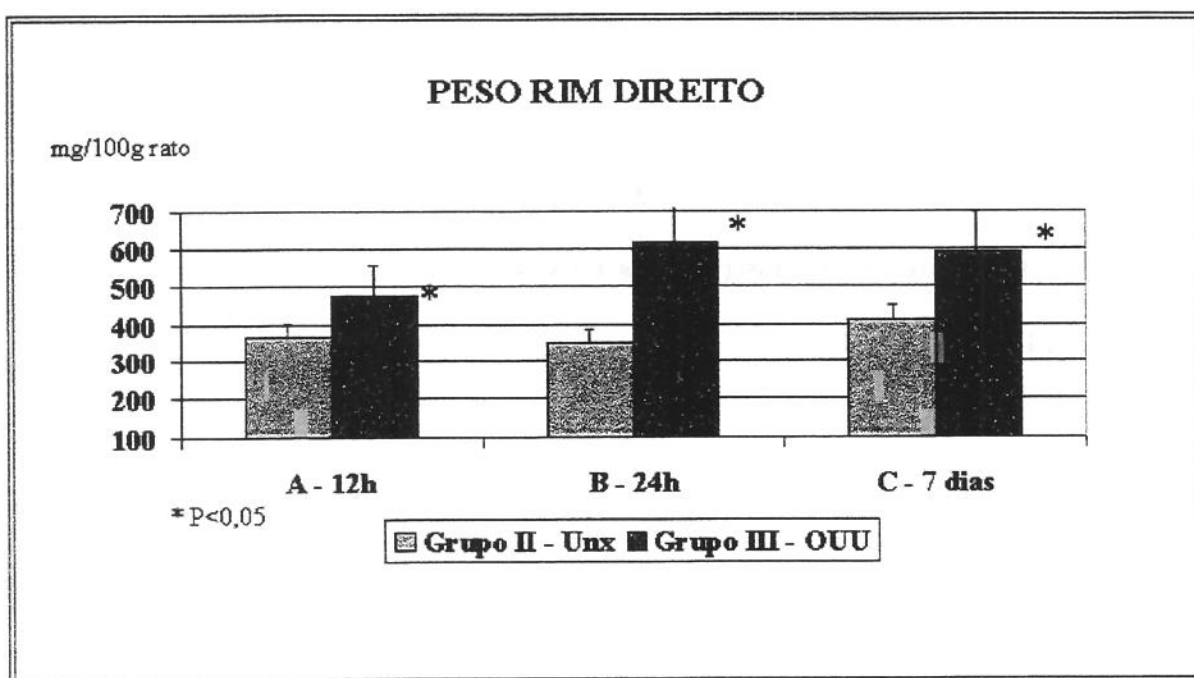
TABELA 6
Serie II
Peso do Seco Rim Direito (PSRD)

GRUPOS	PSRD(mg/100g rato)
IIA	87.85±1,95
IIIA	92.24±2,82 *
IIB	84.03±1,67
IIIB	101.33±2,05 *
IIC	95.83±2,15
IIIC	111.86±3,74 *

* = p< 0.01 comparação entre os grupos II vs IA
(ANOVA e Student-Newman-Keuls).

Estes resultados também foram expressos na forma de gráficos (17e 18), para facilitar a visualização do incremento no PRD e no PSRD, nos animais submetidos previamente à obstrução ureteral (Grupos, IIIA, IIIB e IIIC), com relação aos animais que foram nefrectomizados com rins intactos (Grupos IIA, IIB e IIC)

GRÁFICO 17 (SÉRIE II) – Comportamento do Peso do Rim Direito (PRD) nos Grupos IIIA, IIIB e IIIC vs Grupos IIA, IIB e IIC.



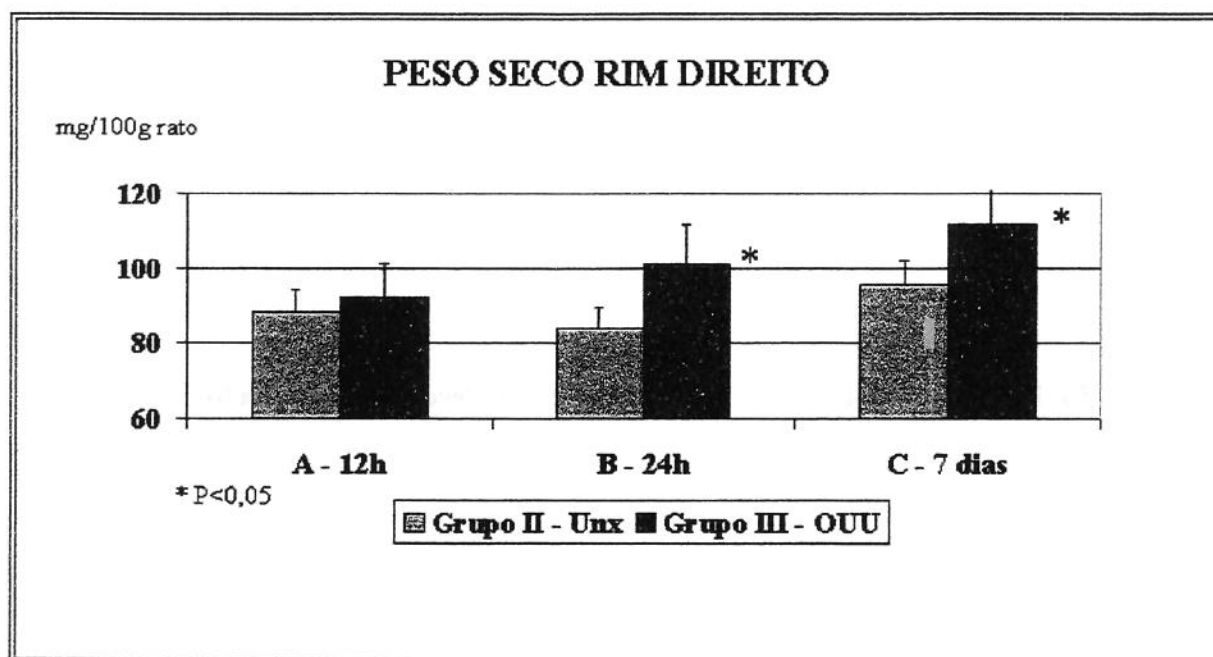


GRÁFICO 18 (SÉRIE II) – Comportamento do Peso Seco do Rim Direito (PSRD) nos ratos, previamente obstruídos (Grupos IIIA, IIIB e IIIC) vs Uninefrectomizados (Grupos IIA, IIB e IIC)

4.3 RESULTADOS DA SÉRIE III

Experimentos IV (Grupos IVA, IVB e IVC) vs Experimento I (Grupo IB).

Nesta série de experimentos estudamos a interferência da obstrução ureteral sobre o rim contralateral, sobre o ponto de vista hemodinâmico, avaliamos o clearance de creatinina global e, através do clearance de lítio, obtivemos os parâmetros de manuseio tubular de sódio. Foi, também, calculada a fração de excreção de K, e avaliado o ganho ponderal do rim contralateral, através dos seus pesos, úmido e seco.

Os resultados obtidos com estudo experimental em gaiola metabólica, nos animais obstruídos, por 12 h, 24 h e 7 dias (Grupo IV), estão descritos na tabela 7, e foram comparados aos resultados obtidos no grupo simulado de obstrução ureteral, Sham-OUU (I-B). Os resultados a seguir estão expressos em média e erro padrão da média, os desvios padrão podem ser consultados nos apêndices, assim como os resultados dos parâmetros individuais por animal. Como nos experimentos anteriores, foram submetidos à teste estatístico. ANOVA, seguido de teste Student-Newman-Keuls, e considerados estatisticamente significativos quando p foi menor que 0,05.

TABELA 7
RESULTADOS DO ESTUDO FUNCIONAL
GRUPO IV x GRUPO IB

	IB SHAM-OUU	IVA CI 12 horas	IVB CI 24 horas	IVC CI 7 dias
Clearance				
Cr ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$)	174,67 $\pm$ 10,97	288,86 $\pm$ 11,66 *	320,41 $\pm$ 21,96 *	365,10 $\pm$ 30,78 *
Clearance Li ($\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$)	31,08 $\pm$ 2,03	66,46 $\pm$ 5,00 *	84,98 $\pm$ 29,56 *	69,55 $\pm$ 4,71 *
FELi (%)	18,24 $\pm$ 1,44	23,09 $\pm$ 1,66 *	26,49 $\pm$ 9,53 *	20,04 $\pm$ 2,05 *
FENa (%)	0,12 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,01	0,14 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,06 *
FEK (%)	7,77 $\pm$ 0,69	5,53 $\pm$ 0,50	7,71 $\pm$ 0,52	15,62 $\pm$ 1,70 *
RFrPNa (%)	81,76 $\pm$ 1,44	76,91 $\pm$ 1,66	73,51 $\pm$ 1,97 *	79,96 $\pm$ 2,05
RFrDNa (%)	99,35 $\pm$ 0,05	99,55 $\pm$ 0,14	99,47 $\pm$ 0,06	97,74 $\pm$ 0,26 *

* p <0.05 comparados com Grupo IB (ANOVA e Student-Newman-Keuls).

4.3.1 RESULTADOS OBTIDOS PARA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR, ATRAVÉS DO CLEARANCE DE CREATININA (CCr).

O clearance de creatinina, representado no gráfico 19, ficou elevado significativamente em todos os grupos submetidos à obstrução (grupos, IVA, IVB e IVC) quando comparados ao controle com 2 rins (Grupo I-B). Salientamos que o valor para o clearance de creatinina do, grupo IB, foi expresso por rim.

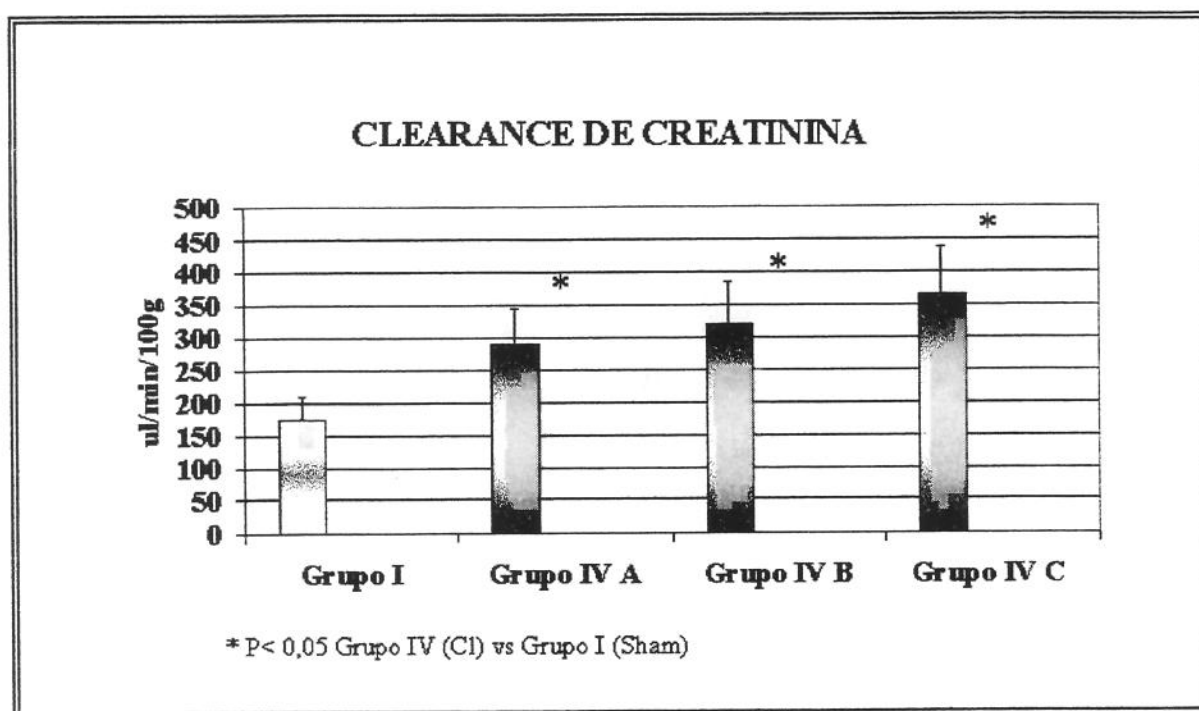
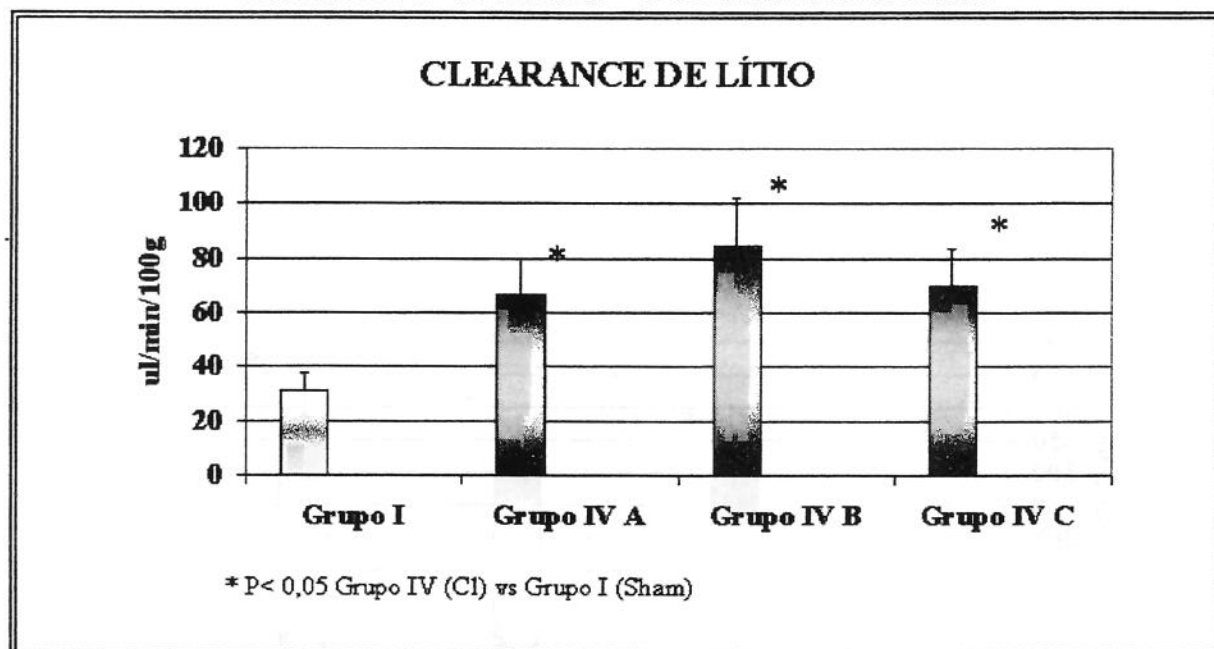


GRAFICO19 – SÉRIE III- CLEARANCE DE CRATININA

Desta forma, semelhante às alterações observadas na TFG, através do CCr, observa também um incremento no CLi, quando comparamos animais obstruídos (Grupos,IVA, IVB e IVC) com animais controle (Grupo I-B.) – (grafico20)

GRÁFICO 20 –SÉRIE III – CLEARANCE DE LÍTIO



4.3.2 FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO (FENa), POTÁSSIO (FEK) E LÍTIO (FELi).

No gráfico 21 estão representados os valores de fração de excreção de lítio, do experimento obstruído (Grupos, IVA, IVB e IVC), comparado com o valor obtido pelo experimento controle Sham-OUU (Grupo IB)

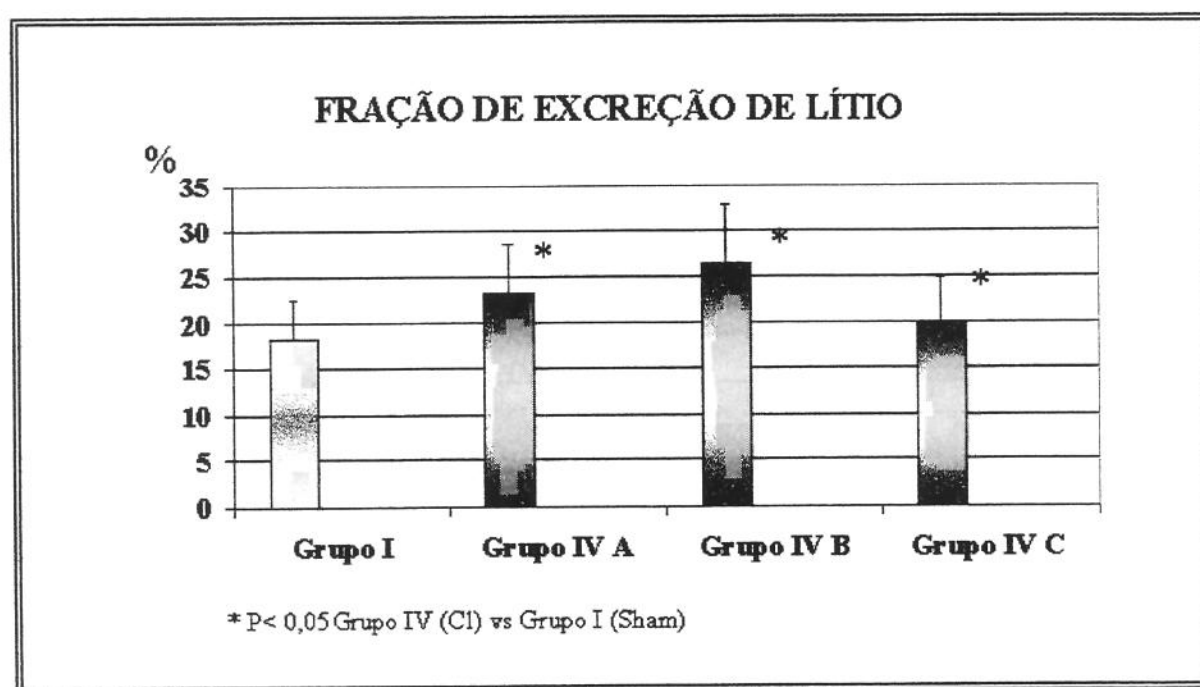
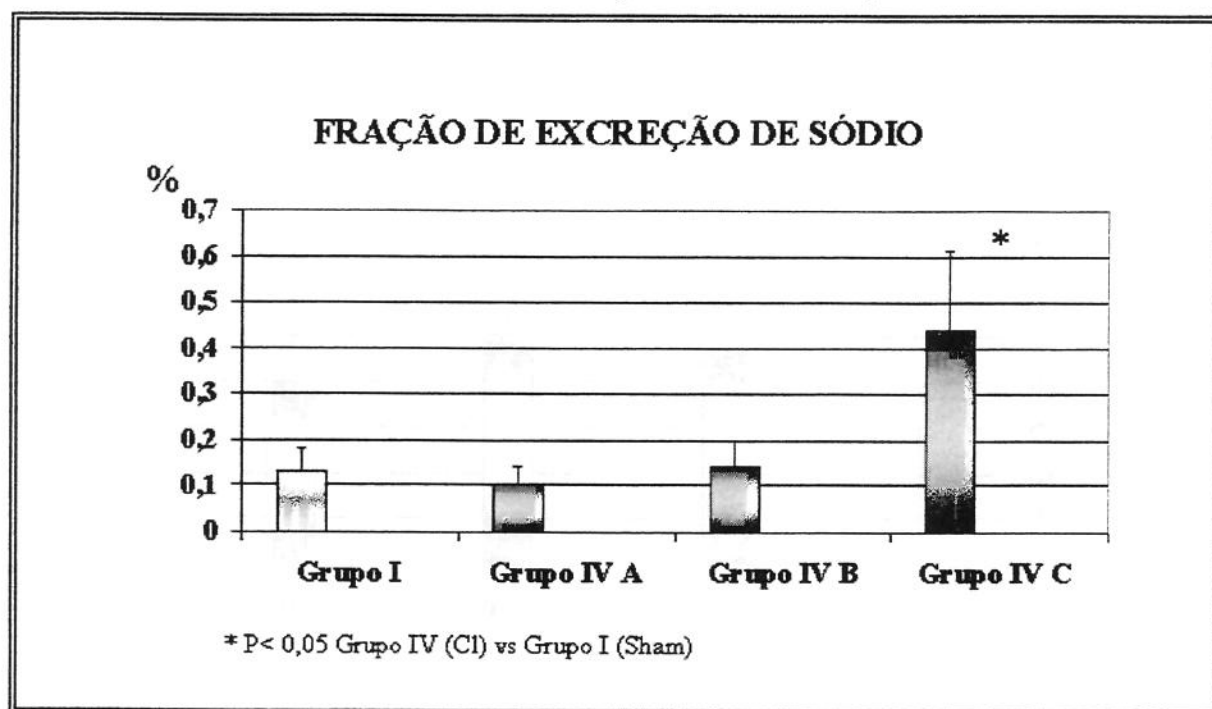


GRÁFICO 21 - SÉRIE III – FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE LÍTIO

Surpreendentemente, a fração de excreção de sódio, não acompanhou a excreção de lítio. Observamos um aumento significativo da FENa, apenas no grupo obstruído por 7 dias (IVC), quando comparada a FENa do controle Sham-OUU (Gráfico 22).

GRÁFICO 22 – SÉRIE III – FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO



O comportamento da Fração de Excreção de Potássio (gráfico 23) foi semelhante ao da excreção de sódio, só se elevando, de forma significativa, no grupo obstruído por 7 dias (IVC), quando comparada ao controle (Grupo B).

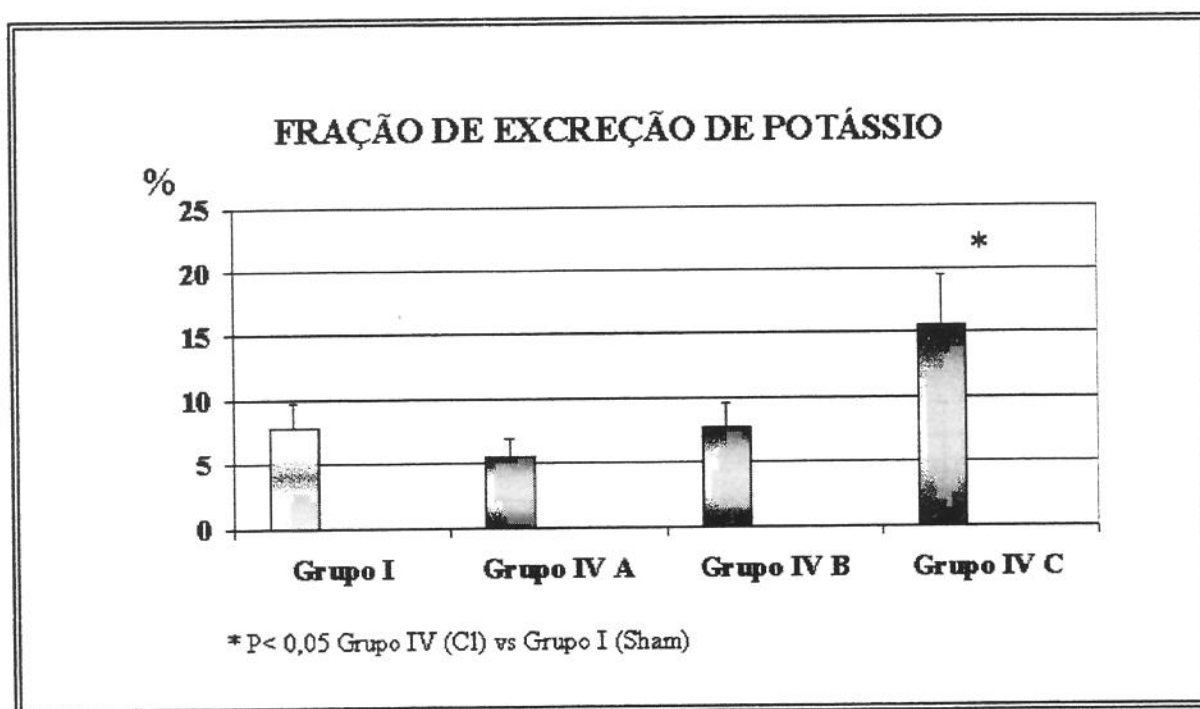
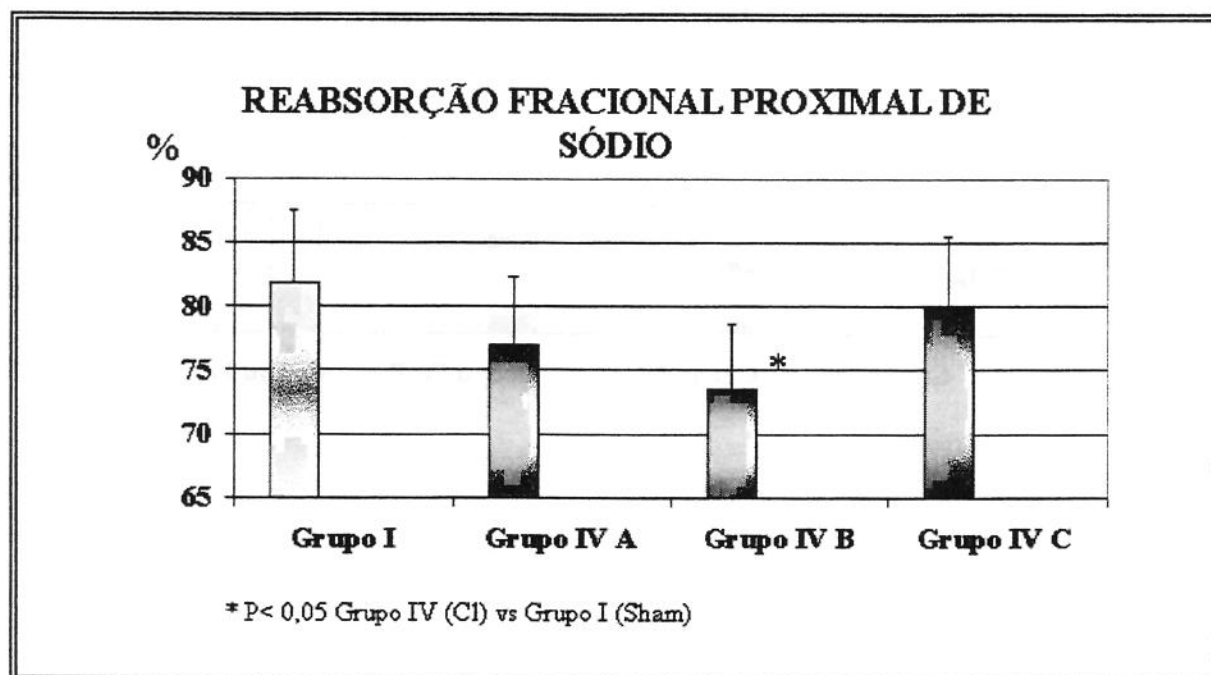


GRÁFICO 23 – SÉRIE III - FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE POTÁSSIO

4.3.3 MANUSEIO TUBULAR DE SÓDIO

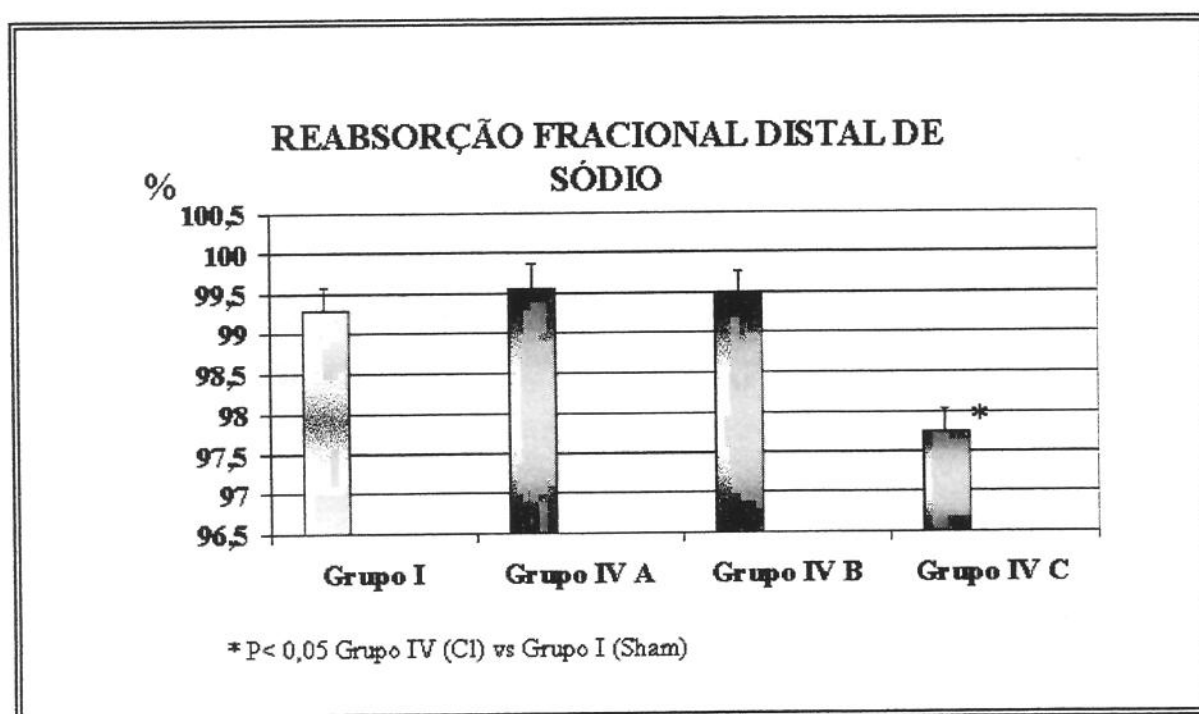
A reabsorção fracional proximal de sódio (RFPNa), observada no gráfico 24, apresenta queda significativa apenas no grupo obstruído por 24 horas (Grupo IVB), quando comparada à do controle (Grupo I-B). Não houve diferença estatística entre os grupos obstruídos por 12 e 24 horas.

GRÁFICO 24 – SÉRIE III – REABSORÇÃO FRACIONAL PROXIMAL DE SÓDIO



A reabsorção fracional distal de sódio, que depende do aporte distal de sódio (RFR_{Na} I), no grupo obstruído por 7 dias (Grupo IVC), demonstrou queda expressiva, quando comparada ao controle Sham-OUU, observada no gráfico 25. Esta redução na reabsorção distal de sódio justifica o aumento na FENa, observada no gráfico 22, no mesmo grupo (IVC). A RFR_{Na} dos outros períodos de obstrução, 12 e 24 horas (Grupos, IVA e IVB), não se alteram, quando comparada a RFR_{Na} do controle (grupo IB)

GRÁFICO 25 – SÉRIE III- REABSORÇÃO FRACIONAL DISTAL I



4.3.4 GANHO PONDERAL RENAL

O peso renal, como já mencionado no capítulo de material e métodos, foi realizado de duas formas, peso do rim, medido logo após sua retirada do animal, e peso seco renal, realizado após 24 de secagem em estufa.

Nesta série de experimentos, foram pesados os rins ipsilaterais (Rim Direito) e contralaterais (Rim Esquerdo) à obstrução, para melhor avaliar o papel da OUU, como estímulo para hipertrofia renal compensatória.

Na tabela 8 observamos os valores para os dois pesos obtidos para cada rim ipsilateral à obstrução, logo após sua retirada do animal (PRD) e após secagem por 24 horas (PSRD).

TABELA 8
RESULTADOS DO PESO RENAL DIREITO
GRUPO IV x GRUPO IB

	PRD (mg/100g rato)	PSRD (mg/100g rato)
GRUPO (I-B)	358,36±7,45	82,07±1,75
GRUPO (IVA)	421,93±14,38*	84,89±2,05
GRUPO (IVB)	443,01±9,32*	88,22±1,12
GRUPO (IVC)	548,51±22,05*	86,02±3,09

* = p< 0.001(ANOVA e Student-Newman-Keuls).

No gráfico 26, observamos uma elevação nítida do peso úmido do rim direito (ipsilateral) a partir de 12 horas da obstrução, nos grupos obstruídos (IVA, IVB e IVC) quando comparados ao controle (I-B).

Entretanto, quando comparamos os pesos secos dos rins ipsilaterais à obstrução, com o controle com 2 rins (IB), não observamos qualquer diferença em seu peso (gráfico 27).

GRÁFICO 26 – SÉRIE III – PESO DO RIM DIREITO

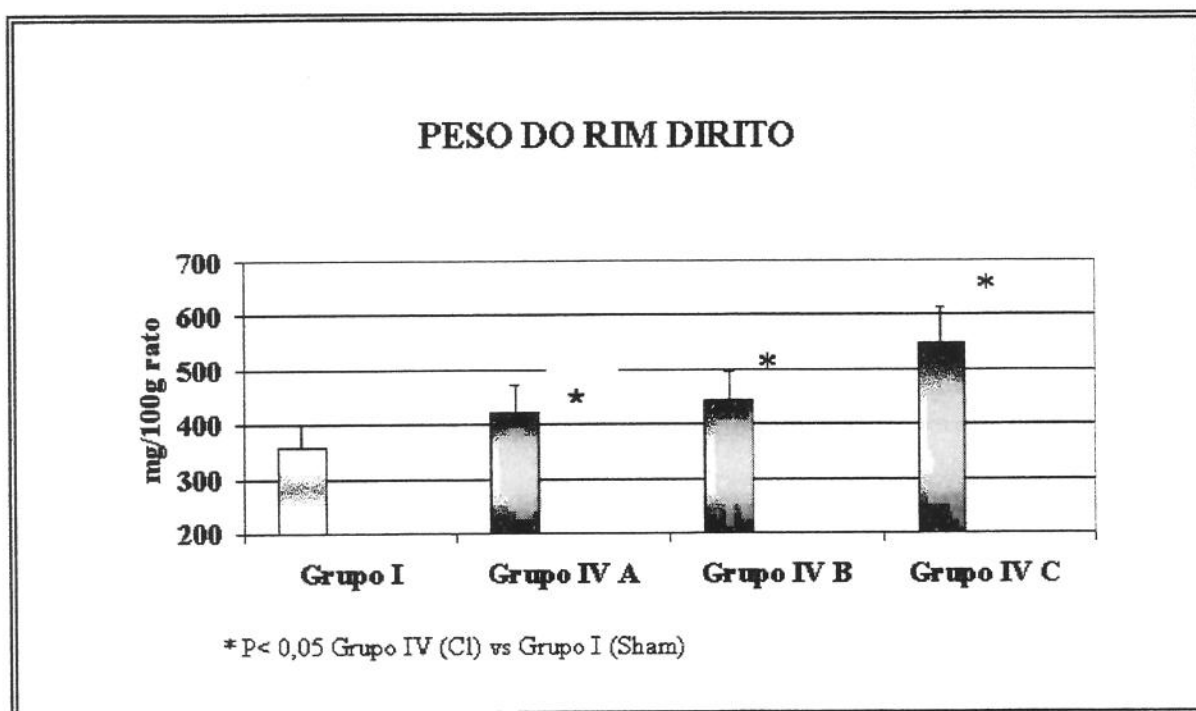
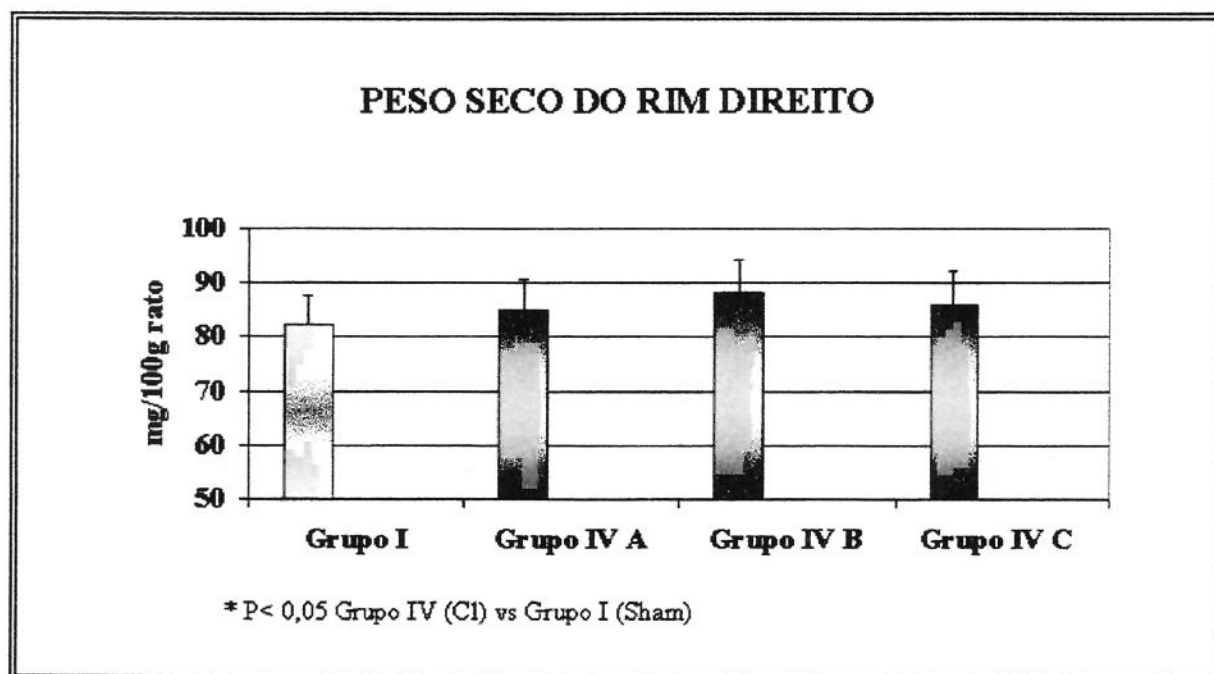


GRÁFICO 29 – SÉRIE III - PESO SECO DO RIM DIREITO



Quando observamos o efeito da obstrução sobre o peso renal do rim contralateral, visualizado na tabela 9, atentamos para os dois pesos obtidos para cada rim contralateral à obstrução, logo após sua retirada do animal (PRE) e após secagem por 24 horas (PSRE), que estão muito aumentados quando comparados aos valores de PRE e de PSRE, do grupo de controle com 2 rins (Grupo IB)

TABELA 9
RESULTADOS DO PESO RENAL ESQUERDO
GRUPO IV x GRUPO IB

	PRE (mg/100g rato)	PSRE (mg/100g rato)
GRUPO (I-B)	248,27±4,14	70,82±1,20
GRUPO (IVA)	307,33±6,42 *	76,14±1,47*
GRUPO (IVB)	320,11±4,88 *	78,70±1,28 *
GRUPO (IVC)	424,84±5,86 *	101,21±2,42**

* = $p < 0.05$ e ** $p < 0,001$ (ANOVA e Student-Newman-Keuls).

Nos gráficos 28 e 29 , notamos com maior facilidade esta diferença entre os pesos úmidos (PRE) e pesos secos (PSRE) dos rins contralaterais (Grupos IVA, IVB e IVC), comparados ao peso de rins intactos, de animais submetidos à simulação do procedimento de obstrução (Grupo IB).

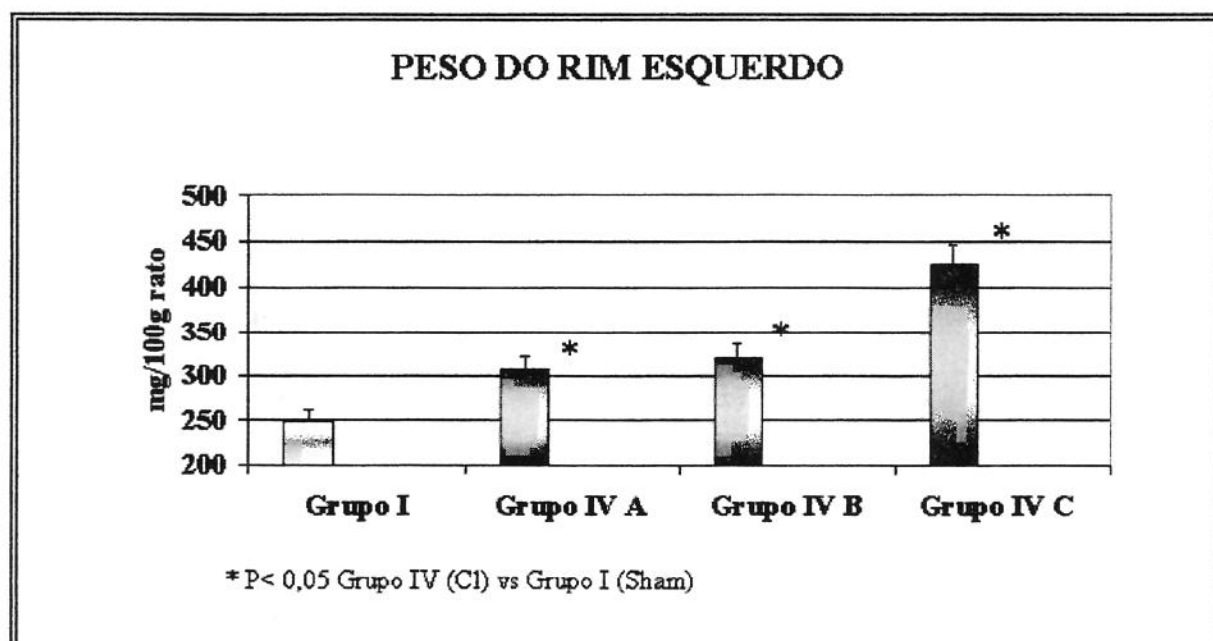


GRÁFICO 28 - SÉRIE III- PESO DO RIM ESQUERDO

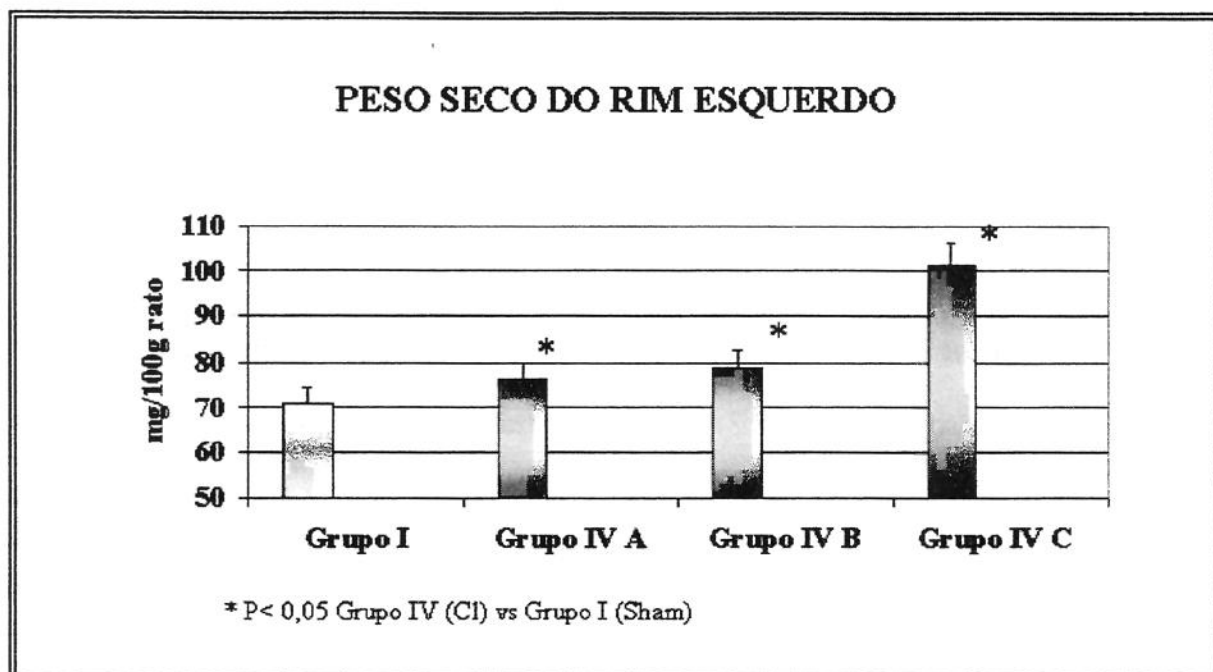


GRÁFICO 29 – SÉRIE III – PESO SECO DO RIM ESQUERDO

5. DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO CRÍTICA DA METODOLOGIA UTILIZADA

Nesta série de experimentos presentes em nosso estudo, trazemos informações da filtração glomerular do clearance de lítio (CLi), como metodologia empregada, “in vivo”, na avaliação do transporte tubular de íons e água.

A sobrecarga hídrica, promovida no animal, é um fator de segurança no cálculo dos demais parâmetros estudados, visto que eventuais perdas de urina por esvaziamento vesical incompleto resultariam em maiores erros nestes cálculos. Do ponto de vista funcional, a sobrecarga hídrica (hipo-osmótica) representa um importante fator de sensibilização para os estudos do transporte de solutos e água, pelos segmentos distais do néfron. Neste sentido a promoção do volume urinário máximo (V_{max}), obtido em situação aquosa pós-sobrecarga de água, é aceita como indicativa do aporte distal de água e solutos. Neste modelo, a sobrecarga hídrica bloqueia a liberação do hormônio antidiurético (ADH) e, portanto, praticamente não ocorre transporte distal de água e íons (BOER, *et al.*, 1987; THOMSEN & SCHOU, 1968). Vários estudos têm demonstrado uma boa correlação entre as técnicas de V_{max} e CLi, como marcadores da absorção proximal de sódio e água (THOMSEN, 1977; SHIRLEY, *et al.*, 1983; THOMSEN & OLESEN, 1984; ROOS, *et al.*, 1985). Entretanto, os resultados obtidos pela técnica de V_{max} representam entre 30 a 50% do valor obtido para o CLi (THOMSEN, 1990)

5.1.1 CLEARANCE DE LÍTIO E FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE LÍTIO COMO MARCADORES DA FUNÇÃO TUBULAR

A função tubular, no presente trabalho, foi baseada na técnica de clearance de lítio. O clearance de lítio é a técnica indireta que melhor permite estimar a reabsorção proximal de sódio (THOMSEN, *et al.*, 1981; KOOMANS, *et al.*, 1989). A excreção fracional de urina durante máxima diurese, induzida por expansão hídrica e portanto, diurese independente da ação do hormônio antidiurético (ADH), também permite avaliar a reabsorção proximal embora com menor fidelidade, pois mesmo com o ADH suprimido, cerca de 50 a 60% do fluxo pós-proximal continua sendo reabsorvido nos segmentos distais do néfron

(THOMSEN, 1990). A técnica de micropunção tubular permite a medida direta da reabsorção proximal de sódio e água, porém, apenas os túbulos dos néfrons superficiais são acessíveis e não representam bem a função renal global. Além disso, a pars recta do túbulo proximal é inacessível à micropunção, impedindo a determinação da reabsorção de sódio em toda a extensão do túbulo proximal.

Para a técnica do clearance de lítio permitir uma avaliação confiável da reabsorção de sódio, algumas condições fisiológicas devem ser respeitadas. Em primeiro lugar a administração de lítio não deve elevar a concentração sérica a níveis superiores a 0,4 mEq/l, pois níveis superiores podem afetar a função renal e a reabsorção renal de eletrólitos (HECHT, *et al.*, 1978). A sobrecarga de lítio, antes do estudo, é necessária, pois a concentração habitual no soro é da ordem de 0,2 mEq/l, tornando difícil a sua dosagem. Neste estudo, a concentração sérica de lítio não ultrapassou 0,4 mEq/l (Apêndices). Outra condição necessária para a eficiência do método é que o lítio seja filtrado livremente pelo glomérulo. Estudo farmacocinético demonstrou que o íon lítio não se liga às proteínas plasmáticas e é filtrado livremente pelo glomérulo (TALSO & CLARKE, 1951). Finalmente, durante o manuseio tubular do lítio, é fundamental que ele seja reabsorvido na mesma taxa que o sódio no túbulo proximal e que não seja nem reabsorvido, nem secretado, nos segmentos pós-proximais do túbulo.

Estudos de micropunção tubular determinaram que a absorção proximal de lítio é proporcional à de sódio e água, pois encontraram, no fim do túbulo contornado proximal, uma relação entre a concentração de lítio no fluido tubular e plasma igual a 1 (HAYSLETT & KASHGARIAN, 1979). Neste nível havia ocorrido reabsorção de 57% da carga filtrada de lítio e, no início do túbulo distal mais 18% deste íon havia sido reabsorvido, que poderia ter ocorrido tanto na pars recta do túbulo proximal, quanto na alça de Henle, ou em ambos. Considerando que a capacidade reabsortiva da pars recta de néfrons superficiais corresponde a 20 ou 25% da reabsorção proximal, seria possível que a reabsorção de lítio entre o fim do túbulo contornado proximal e início do distal tivesse ocorrido quase que exclusivamente na pars reta.

Estudos recentes, com micropunção (SHIRLEY, *et al.*, 1992), demonstraram que ratos tratados com furosemide apresentavam aumento da carga de lítio no início do túbulo

distal, sem modificar a carga no fim do túbulo contornado proximal, sugerindo que quantidades significativas de lítio são reabsorvidas na alça de Henle, enquanto outro grupo de autores sugeriram que na alça descendente e na porção fina ascendente de néfrons profundos exista alta permeabilidade ao lítio (IMAI, *et al.*, 1990).

TANIGUCHI, *et al.*, em 1993, mediram as concentrações de lítio e outros eletrólitos, no fluido intersticial da região papilar, em ratos controles e tratados com furosemide. A partir destes dados, utilizando simulação em computador, determinaram o padrão de transporte de lítio, ao longo da alça de Henle, e concluíram que ocorre reabsorção substancial de lítio nessa região. Nos animais tratados com furosemide e, portanto, com redução do gradiente de concentração osmótica cortico-medular apresentaram redução evidente da reabsorção de lítio na alça de Henle.

Outras drogas como a indometacina (FROLICH, *et al.*, 1979) e a vasopressina (BOER, *et al.*, 1988a) provocam aumento do gradiente osmótico medular e facilitam a reabsorção de lítio na alça de Henle. Por outro lado, estudos prévios demonstraram que a sobrecarga hídrica não interfere com a excreção urinária de lítio e nem com a reabsorção de sódio (GARCIA, 1992; HADJ-AISSA, *et al.*, 1992). Este dado parece contrastar com uma ação facilitadora do ADH sobre a reabsorção de lítio na alça de Henle, mas esta ação do ADH só é observada em condições extremas, quando o volume urinário é muito baixo. Em nossos experimentos, submetemos os ratos à sobrecarga hídrica equivalente a 10% do peso corporal, antes dos estudos funcionais, visando bloquear a secreção de ADH e manter alto volume urinário, minimizando, desta forma, a participação da alça de Henle na reabsorção de lítio.

Em estudo com inibidores da síntese de prostaglandina foi demonstrado que a reabsorção de lítio na pars recta mais alça de Henle podem ser estimuladas pela quantidade adicional de 6% de excesso de filtrado com excesso de água (BOER, *et al.*, 1993; BOER, *et al.*, 1995), dado semelhante foi observado durante a infusão de DDAVP em ratos Brattleboro com diabetes insípido (Walter e cols, 1996). Sugere-se que a reabsorção de lítio na alça fina ascendente ocorra por via para celular por diferença de potencial transepitelial (GREGER, 1990), hipótese esta evidenciada em estudo de micropunção, que usa perfusato artificial (UNWIN, *et al.*, 1994).

Os estudos de micropunção já citados (HAYSLETT & KASHGARIAN, 1979; SHIRLEY *et al.*, 1992) demonstraram também que a carga de lítio que chega no início do túbulo distal não difere da excreção urinária e, portanto, que em néfrons superficiais de ratos, com dieta normossódica, não ocorre reabsorção de lítio nos túbulos distais e coletores. Entretanto, em animais submetidos a dieta hipossódica há grande queda na fração de excreção de lítio (KIRCHNER, 1987), fato que não é observado em humanos (BOER, *et al.*, 1988b). O amiloride, diurético com ação apenas em canais de eletrólitos na membrana luminal do túbulo distal e do túbulo coletor, reverte quase que totalmente a redução na fração de excreção de lítio induzida pela dieta hipossódica (SHIRLEY *et al.*, 1992), demonstrando a importância da reabsorção distal nesta circunstância.

Estudo prévio em nosso laboratório (GARCIA, 1992), com ratos submetidos à mesma dieta utilizada em nosso trabalho (normossódica), demonstrou que o amiloride não alterou a excreção urinária de lítio, nestas condições experimentais.

A reabsorção de lítio através da alça de Henle é quantitativamente pouco significativa (BOER, *et al.*, 1995), mas existente. A deficiência de reabsorção pelos túbulos proximais parece ser compensada pela alça de Henle, portanto, em condições com baixa excreção de sódio ou potássio, os resultados devem ser interpretados com muita cautela. Em revisão recente, da validade do clearance de lítio, feita por THOMSEN & SHIRLEY, em 1997, conclui-se que mesmo a despeito da sua precisão, exemplificada acima, o clearance de lítio e a fração de excreção de lítio, na vasta maioria de situações, podem ser empregados como um bom marcador da reabsorção fracional de sódio e no manuseio tubular de água pelos túbulos proximais. Ao extrapolarmos a reabsorção tubular proximal de sódio, baseada no clearance de lítio, em nossas condições experimentais, deveríamos considerar que estamos englobando esta participação no cálculo e superestimando levemente esta medida.

5.1.2 FILTRAÇÃO GLOMERULAR PELO CLEARANCE DE CREATININA.

No presente estudo, a taxa de filtração glomerular foi avaliada pelo clearance de creatinina endógena. Sabe-se que a creatinina pode ser secretada pelos túbulos renais, o que foi demonstrado inclusive em ratos, quando se comparou o clearance de creatinina com o

clearance de inulina (CIn) (GLASSER,1961). No entanto, cromógenos plasmáticos podem superestimar a concentração de creatinina no plasma, o que compensaria os valores obtidos para a creatinina urinária. Recentemente, autores demonstraram uma relação CCr endógena pelo CIn pouco superior a 1, com coeficiente de correlação (r) de 0,966 entre as duas técnicas(MOTOJIMA, *et al.*, 1991)

A proposta básica deste estudo, foi avaliar as possíveis alterações no manuseio tubular de sódio e potássio, promovidas pela uninefrectomia e pela obstrução ureteral unilateral aguda, em condições próximas às fisiológicas (ratos não anestesiados, não restritos e sem procedimento cirúrgico de preparação para coleta de clearance. Os resultados dos grupos são tomados de forma comparativa entre si, portanto, as possíveis interferências na taxa de filtração glomerular determinadas pelo CCr endógena, seriam similares para todos os grupos. Nestas condições, os resultados destes clearances podem ser aceitos como próximos do normal.

5.2 SÉRIE I (EXPERIMENTO II vs. EXPERIMENTO IA)

Na Série I do nosso estudo, trazemos informações da filtração glomerular após UNx e do clearance de lítio (CLi), como metodologia empregada, “in vivo”, na avaliação do transporte tubular de íons e água e do crescimento renal, através de seus pesos úmido e seco.

A resposta funcional do grupo uninefrectomizado (Experimento II) foi similar a trabalhos descritos na literatura (ARGILES, *et al.*, 1987; GARCIA, 1992) e foi utilizada com intuito de servir de controle ao grupo previamente obstruído (Experimento III).

A nefrectomia é um modelo reconhecido de hipertrofia renal compensatória (BONVALET, *et al.*, 1972; TABEL, *et al.*, 1983; FINE, 1986). As alterações funcionais descritas neste modelo, em animais de experimentação e em humanos, demonstram um aumento entre 40 a 60% na TFG, após perda parcial da massa renal (ALLISON, *et al.*, 1973; ARGILES, 1987). Este aumento na TFG ocorre precocemente (4 a 6 dias) e se completa em torno de duas semanas pós UNx, quando a TFG atinge entre 60 a 90% do nível pré UNx. (FINE, 1986). O aumento da TFG se deve à somatória das elevações da filtração glomerular por néfron, detectadas em néfrons superficiais e justamedulares (TABEL, *et al.*, 1983).

A redução da massa renal funcionante promove um aumento no FSR, gerado por elevação do fluxo sanguíneo e plasmático por néfron. Este hiperfluxo glomerular se deve a uma redução na resistência arteriolar aferente e eferente. Observa-se, entretanto, que a vasodilatação aferente é maior que a eferente, ocorre um aumento na pressão de ultrafiltração, que leva a hiperfiltração (AZAR, *et al.*, 1977). Portanto, o aumento observado na TFG por néfron parece ser devido ao aumento do fluxo plasmático por néfron ou da pressão de ultrafiltração (HOSTETTER, *et al.*, 1981; BRENNER, *et al.*, 1982).

A redução nas arteríolas aferente e eferentes, acima descritas, parece ser mediada pela ação das prostaglandinas, demonstração feita em trabalhos com inibidores da síntese de prostaglandinas, em coelhos (KIRSCHENBAUM & SERROS, 1981) e em humanos, mostram uma redução no aumento do FPR e da TFG pós-redução de massa.

Dentre as alterações precoces pós Unx, destacam-se a elevação da natriurese e caliurese. Este aumento na excreção de sódio e potássio é descrito em experimentos com 90 min de UNx (DIEZI e cols, 1978; DRINKS & WONG, 1978; HUMPHREYS & AYUS, 1978). No entanto estes trabalhos, de uma forma geral, não destacam aumento da TFG, durante este tempo e, portanto, a natriurese e a caliurese não parece ser devido aos aumentos nas cargas filtradas destes íons. Estudos por micropunção sugerem que, nesta fase, ocorre diminuição na reabsorção fracional de solutos pelo túbulo proximal, levando à alteração do balanço glomérulo-tubular. Com o desenvolvimento da hipertrofia renal compensatória, aumenta a capacidade reabsortiva do túbulo proximal, normalizando assim a FENa e FEK.

As causas dessa alteração aguda na reabsorção proximal de soluto e água, parecem estar relacionadas a modificações, na ultra-estrutura e na função do túbulo proximal, incluindo alteração no contra-transporte Na-H e, na bomba Na-K-ATPase (FINE & NORMAN, 1989) e na presença de um arco reflexo que intermedeia a natriurese pós Unx (HUMPHREYS, *et al.*, 1991).

5.2.1 COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR.

A evolução do clearance de creatinina (CCr) nos três grupos experimentais da série I, mostra basicamente o mesmo comportamento (tabela 1 e gráfico 1). Nos animais uninefrectomizados, quando comparados ao sham-UNx (Grupo I A), observamos um aumento da taxa de filtração glomerular, traduzida pelo clearance de creatinina. Este aumento ocorre precocemente, 12 horas após a retirada do rim esquerdo (Grupo II A) e, a partir deste tempo até o final do estudo com 7 dias após Unx (Grupo II C), o CCr é mantido elevado, num patamar acima do nível controle por rim, que foi de $200,3 \pm 7,56 \mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de rato.

Esta verificação torna-se importante uma vez que, sendo o sódio plasmático semelhante em todos os grupos (Apêndices - Planilhas da série I), o cálculo da carga filtrada deste íon (CF) mostra um comportamento similar ao CCr na evolução da hipertrofia renal compensatória (tabela a seguir).

GRUPOS	CCr ($\mu\text{l/min/100g}$)	CF ($\mu\text{Eq/min/100g}$)
IA (calculado por rim)	200,27 $\pm$ 7,56	30,06 $\pm$ 1,08
IIA	373,90 $\pm$ 32,06*	54,14 $\pm$ 4,57*
IIB	282,10 $\pm$ 19,27*	41,38 $\pm$ 2,43*
IIC	286,43 $\pm$ 9,31*	41,34 $\pm$ 1,24*

* $p < 0,05$ comparação com grupo IA (ANOVA e Student-newman-Keuls)

Estes dados demonstrados neste modelo experimental, são confirmados por observações feitas de literatura onde há um aumento precoce na taxa de filtração glomerular (LUBOWITZ, *et al.*, 1969; ALLISON, *et al.*, 1973; DIEZI, *et al.*, 1976) e na taxa de filtração por néfron (BRICKER *et al.*, 1964; HOSTETTER, *et al.*, 1981), sendo o fator desencadeante, para a hipertrofia renal compensatória, um aumento da carga filtrada de solutos. Este aumento de demanda promoveria processos adaptativos tubulares, especialmente do túbulo proximal, aumentando sua capacidade absorptiva, o que resultaria em hipertrofia celular (TABELI, *et al.*, 1983).

5.2.2 MANUSEIO TUBULAR DE SÓDIO

No estudo em discussão, observamos, através da metodologia descrita anteriormente, que a fração de excreção de lítio acompanha a fração de excreção de sódio, aumentando imediatamente após a uninefrectomia (gráficos 3 e 4), assim como o clearance de lítio (gráfico 2).

Não se detecta qualquer alteração na reabsorção distal de sódio, quando esta é comparada ao Sham-UNx (Grupo I A), gráfico 7. Entretanto, a reabsorção fracional proximal de sódio está diminuída nos três grupos experimentais submetidos a UNX

(Grupos: IIA, IIB e IIC), gráfico 6. O que já era esperado, quando apresentamos dados corroborativos, presentes na literatura.

A vantagem do clearance de lítio, sobre os trabalhos de micropunção já descritas no início deste capítulo, é que ele promove uma visão de clearance global e de um manuseio tubular de íons mais fisiológica.

5.1.3 EXCREÇÃO DE POTÁSSIO

Em nosso experimento não observamos caliurese significativa nas primeiras horas de uninefrectomia (Grupo IIA e IIB). A FEK só se eleva em nosso experimento após 7 dias da UNx (grupo IIC), quando este é comparado aos valores obtidos com animais controles, Sham-UNx, representados no gráfico 5.

Geralmente a natriurese pós-Unx é acompanhada de caliurese, entretanto, em nossos dados, o aumento da FEK não acompanhou o aumento da FENa, observada no gráfico 4.

No entanto, diversos estudos têm demonstrado que o peptídeo gamaMSH e/ou outros fatores humorais, participam do aparecimento desta caliurese (HUMPHREYS, *et al.*, 1991).

O aumento da excreção de K no entanto pode ocorrer mais tardiamente, desta forma, a caliurese observada poderia ser devida apenas às interações iônicas nas células dos túbulos renais (HUMPHREYS, *et al.*, 1991) ou a alterações adaptativas dos canais de potássio dependentes da amilorida, que após Unx respondem menos à administração de amilorida que rins normais (AIZMAN, *et al.*, 1996), ou a um aumento excessivo da secreção de potássio na região acessível do túbulo distal (SHIRLEY & WALTER, 1991).

5.1.4 AVALIAÇÃO PONDERAL DO RIM

O peso do rim residual foi utilizado como marcador do crescimento renal na hipertrofia renal compensatória pós UNx. Observou-se um aumento do peso renal nos três grupos experimentais da série I (tabela 2 e gráfico 8). Parece existir uma correlação positiva entre o aumento progressivo no peso renal direito (PRD) e a fase de hipertrofia renal

compensatória (intervalo entre UNx e o experimento em gaiola). Na análise do comportamento do crescimento renal, é importante levar em consideração a idade dos animais no momento da Unx. No animal com idade superior a 40 dias, o crescimento renal normal e a hipertrofia renal compensatória ocorrem basicamente por hipertrofia celular (HAYSLETT, 1983). No sentido de minimizar o efeito da idade, sobre a avaliação do crescimento renal, os animais utilizados neste estudo tinham entre 60 e 90 dias de vida, por ocasião dos experimentos. Além disto o PRD foi expresso em mg de rim para cada 100 g de peso corporal. Relacionando, portanto, o peso renal ao peso corporal para todos os animais. O aumento ponderal, desta forma, verificado para o peso do rim na hipertrofia renal compensatória, correlaciona-se, portanto, ao aumento real da massa renal e à capacidade de crescimento, maior quanto mais jovem for o animal. Empregamos aqui, também, a técnica de secagem do rim residual para melhor avaliação do componente hiperplasia contidos nesse crescimento renal. Observamos, assim, que houve crescimento nos três grupos experimentais submetidos a UNx (Grupos IIA, IIB e IIC), como demonstrado na tabela 3 e no gráfico 9 . Encontramos, na literatura referente à hipertrofia renal compensatória, técnicas mais sofisticadas que o peso seco renal para avaliação do crescimento renal, como dosagem de proteínas, DNA e RNA nesse rim (MALT, 1969). Estas técnicas permitem ainda a avaliação do componente de hipertrofia e hiperplasia contidas neste crescimento renal com maior acurácia. Além disto, técnicas como a incorporação da timidina marcada com H3 ao DNA (COE & KORTY, 1967) e a incorporação de colina aos fosfolípides da membrana celular (TOBACK, 1984), conseguem identificar fenômenos ligados ao crescimento renal, quando este ainda não pode ser detectado pelo aumento de peso ou pelo aumento na quantidade de proteínas , DNA e RNA. A análise morfométrica quantitativa das estruturas da cortical renal, durante a hipertrofia renal compensatória pós nefrectomia também se mostraram um bom parâmetro de crescimento renal a ser utilizado (PFALLER, *et al.*, 1998).

No estudo em questão, embora utilizando apenas a determinação do peso do rim residual e seu respectivo peso seco em balança de precisão, ficou comprovado o crescimento renal induzido pela UNX nos três grupos experimentais da Série I. Sendo este crescimento renal eficiente como indicador do desenvolvimento da hipertrofia renal compensatória pós UNx, situação já bastante estudada na literatura e em nosso laboratório. (GARCIA,1992)

5.3 SÉRIE II (EXPERIMENTO III vs EXPERIMENTO II)

Nesta série discutiremos o comportamento dos animais, com rins obstruídos, que foram desobstruídos após 24 horas e submetidos a uninefrectomia do rim contralateral (UNx-CL), estudados através do clearance de lítio coletado em gaiolas metabólicas, 12 horas, 24 horas e 7 dias, após a desobstrução e UNx-CL (Grupos, IIIA, IIIB e IIIC). Os achados foram comparados aos resultados obtidos em gaiola metabólica, de animais uninefrectomizados com rim contralateral intacto, no mesmo tempo de pós-operatório acima descrito. (Grupos IIA, IIB e IIC).

5.3.2 COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR ATRAVÉS DO CLEARANCE DE CREATININA

Nos animais previamente obstruídos a UNx-CL (Experimento III), observamos que 12 horas após a desobstrução e UNx-CL (Grupo IIIA), a TFG, medida pelo clearance de creatinina estava diminuída em relação a animais submetidos a UNx com rins intactos (Grupo IIA). Esta filtração glomerular mantinha-se reduzida após 24 horas da desobstrução (Grupo IIIB), quando comparada ao seu respectivo controle UNx (Grupo IIB). Os dados estão descritos na tabela 4 e demonstrados no gráfico 10.

Estes dados nos estimulam a tentar responder 2 questões:

Por que após 24 horas de desobstrução não houve recuperação da função renal? E por que a UNx não foi capaz de aumentar a TFG dos rins obstruídos, como fez com rins intactos (Série I)?

Recapitulando a fisiopatogenia da obstrução, descrita previamente na introdução, após 24 horas de OUU, ocorre um aumento importante da resistência arteriolar aferente, com queda progressiva da TFG e queda da pressão intraglomerular (SIEGEL, *et al*, 1977; BUERKERT & MARTIN, 1983).

Animais com OUU têm uma queda maior na TFG do que os com OUB. A explicação para tanto é a seguinte: existe um menor número de néfrons “funcionantes” nos rins com OUU (BUERKERT & MARTIN, 1983) e, uma maior concentração de ANP

circulante nos animais com OUB. Como o ANP tem efeito antagônico à angiotensina II, minimiza os efeitos da vasoconstrição renal (PURKERSON *et al*, 1989; PUERKERSON & KLAHR, 1989).

Ocorre aumento da síntese de tromboxane A₂ e Angiotensina II, o que promove vasoconstrição aferente e eferente, respectivamente, além de redução do Kf, pela contração do mesângio (KLAHR, 1991a; YARGER *et al*, 1980). Embora haja produção de prostaglandinas vasodilatadoras, sua presença apenas minimiza o efeito da queda da TFG. Este efeito é comprovado, em estudo, com o uso de inibidores da síntese da cicloxigenase, que aumentam acentuadamente a TFG e o FSR, pela inibição de tromboxane (YARGER *et al*, 1980).

A presença de intenso infiltrado leucocitário também interfere na redução da TFG. Este se inicia 4 horas após a obstrução ureteral, atingindo pico 24 horas após OUU. Além disto, sua reversão é vagarosa, chegando a níveis próximos do normal após 6 dias da desobstrução (SCHREINER *et al*, 1988).

A cinética deste infiltrado correlaciona-se com o decréscimo da TFG. O mesmo grupo de autores demonstrou, através de irradiação total de animais, previamente à obstrução, melhora da TFG e redução no tromboxane B₂ urinário (HARRIS, 1989). Este infiltrado, constituído principalmente de macrófagos, sintetiza prostaglandinas vasoconstritoras.

Além do estímulo da produção de PGs pelo afluxo de leucócito, as células intrínsecas do glomérulo, são capazes de promover este aumento de PGs, através da modulação da angiotensina II, por elas liberadas (YANAGISAWA *et al*, 1990b).

Em trabalho recente com animais knockout para tromboxane A₂, obstruídos por 3 e 18 horas, demonstrou-se que esta prostaglandina vasoconstritora funciona como regulador primário do tônus vascular renal. Nesse trabalho não foi observada alteração significativa na TFG, fato este acompanhado de vasodilatação exagerada nas primeiras fases após a obstrução de 0 a 3 horas, seguida de atenuação da vasoconstrição, observada após 18 horas da obstrução (SCHNERMANN, *et al*, 2000).

Este aumento da atividade vasoconstritora parece ser balanceado por uma elevação paralela de oponentes vasodilatadores, tais como as prostaciclina. O fator de relaxamento

do endotélio (EDRF) é um componente vasoativo liberado localmente e que modula a resistência vascular. O óxido nítrico, foi identificado recentemente, como um importante EDRF, parecendo contribuir de maneira significativa para o tônus vascular (MONCADA, *et al.*, 1991; CHEVALIER, *et al.*, 1992). Estas modificações, na hemodinâmica glomerular, observadas durante o período de obstrução, contribuem para as alterações encontradas após a desobstrução.

Um fator interessante é a resposta hiperêmica (BAY, *et al.*, 1972; ABE, *et al.*, 1973; ZWERGEL, *et al.*, 1991), citada na introdução deste trabalho, que desaparece rapidamente após a desobstrução, se esta for revertida após poucas horas de OUU. O mesmo não acontece se a obstrução persistir por 24 horas ou mais e depois for liberada (BANDER *et al.*, 1985). Em estudo recente de recuperação de função após a desobstrução em tempos diversos, utilizando animais obstruídos unilateralmente, com função renal determinada por cintilografia por DMSA, observou-se que o período para recuperação máxima da hidronefrose é usualmente constante, aproximadamente 7 dias, a não ser que a obstrução seja branda (parcial), para causar qualquer dano, ou muito longa, para não permitir qualquer recuperação (YAKOYAMA *et al.*, 1994).

Após 24 horas de obstrução, o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular permanecem diminuídos, por muitas horas após a realização da desobstrução. A persistência do vasoespasma pós-desobstrução sugere que outros fatores foram ativados e estão afetando a vasculatura renal, e não só o bloqueio do fluxo urinário, assim, inúmeros fatores circulantes e parácrinos, já citados, como a angiotensina II e o tromboxane, estão implicados nesta vasoconstrição.

Por outro lado, existem evidências de que a filtração pelos néfrons justaglomerulares, está diminuída, em parte, pela queda na resistência ao fluxo sanguíneo através da vasa recta (BUERKERT & MARTIN, 1983). A diminuição desta resistência reduz a pressão de filtração de capilar glomerular e desvia o fluxo sanguíneo dos capilares peritubulares. A razão que leva esta alteração na vasa recta ainda é desconhecida, acredita-se que as prostaglandinas vasodilatadoras e/ou a diminuição na viscosidade sanguínea secundária à lavagem dos solutos medulares, possam ser os responsáveis por este fenômeno (HARRIS & YARGER, 1974).

Desta forma, a diminuição global na taxa de filtração glomerular do rim no período de pós-desobstrução, parece resultar de um balanço entre o aumento na resistência aferente dos glomérulos, da porção externa do córtex renal e de uma diminuição na resistência dos vasos recta, da porção interna do córtex (PURKERSON & KLAHR, 1989).

As alterações no fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular e a filtração glomerular por unidade de néfron, no período de pós-desobstrução não são muito diferentes daquelas observadas imediatamente após a obstrução, mas seus mecanismos diferem entre si. Destarte, após a desobstrução, a pressão intratubular cai para valores inferiores ao normal, o que poderia favorecer a um aumento na taxa de filtração glomerular, mas este efeito não ocorre. A filtração glomerular por unidade de néfron, dos néfrons superficiais, após a desobstrução, permanece reduzida em cerca de 30% do normal porque a queda na pressão hidrostática da cápsula de Bowman é neutralizada pelo aumento adicional na resistência aferente previamente elevada. Alguns autores demonstram que a maioria dos néfrons não formam nenhum filtrado detectável (HARRIS & YARGER, 1974; TANNER, 1979). Assim, o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular estão diminuídos durante e após uma OUU com 24 horas de duração. Primariamente por aumento na resistência vascular, principalmente nos vasos pré-glomerulares (HARRIS, *et al.*, 1991). A explicação para o aumento da resistência, como já apresentado na introdução, é resultado da interação de pelo menos três sistemas hormonais-autacóides, renina-angiotensina (VAUGHAN, *et al.*, 1970; YANAGISAWA, *et al.*, 1991a), prostaglandinas (KLAHR & PURKERSON, 1988; YANAGISAWA, *et al.*, 1990b) e cininas (FLAMENBAUM, *et al.*, 1979).

Desta forma, a queda na TFG, observada nos dois grupos experimentais, desta estudo, obstruídos previamente por 24 horas e submetidos à desobstrução e UNx, (Grupos IIIA e IIIB), é esperada, de acordo com os achados acima citados. Assim, após 24 horas de desobstrução, a queda da TFG, provavelmente, foi resultante das alterações sofridas pelo rim durante 24 horas de obstrução.

Quanto ao efeito da UNx, vimos que apesar do acréscimo na TFG, avaliada pelo clearance de creatinina, observada nos animais uninefrectomizados (grupos IIA, IIB e IIC), quando comparado aos animais Sham-UNx (Grupo IA), o procedimento foi incapaz de promover um incremento precoce no clearance de creatinina dos animais previamente

obstruídos (Grupos IIIA e IIIB). Isto pode ter ocorrido, muito provavelmente, pela persistência das alterações descritas durante a obstrução, onde os mecanismos desencadeados precocemente pela UNx, capazes de aumentar a TFG em rins normais, não permitiram a este modelo, com tempo pós-desobstrução mínimo, o restabelecimento e incremento na hemodinâmica glomerular normal.

Entretanto, após 7 dias da desobstrução e UNx (Grupo IIIC), houve um acréscimo adicional significativo no clearance de creatinina, quando este foi comparado ao resultado obtido com animais controles UNx (Grupo IIC); resultado visualizado no gráfico 10. Este dado sugere que as alterações hemodinâmicas promovidas pela obstrução ureteral aguda, não impediram a recuperação da função renal e, adicionalmente, a UNx, neste tempo de estudo, foi capaz de incrementar a TFG. Este aumento adicional na filtração glomerular, deve-se também ao período em que o rim esteve obstruído. De acordo com a literatura, onde estudo demonstrou, que animais obstruídos toleraram bem a nefrectomia contralateral, não impedindo a recuperação após a desobstrução (MULLIN, *et al.*, 1975).

A recuperação da TFG, de rins obstruídos por 24 horas, após a desobstrução, quando observada através do clearance global, é esperada. Entretanto, os valores obtidos para TFG, calculados a partir de dados obtidos por micropunção de néfrons isolados, são normalmente menores dos obtidos pelo clearance global, pois apenas 40% dos néfrons são acessíveis nesta técnica (BUERKERT & MARTIN, 1983). O clearance global maior é justificado pela hiperfiltração dos néfrons remanescentes, em compensação à perda de alguns néfrons filtrantes durante a OUU (BANDRE *et al.*, 1985).

O aumento da TFG, observada no grupo IIIC, quando comparado ao grupo IIC, ainda não se explica adequadamente. Os fatores liberados durante a obstrução estão relacionados à evolução da doença para fibrose intersticial e insuficiência renal crônica, enquanto os fatores liberados após o estímulo da uninefrectomia estão relacionados com hiperplasia e hipertrofia renal, somada a um incremento na filtração glomerular.

A angiotensina II desempenha papel central na progressão da doença renal obstrutiva. Ela estimula e modula a expressão de vários fatores como: expressão de TGF- β , fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento insulina-like (IGF-1), osteopontina, moléculas de adesão, fator nuclear

kappa- β (NF-kappa- β), quimiotático de monócitos (MPC-1), e diversos outros (KLAHR, 1998; KLAHR, 2001). A maioria desses fatores está envolvida na modulação da formação e degradação de matriz celular e por consequência, na fibrose intersticial.

Estudos em ratos neonatos indicam que a obstrução crônica reduz a expressão de fator epidermal de crescimento (EGF), aumenta a expressão de TGF- β , citocinas e fibrogênicas e estimula a apoptose tubular renal. A infusão de EGF, nesses animais, estimula a proliferação celular, suprime a apoptose e reduz a atrofia tubular e a fibrose intersticial, evidente nestes animais quando obstruídos (CHEVALIER, 1998; CHEVALIER, *et al.*, 1998).

Estas alterações, inicialmente, levam à hiperfiltração dos néfrons remanescentes, para só mais tarde evoluir com redução da taxa de filtração glomerular. Talvez o que ocorra nestes animais seja apenas a hiperfiltração desencadeada pela obstrução superposta as alterações observadas após nefrectomia, ou a estimulação exacerbada por grande quantidade de fatores de crescimento presentes nas duas manobras, UNX e OUU.

A hipertrofia renal compensatória, presente na uninefrectomia, parece ser dependente de hormônios de crescimento, como IGF-1, mas não parece ser modulada pela angiotensina II

Ao estudar o papel da angiotensina II no crescimento renal compensatório pós-Unx, alguns autores descartaram o papel crítico da AGII na hipertrofia renal compensatória, quer utilizando inibidor da ECA ou medindo a atividade de renina e angiotensina e o aumento da densidade de seus receptores após a UNx (VALENTIN, *et al.*, 1997). Em trabalho, estudando o efeito da nefrectomia, e de um análogo de somatostatina (inibidor da secreção de hormônio de crescimento -GH), foi observado que a administração de somatostatina em animais UNx, não tinha efeito nos parâmetros metabólicos ou na concentração renal e plasmática de IGF-1, não prevenindo as alterações da atividade da ATPase observada em animais uninefrectomizados. Concluiu-se que o aumento da atividade da ATPase independia da aldosterona, que era semelhante ao nível dos animais controles, ou pelo IGF-1 (EIAM-ONG, *et al.*, 1996). Em outro estudo semelhante com um antagonista de GH, os autores demonstraram que o antagonista realmente não altera os níveis circulantes

de GH/IGF, mas que o efeito do antagonista do receptor de GH pode mediar diretamente o efeito do IGF-1 acumulado durante a HRC (FLYVBJERG, *et al.*, 1999). .

Para melhor avaliarmos, no trabalho em questão, este incremento de TFG que os animais do grupo IIIC apresentaram é necessário observar as alterações no manuseio tubular de íons e no ganho ponderal renal.

5.3.2 MANUSEIO TUBULAR DE SÓDIO AVALIADO PELA TÉCNICA DO CLEARANCE DE LÍTIO

Observando os gráficos 11 e 12, notamos que 12 horas após a desobstrução e UNx (grupo IIIA), o clearance de lítio está reduzido, acompanhando a queda do clearance de creatinina, quando comparado ao valor obtido de animais uninefrectomizados com rins intactos (Grupo IIA), e a FELi esta elevada. Após 24 horas de desobstrução e UNx (grupo IIIB), quando comparamos aos animais UNx (Grupo IIB), observamos o mesmo comportamento no clearance de lítio descrito para os animais do grupo IIIA. Entretanto a FELi do grupo IIIB ($29,21 \pm 2,41$) está inalterada em relação ao controle, grupo IIB ($27,89 \pm 1,50$), ainda assim ,está acima dos valores obtidos para animais controles do grupo IA ($20,08 \pm 0,68$).

Com relação à fração de excreção de sódio, observamos incremento significativo nos dois grupos previamente obstruídos, grupo IIIA ($0,54 \pm 0,10$) e IIIB ($1,73 \pm 0,024$), quando comparada a dos respectivos controles, grupo IIA ($0,23 \pm 0,02$) e grupo IIB ($0,31 \pm 0,04$). No gráfico 11, podemos observar este aumento significativo que, no grupo IIIB, chega a 6 vezes o valor encontrado no controle UNx (Grupo IIB). Observamos também, no gráfico 10 que a fração de excreção de lítio não acompanha esta natriurese exacerbada, observada no grupo IIIB.

Observando o manuseio tubular de sódio, dos grupos acima descritos, concluímos: que o aumento da FENa , após 12 horas da desobstrução (Grupo IIIA), é promovido pela queda da reabsorção fracional proximal e pela reabsorção fracional distal I. Ambas estão significativamente menores que as observadas nos animais UNx controle (Grupo IIA), gráficos 15 e 16.

Após 24 horas da Unx (grupo IIIB vs. Grupo IIB), as RFrPNa se equivalem nos dois grupos ($70,29 \pm 2,83$ vs $72,11 \pm 1,51$) mas, ainda assim, estão diminuídas em relação ao controle, grupo IA ($79,92 \pm 0,64$). A intensa natriurese observada neste grupo está relacionada com a queda na RFrDNa-I. Observando o gráfico 16, visualizamos o sensível decréscimo na RFrDNa-I, do grupo IIIB ($93,96 \pm 0,90$) em relação ao grupo IIB ($98,90 \pm 0,11$) Dados, estes, já esperados e descritos na introdução deste trabalho.

Apesar da redução da TFG e, portanto, da carga filtrada de sódio (Apêndices – Planilhas 5 e 6), a excreção de sódio no rim desobstruído é maior que no rim intacto

	CF		CF
	$\mu\text{l/min/100g}$		$\mu\text{l/min/100g}$
GRUPO II A	$54,14 \pm 4,57$	GRUPO III A	$20,61 \pm 2,4^*$
GRUPO II B	$41,38 \pm 2,73$	GRUPO III B	$14,11 \pm 0,89^*$

* $p < 0,05$ (ANOVA e Student-Newman-Keuls)

Para avaliarmos estes aspectos, poderíamos considerar que existem alterações no volume intravascular destes animais, que podem afetar a excreção absoluta e fracional de sódio e água pelo rim pós-obstruído. Observações da literatura, demonstraram que em ratos submetidos à desobstrução da OUU, ocorre redução da excreção absoluta de sódio, quando estudados sob anestesia e com depleção de volume, comparados aos resultados obtidos em estudos com animais acordados. Em contraste, a expansão de volume extracelular com solução salina, aumenta a excreção absoluta e fracional de Na^+ . Este aumento é maior no rim desobstruído que no contralateral (MOODY, *et al.*, 1977). Desta forma em nosso trabalho a expansão hipotônica, a fim de manter volume urinário para sensibilizar o transporte, pode ter incrementado os achados de excreção de sódio em todos os grupos experimentais.

Após a liberação de uma OUU por 24 horas, a excreção de sódio e água está discretamente diminuída, mas, quando se calcula a reabsorção fracional de sódio e água, observa-se valores substancialmente reduzidos. Como a reabsorção fracional de sódio e a quantidade de fluido que chegam aos seus túbulos estão reduzidas, a quantidade absoluta de sódio e água excretada na urina está próxima do normal (YARGER, 1972).

Nos estudos de micropunção "in vivo" observa-se um aumento na reabsorção fracional por túbulos proximais de néfrons corticais.(HARRIS & YARGER, 1974; BUERKERT, *et al.*, 1978). Nos néfrons justamedulares existem evidências demonstrando que esta reabsorção está diminuída, talvez em virtude da resistência reduzida da vasa recta, promovendo um desvio de fluxo sanguíneo dos capilares peritubulares dos néfrons da porção interna do córtex renal. Este fato teria como conseqüências :(1) menor fluxo sanguíneo para carrear o fluido tubular reabsorvido; e (2) lesão anóxica das células dos túbulos proximais dos néfrons justamedulares (HANLEY & DAVIDSON, 1982).

A conseqüência deste fenômeno seria a presença de elevadas concentrações de sódio, que aparece na urina após a desobstrução unilateral e, é derivada de marcada alteração na função do ducto coletor medular ou na função dos néfrons profundos (WILSON, *et al.*, 1978; SABATINI & KURTZMAN, 1990).

Em estudos através de micropunção de túbulos proximais superficiais, a reabsorção de sal e água está inalterada, mas a reabsorção está diminuída na porção espessa da alça ascendente de Henle e em túbulos proximais justamedulares (HANLEY & DAVIDSON, 1982).

Após 24 horas de obstrução, qualquer um dos fatores que aumente a pressão intratubular afeta a capacidade absorptiva intrínseca deste segmento do néfron. O transporte de sódio pela alça ascendente de Henle, na porção medular de rins obstruídos e normais, se dá pelo co-transporte, Na-K-2Cl e pela Na-K- ATPase basolateral. Durante a obstrução ureteral, ocorre redução na quantidade de ambos, do co-transporte apical Na-K-2Cl e da Na-K- ATPase basolateral na porção espessa da alça ascendente de Henle, e esta redução contribui para a perda de sal observada após a desobstrução (HWANG, *et al.*, 1993a).

Esta diminuição na reabsorção de Na⁺ e Cl⁻ pode resultar, tanto da diminuição de solutos presentes na medula, como da menor tonicidade do interstício medular e, deste modo, a força osmótica que movimenta a água do lúmen do ducto coletor para o interstício diminui (HANLEY & DAVIDSON, 1982). A redução da atividade da Na-K-ATPase na parte externa da medula (WILSON, *et al.*, 1978; SABATINI & KURTZMAN, 1990), assim como a alteração no substrato lipídico onde a enzima atua (BRUNSKILL, *et al.*, 1991), nestes segmentos de néfrons obstruídos, podem contribuir para o defeito na reabsorção de Na⁺.

A alteração encontrada na síntese de prostaglandinas (PGs) descrita durante a obstrução ureteral pode contribuir para com estas alterações na reabsorção de sódio que levam à diminuição na hipertonicidade medular (STOKES, 1979).

Estas alterações no transporte de sódio, durante a OUU, podem explicar os nossos achados de aumento da FENa, principalmente pela redução na reabsorção fracional distal de sódio.

Com relação à validade do clearance de lítio, para este modelo experimental, atentamos ao fato, já descrito neste capítulo, de que animais com hipertonicidade medular renal reduzida, podem alterar a excreção deste íon.

Assim, animais tratados com furosemide e, portanto, com redução do gradiente de concentração osmótica na região córtico-medular, apresentam redução evidente da reabsorção de lítio na alça de Henle. (TANIGUCHI, *et al.*, 1993).

Drogas, como a indometacina provocam aumento do gradiente osmótico medular, facilitando a reabsorção de lítio pela alça de Henle (FROLICH, *et al.*, 1979). Em outro estudo, com inibidores da síntese de prostaglandina, demonstrou-se que a reabsorção de lítio na pars recta mais alça de Henle podem ser estimuladas pela adição de 6% de excesso de ultrafiltrado, ou com o equivalente em água (BOER, *et al.*, 1993; BOER, *et al.*, 1995).

Talvez o aumento da síntese de prostaglandinas possa superestimar a FELi observada nos grupos IIIA e IIIB, pois as alterações que se procederam durante a obstrução, como foi discutida, ainda estão presentes nas primeiras horas pós-desobstrução. Estas observações não invalidam o resultado encontrado de um grande incremento observado na FENa destes animais. Apesar da FELi parecer estar superestimada, ainda assim nossos dados estão de acordo com os trabalhos da literatura, aqui discutidos, de que o manuseio tubular de sódio, neste modelo, é de responsabilidade das porções pós-proximais do néfron, principalmente pela porção espessa da alça de Henle e pelo ducto coletor medular.

Outro fato, que dificulta nossa interpretação dos dados do clearance de lítio, é a redução importante da TFG, principalmente após 24 horas de desobstrução, mesmo com níveis séricos de lítio dentro dos parâmetros permitidos. Poderia ele interferir no decréscimo da função renal?

O método com certeza não é o melhor, mas após visualizar os achados para o grupo desobstruído e uninefrectomizado após 7 dias, tudo indica que os dados estão coerentes.

Assim, com 7 dias da desobstrução, grupo IIIC, além da recuperação e incremento na TFG, nós observamos que a FENa se assemelha à fração de excreção observada nos animais UNx de rins intactos (grupo IIC), gráfico 10.

A FELi e o Cli estão reduzidos, o que se traduz em manuseio tubular de sódio, neste tempo observado: manutenção da rejeição pós-proximal de sódio e aumento na reabsorção fracional proximal de sódio.

Quando comparamos a RFrDNA entre os dois grupos (IIIC vs. IIC), ainda que discretamente alterada, mantém-se significativamente menor no grupo previamente obstruído (gráfico 16). Estes dados corroboram com os da literatura, os quais demonstram que natriureses pós-obstrutiva em OUU podem estar presentes até 60 dias após a desobstrução (BANDER, *et al.*, 1985).

O achado de aumento na reabsorção fracional proximal de sódio, juntamente com aumento do clearance de creatinina nos animais obstruídos previamente (Grupo IIIC), quando comparados a animais uninefrectomizados com rim contralateral intacto (Grupo IIC), reforçam a idéia de que o rim obstruído por 24 horas, submetido à nefrectomia contralateral, é capaz de desenvolver hipertrofia renal compensatória.

No entanto, trabalho recentemente publicado na literatura, foi demonstrado que a nefrectomia contralateral, após a desobstrução de OUU crônica (7 ou 14 dias) em ratos neonatos, não é capaz de reduzir a apoptose, assim como citocinas fibrogênicas (TGF- β 1) no rim pós-obstrutivo. Os dados sugeriram que o estímulo da UNx para hipertrofia renal compensatória, em rins obstruídos cronicamente na fase neonatal, não impediram a progressão da doença obstrutiva crônica (CHAN, *et al.*, 2001).

5.3.3. EXCREÇÃO DE POTÁSSIO

Como podemos observar na tabela 4, a FEK acompanha a FENa nos animais previamente obstruídos com UNx contralateral (Experimento III), quando comparados aos animais UNX com rim contralateral intacto (Experimento II)

Após 12 e 24 horas da desobstrução, os animais dos grupos IIIA e IIIB apresentam uma FEK extremamente elevada ($50,56 \pm 5,79$ e $46,18 \pm 2,66$), quando comparados aos valores obtidos nos grupos controles IIA e IIB ($6,98 \pm 0,61$ e $6,88 \pm 0,53$). Os valores destes animais, previamente obstruídos, chegam a ser 7 vezes maior que os de seus controles, como podemos observar no gráfico 14.

Entretanto, os animais submetidos à desobstrução há 7 dias (Grupo IIIC) tem FEK semelhante à de seu controle (Grupo IIC), ainda assim, estas FEK são praticamente o dobro das obtidas em animais com 2 rins Sham-UNx ($5,23 \pm 1,15$).

Durante o período de obstrução, ocorre redução da FEK, acompanhada de hiperpotassemia e hiperclorêmia. A queda na secreção de K se deve a uma deficiência seletiva da secreção de aldosterona e ao defeito na secreção de hidrogênio, com incapacidade de reduzir o pH urinário (BATLLE, *et al.*, 1981).

Esta redução na FEK também é possível, em parte, pela redução da sensibilidade do túbulo distal à ação da aldosterona em secretar K^+ . Talvez o defeito na reabsorção distal de sódio, durante a obstrução, resultasse em uma redução na secreção de K^+ e H^+ , ou seja, em um defeito no transporte voltagem dependente, pela grande concentração desses cátion na célula tubular.

Após a desobstrução, ocorre um aumento da excreção de potássio, paralelamente ao aumento da excreção de sódio (BUERKERT, *et al.*, 1977).

Esta FEK está aumentada, muito provavelmente, porque há um maior aporte distal de sódio chegando ao ducto coletor, o que facilitaria a absorção de sódio e a secreção de K^+ e H^+ (SONNENBERG & WILSON, 1976).

Existe uma redução no turnover interno da bomba NA-K-ATPase de DCC de rins com OUU, associado a uma habilidade deteriorada no rim obstruído de excretar sobrecargas agudas de potássio (KIMURA & MUJAIS, 1990). Não se sabe qual a quantidade de potássio e quanto tempo de hiperpotassemia, durante a obstrução, podem aumentar a FEK pós desobstrução.

Em nossos animais não houve diferença, estatisticamente significativa, entre o potássio sérico dos dois experimentos II e III, como vemos na tabela abaixo transferida dos apêndices.

EXPERIMENTO	K sérico	EXPERIMENTO	K sérico
III	mEq/l	III	mEq/l
Grupo IIA	4,67±0,01	Grupo IIIA	4,58±0,18
Grupo IIB	5,15±0,12	Grupo IIIB	5,35±0,3
Grupo IIC	4,65±0,06	Grupo IIIC	5,13±0,49

ANOVA-NEWMAN KEULS

Aparentemente a concentração sérica não contribuiu para a caliurese observada no nosso experimento, talvez a existência de um hormônio caliurético específico, que passa controlar a excreção de K^+ , através da ativação de canais SK/ROMK, poderia explicar o aumento da FEK (PALMER, 1999).

5.3.4 AVALIAÇÃO PONDERAL RENAL

Utilizamos 2 manobras de pesagem dos rins, uma realizada logo após o sacrifício do animal e, outra após secagem em estufa por 24 horas, sendo os pesos ajustados à massa corporal do animal ao qual pertencia, e, por esse motivo, estão representados em mg por 100 g de animal.

A secagem do rim serviu para inferir acréscimo de massa renal ao peso evitando a interferência do edema e da pelve hidrópica dos rins previamente obstruídos (experimento III).

Na tabela 5 e no gráfico 17, estão representados os valores obtidos da pesagem renal logo após sua retirada, peso renal direito (PRD). Observamos que o PRD dos animais dos grupos IIIA, IIIB e IIIC é estatisticamente maior que o PRD dos respectivos controles, grupos IIA, IIB e IIC.

Na tabela 6 e gráfico 18, estão representados os pesos renais após 24 horas de secagem, peso seco renal direito (PSRD). Onde observamos que, mesmo após secagem, o PSRD é significativamente maior nos animais obstruídos previamente a UNx (Grupos, IIIA,

IIIB e IIIC), do que nos animais UNX com rins contralaterais intactos (Grupos, IIA, IIB e IIC).

No gráfico 18 notamos uma aumento crescente da massa seca renal dos animais que foram submetidos à obstrução. Nos animais com 7 dias de desobstrução (grupo IIIC), este aumento é ainda mais evidente.

Com este aumento de massa seca, no grupo IIIC, corroborando com os achados, no mesmo grupo, de aumento na TFG e aumento na reabsorção de sódio, sugere-se que a UNx promoveu crescimento renal no rim previamente obstruído após 7 do procedimento

Nossos dados são reforçados pela visão de que uma injúria renal unilateral, causada por obstrução ou isquemia, aumentam a resistência vascular renal e reduzem o FSR, que resultam em atrofia tubular, que pode ser modificada com a redução da função do rim contralateral, por exemplo aumentando substâncias vasodilatadoras ou reduzindo componentes vasoconstritores (FINN, 1985). Um estímulo de crescimento é necessário para a recuperação renal total; aparentemente esta resposta inicia-se com a regeneração celular e não com a hipertrofia. Existem evidências em trabalho de avaliação de crescimento renal, através de alterações morfológicas observadas em cobaias com 2 dias de vida, que foram submetidas à obstrução parcial crônica, cujos estudos morfológicos se procederam com 3 e 4 semanas de vida. Nessas condições, quando essas cobaias eram submetidas à nefrectomia contralateral a obstrução parcial, observava-se melhora da expansão glomerular (redução do volume glomerular e de sua densidade) e redução da atrofia. Estas alterações foram normalmente visualizadas após 3 semanas de obstrução, e eram seguidas de fibrose intersticial na 8ª semana de obstrução (CHEVALIER, *et al.*, 1987).

Estas observações sugerem que a nefrectomia impulsiona a recuperação celular renal e, provavelmente, seja capaz de promover crescimento em rins submetidos à obstrução aguda.

5.4 SÉRIE III (EXPERIMENTO IV vs EXPERIMENTO IB)

Nesta série discutiremos os resultados obtidos com o rim contralateral à obstrução, promovida por 12 horas, 24 horas e 7 dias. Como nos experimentos anteriores, discutiremos separadamente as alterações observadas nessa série, que ocorrem na TFG, no manuseio tubular de íons, assim como no ganho ponderal renal contralateral e ipsilateral à obstrução.

5.4.1 COMPORTAMENTO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Quando observamos a evolução da TFG, através do clearance de creatinina, nos animais submetidos a obstrução ureteral unilateral por 12 horas, 24 horas e 7 dias (Experimento IV), comparada com a TFG dos animais controles (Grupo IB), é visível o incremento no CCr a partir de 12 horas de obstrução (grupo IVA). Esta mesma elevação é observada no clearance de lítio nos mesmos animais (Gráficos 19 e 20, e tabela 7). Esses resultados são compatíveis com os resultados obtidos em experimentos publicados na literatura.

As alterações observadas no rim contralateral, dependem do grau e da duração da obstrução. A redução da massa renal é normalmente acompanhada de aumento adaptativo no tamanho e na função renal remanescente, servindo para mitigar os distúrbios no balanço de sal e água resultantes da ablação renal (HAYSLETT, *et al.*, 1979). A hipertrofia renal compensatória é fundamental para a manutenção, por longo tempo, da homeostase do fluido corporal, após perda de massa renal. Entretanto é menos certo que, tal hipertrofia seja essencial para a resposta precoce a redução da capacidade excretora renal. Está bem estabelecido o aumento no RNA (HALLIBURTON & THOMSON, 1965), DNA (TOBACK & LOWENSTEIN, 1974), fosfolípidos (TOBACK, *et al.*, 1974), e síntese protéica (COE & KORTY, 1967), nas primeiras horas de UNx em ratos, ainda que o aumento existente na massa seca renal nas 24 horas seja de aproximadamente 3% (TOBACK & LOWENSTEIN, 1974)

As alterações observadas na função renal e a resposta hipertrófica, desencadeada por uninefrectomia, ou obstrução ureteral unilateral, ou ureterostomia unilateral, foram estudadas, a partir de túbulos de rins de coelhos, submetidos a tais procedimentos em dois tempos, 24 horas e 7 dias (TABEL, *et al.*, 1983). Os autores observaram aumento na TFG e na reabsorção tubular de sódio, nos rins contralaterais aos três procedimentos citados acima, UNx, OUU e ureterostomia. Após 24 horas de OUU, observaram elevação do clearance de inulina (IN) e paraminohipurato (PAH), assim como aumento na reabsorção tubular de sódio no rim CL; quando estes eram comparados a rins CL de simulação do mesmo procedimento. A magnitude desta elevação nos clearances de IN e PAH, e na reabsorção de sódio, era menor que a observada em rins contralaterais a UNx por 24 horas.

Estes dados são corroborados por outros autores, que observaram retenção de um ou mais solutos na urina, cujo efeito direto ou indireto, produziu alterações na função renal (HARRIS & BEST, 1977).

A modificação na TFG, do rim contralateral à obstrução, pode ser responsabilizada por alteração no feedback tubuloglomerular (FTG), que está sensibilizado pelo aporte distal de fluido, o qual altera o tônus das arteríolas glomerulares. Avaliações, através da técnica de micropunção tubular, realizadas em túbulos de rins contralaterais à obstrução, por 24 horas, demonstraram redução da sensibilidade do FTG durante a OUU, indicada pelo aumento significativo do “turning point” quando comparado com o ocorrido em túbulos de rins normais (BOBERG, *et al.*, 1985). A redução da sensibilidade do FTG no rim CL é um pré requisito para aumentar a excreção de sal e água, após perda de massa renal “funcionante”.

Em estudos, já descritos anteriormente, demonstrou-se um aumento significativo na produção de ecosanóides no glomérulo de rins obstruídos, que poderia contribuir para as alterações hemodinâmicas observadas durante a obstrução (FUKUZAKI, *et al.*, 1993). Esta produção de ecosanóides é estimulada pela angiotensina II, que aumenta a atividade das fosfolipases que atuam no ácido aracdônico (YARGER, *et al.*, 1980).

No rim contralateral à obstrução, foi observado um aumento de prostaglandina E₂ (PGE₂), achado este que sugerem uma possibilidade de interação deste mecanismo entre o rim obstruído e o contralateral (KLAHR, *et al.*, 1988).

Em estudo da atividade das fosfolipases no glomérulo de rins com OUB, OUU e contralateral à obstrução, demonstrou-se um aumento significativo da atividade desta enzima nas três situações (FUKUZAKI, *et al.*, 1995). Após 24 horas de obstrução ocorre um aumento significativo de ecosanoides vasoativos no glomérulo de rins obstruídos, sendo este mais intenso durante a obstrução unilateral que a bilateral (YANAGISAWA, *et al.*, 1991). A OUU produz uma maior quantidade de tromboxane B₂ (metabólito estável do tromboxane A₂) que a OUB, fato este, que reforça a idéia de interação entre rim obstruído e contralateral (YANAGISAWA, *et al.*, 1992).

5.4.2 MANUSEIO TUBULAR DE SÓDIO AVALIADO PELA TÉCNICA DO CLEARANCE DE LÍTIO.

Quando avaliamos as frações de excreção de lítio e sódio, observamos uma diferença no comportamento das mesmas. A fração de excreção de lítio está aumentada no rim contralateral nos três períodos de obstrução, 12 h, 24 h e 7 dias (gráfico 21), mas o mesmo não ocorre com a fração de excreção de sódio, que aumenta no rim contralateral apenas após 7 dias de obstrução (gráfico 22).

A reabsorção fracional proximal de sódio (gráfico 24) diminui progressivamente no rim CL após 12 horas (Grupo IVA) e 24 horas (Grupo IVB) à obstrução, mas esta redução só é estatisticamente significativa no grupo IVB, quando comparada ao controle Sham-OUU (grupo IB). Após 7 dias de obstrução o rim contralateral (Grupo IVC), a reabsorção fracional de sódio volta a aumentar, igualando-se ao controle (Grupo IB). Entretanto, a reabsorção fracional distal (gráfico 25), neste mesmo grupo IVC, sete dias após OUU, apresenta redução expressiva, quando comparada ao controle, Sham-OUU (grupo IB). Os animais obstruídos por 12 e 24 horas (grupo IVA e IVB) não apresentam alteração desse parâmetro, RFRDNa I, quando comparada ao grupo controle IB, apesar de aparentemente aumentadas, quando observamos o gráfico 25.

Este aumento apesar de inexpressivo na reabsorção fracional distal de sódio do grupo IVB, justifica o achado de FENa nesse grupo, enquanto sua reabsorção fracional estava diminuída, ambos os parâmetros comparados ao controle Sham-OUU (grupo IB).

O aumento da fração de excreção de sódio no grupo IVC, ocorre pela rejeição distal de sódio, como pudemos observar no gráfico 25.

Nesta série o manuseio tubular de sódio fica mais claro quando observamos o comportamento do lítio, que aumenta sua fração de excreção nas primeiras horas de obstrução (Grupo IVA e IVB), pela redução na absorção proximal de sódio, que no grupo IVA não é significativa, talvez pela grande variação intergrupo que a obstrução de apenas 12 horas promoveu. O aumento na FELi conferido ao grupo IVC, 7 dias após a OUU, se deve ao manuseio pós-proximal deste íon (FROLICH, *et al.*, 1979), que provavelmente deixa de ser reabsorvido na pars recta e na porção espessa da alça de Henle, por estímulo das prostaglandinas, cuja síntese está aumentada no rim CL após OUU (KLAHR, *et al.*, 1988).

Talvez o aumento da síntese de prostaglandinas possa superestimar a FELi observada nesta série de experimentos, pois as alterações que se procederam no rim obstruído durante este período, interferem no manuseio tubular de solutos do rim CL (KLAHR, *et al.*, 1988; FUKUZAKI, *et al.*, 1995).

Apesar da FELi parecer estar superestimada, ainda assim nossos dados estão de acordo com os trabalhos da literatura, aqui discutidos, de que o manuseio tubular de sódio, neste modelo, é de responsabilidade das porções pós-proximais do néfron, principalmente pela porção espessa da alça de Henle e pelo ducto coletor medula e, que o tempo e o grau de obstrução contribuem para a homogeneidade dos achados; (WILSON, *et al.*, 1978; HANLEY & DAVIDSON, 1982; SABATINI & KURTZMAN, 1990).

5.4.3. EXCREÇÃO DE POTÁSSIO

Como podemos observar no gráfico 26, a FEK acompanha a FENa nos animais obstruídos por 7 dias (Grupo IVC), quando comparados aos animais com rins intactos (Grupo IB)

Após 7 dias da desobstrução, os animais dos grupos IVC apresentam uma FEK duas vezes mais elevada ($15,62 \pm 1,70$), quando comparados aos valores obtidos no grupo controle IB ($7,77 \pm 0,69$).

Durante o período de obstrução, como já citado anteriormente, ocorre redução da FEK, acompanhada de hiperpotassemia e hipercloremia. A queda na secreção de K se deve a uma deficiência seletiva da secreção de aldosterona e ao defeito na secreção de hidrogênio, com incapacidade de reduzir o pH urinário (BATLLE, *et al.*, 1981).

Esta FEK está aumentada, muito provavelmente, porque há um maior aporte distal de sódio chegando ao ducto coletor, o que facilitaria a absorção de sódio e a secreção de K⁺ e H⁺ (SONNENBERG & WILSON, 1976).

Alem deste fato, houve diferença estatisticamente significativa, entre o potássio sérico dos animais obstruídos por 7 dias (grupo IVC) em relação ao controle (Grupo IB) e aos outros tempos de obstrução (Grupo IVA e IVB), como vemos na tabela abaixo transferida dos apêndices.

EXPERIMENTO	K sérico	EXPERIMENTO	K sérico
IB	mEq/l	IV	mEq/l
Grupo IB	4,92±0,14	Grupo IVA	4,78±0,10
		Grupo IVB	4,76±0,15
		Grupo IYC	5,46±0,12
			*

* p< 0,01 (ANOVA-NEWMAN KEULS)

Não se sabe qual a quantidade de potássio e quanto tempo de hiperpotassemia, durante a obstrução, podem aumentar a FEK pelo rim contralateral.

Aparentemente a concentração sérica contribuiu para a caliurese observada no nosso experimento, talvez a existência de um hormônio caliurético específico, também passa controlar a excreção de K⁺ pelo rim contralateral, através da ativação de canais SK/ROMK, poderia explicar o aumento da FEK, como já citado anteriormente (PALMER, 1999).

5.4.4 AVALIAÇÃO PONDERAL RENAL

Utilizamos 2 manobras de pesagem dos rins ipsilateral (rim direito) e contralateral (rim esquerdo) à obstrução, uma realizada logo após o sacrifício do animal e, outra após secagem em estufa por 24 horas, sendo os pesos ajustados à massa corporal do animal ao qual pertencia, e, por esse motivo, estão representados em mg por 100 g de animal.

A secagem do rim serviu para inferir acréscimo de massa renal ao peso evitando a interferência do edema e da pelve hidrópica dos rins ipsilaterais a obstrução.

Na tabela 8 estão representados os pesos renais ipsilaterais à obstrução, obtidos da pesagem renal direita logo após sua retirada (PRD) e após secagem por 24 horas, peso seco do rim direito (PSRD).

Observamos que o PRD dos animais obstruídos, grupo IVA, IVB e IVC é estatisticamente maior que o PRD animais controles, grupo IB (gráfico 26), o mesmo não ocorre, quando comparamos a massa seca, PSRD, dos animais obstruídos com o PSRD do grupo IB.

Este interessante resultado, está de acordo com as observações da literatura, enunciado no capítulo de introdução deste trabalho, onde observamos a grande associação do modelo de obstrução ureteral com fibrose intersticial (NAGLE & BULGER, 1978; SHARMA, *et al.*, 1993). Em estudo que avalia o peso renal úmido do rim ipsilateral à obstrução, observa-se um aumento desse, em relação ao controle, entretanto, nota-se uma queda significativa na concentração de IGF e no conteúdo protéico. Desta forma, muito provavelmente, o edema ou o aumento da pelve renal sejam responsáveis pelo incremento de massa no rim ipsilateral à obstrução (MARSHALL, *et al.*, 1991).

Quando avaliamos o que ocorre com o peso do rim contralateral, observamos um aumento significativo na massa renal, tanto úmida (PRE) como seca (PSRE), os valores da pesagem estão corrigidos pelo peso corporal total do animal (tabela 9). Este incremento no PRE (gráfico 28) e no PSRE (gráfico 29) é, tanto maior quanto maior for o tempo de obstrução contralateral.

Estes resultados estão de acordo com as observações de crescimento renal, feita pela literatura nesse modelo experimental.

Em cobaias obstruídas por 3 a 8 semanas, a partir de 10 dias de vida, observou-se um aumento do volume renal contralateral à obstrução, às custas de aumento do volume glomerular e redução da densidade mesangial. Os autores observaram ainda, que o aumento do volume glomerular era diretamente proporcional ao aumento do FSR nestes rins, apresentando um “*r*” igual a 0,71 (CHEVALIER, et al., 1987). Neste mesmo experimento os rins ipsilaterais a obstrução apresentavam, após 3 semanas do procedimento, redução do volume glomerular, com aumento da esclerose dos mesmos. Após 8 semanas do procedimento, notava-se, nos rins ipsilaterais, acentuada fibrose intersticial e atrofia tubular importante. Em outro estudo, com diferentes tempos de OUU, 1 dia, 2 dias, 3 dias e 6 semanas, observou-se aumento progressivo dos rins contralaterais, enquanto os rins ipsilaterais a obstrução chegaram a apresentar redução do peso renal e afilamento do parênquima (CLAESSON, et al., 1987).

MARSHALL, em 1991, atribuiu este incremento de massa no rim contralateral a obstrução, ao aumento do IGF1 encontrado por ele após OUU por 10 dias, configurando assim uma hipertrofia renal compensatória, promovida pela obstrução ureteral.

6.CONCLUSÕES

6.1 - CONCLUSÕES DA SÉRIE I

A resposta funcional do grupo uninefrectomizado (Experimento II) foi similar a trabalhos descritos na literatura e foi utilizada com o intuito de servir de controle ao grupo previamente obstruído (Experimento III). A nefrectomia é um modelo reconhecido de hipertrofia renal compensatória (HRC), nos animais uninefrectomizados, quando comparados ao controle (Grupo IA), apresentava elevação crescente na taxa de filtração glomerular, traduzida pelo clearance de creatinina, observada nas primeiras horas (Grupo IIA)

As frações de excreção de lítio e de sódio também aumentavam imediatamente após a uninefrectomia. Não se detectou qualquer alteração no manuseio distal de sódio neste grupo, entretanto a reabsorção fracional proximal de sódio foi diminuída nos três grupos experimentais submetidos a UNx. Estes dados reforçam a hipótese de ocorrer uma ruptura do balanço glomérulo tubular após uninefrectomia

O ganho ponderal, tanto da massa úmida como da massa seca, corroboraram com os achados de incremento no clearance de creatinina.

Concluimos que o modelo utilizado serviu ao propósito para qual foi designado, o de modelo de hipertrofia renal compensatória.

6.2 CONCLUSÕES DA SÉRIE II

As conclusões foram baseadas nos resultados obtidos entre os dois grupos UNx, um previamente obstruído (Grupo IIIA, IIIB e IIIC) e outro com rins intactos (Grupos, IIA,

IIB e IIC). Nos animais previamente obstruídos, parece haver um retardo na adaptação compensatória da TFG pós UNx.

Ocorre natriurese persistente nos grupos obstruídos, por alteração mais evidente na reabsorção pós-proximal de sódio independente da recuperação da TGF (Grupo IIIC). A demora na recuperação da TFG, observada nos grupos desobstruídos, após 12 e 24 horas (grupos IIIA e IIIB), ocorre provavelmente pela persistência das alterações desencadeadas durante o período de obstrução, secundária a intensa vasoconstrição e redução acentuada do FSR. Estes dados são confirmados pela intensa natriurese e caliurese, observadas nestes dois grupos. Entretanto, após 7 dias desobstrução, houve não só recuperação da TFG como também um incremento no clearance de creatinina, redução da natriurese e caliurese. Estes dados sugerem que o rim submetido à obstrução ureteral aguda sofre HRC, quando estimulado, o aumento do volume renal, principalmente de sua massa seca acordam com esta hipótese, destarte a obstrução ureteral não impede o crescimento renal, apenas retarda sua ocorrência.

6.3 CONCLUSÕES DA SÉRIE III

Nesta série observamos o comportamento do rim contralateral à obstrução (Grupos, IVA, IVB e IVC).

A taxa de filtração glomerular aumentou gradualmente em relação ao controle; quanto maior foi o tempo de obstrução, entretanto, a natriurese assim como a caliurese só ascenderam após 7 dias da obstrução.

O mais importante, neste grupo, foi o achado de crescimento renal do rim contralateral, que apresentou incremento no peso após ter sido desidratado sob calor por 24

horas, enquanto que o ipsilateral à obstrução só apresentou acréscimo de volume no peso úmido, sugerindo, assim, que a obstrução, quando perpetuada, promove HRC no contralateral e fibrose e atrofia tubular no ipsilateral, neste último dado nos falta subsídio experimental, apenas fazemos inferência aos achados da literatura.

No entanto, o nosso objetivo de criar um modelo original de obstrução ureteral aguda, onde pudéssemos manipulá-lo de forma mais fisiológica, foi alcançado. Nas nossas condições, para realizarmos a desobstrução não era necessário submeter o animal um novo stress cirúrgico, comprometendo assim nossos dados de gaiola metabólica com animais acordados. Entretanto como nos diversos modelos de obstrução ureteral aguda, presentes na literatura, houve uma variação intergrupo, provavelmente pelo grau e/ou intensidade do procedimento obstrutivo, mas que não chegou a comprometer nossos objetivos e resultados elaborados a partir desta técnica.

7. SUMMARY

Urinary tract obstruction is a common cause of acute renal failure (ARF). During unilateral ureteral obstruction (UUO) arteriolar vasoconstriction, increase in tubular pressure, and ultra filtrate retro diffusion occur. We studied renal function of rats with surgical UUO for 24 hr. After this period of UUO, the contralateral kidney was removed and the right ureter was deconstructed. The control uninephrectomized group consisted of normal rats submitted to left uninephrectomy (UNx). Functional studies were performed 12 and 24 hr, and 7 days after deobstruction and UNx. We measured creatinine clearance, and fractional excretion of sodium and lithium. Using conventional formulas we calculated fractional proximal and distal sodium reabsorption. Initially we observed a reduction in glomerular filtration rate (GFR) after deobstruction (12 and 24 hr). However, after 7 days, the GFR was significantly higher in deobstructed rats than in controls (340.3 ± 18.3 vs. 286.4 ± 9.3 $\mu\text{L}/\text{min}/100$ g, $p < 0.01$). The dry kidney weight was also increased in these rats. The fractional sodium excretion was increased in deobstructed rats, mainly in early studies (12 and 24 hr). Whereas fractional proximal reabsorption was reduced in both groups, the fractional distal reabsorption was significantly decreased in the deobstructed group compared to UNX controls (93.9 ± 0.9 vs. $98.9 \pm 0.1\%$ after 24 hr, $p < 0.01$). Our data showed that UUO influenced both glomerular and tubular functions. A salient finding was the overcorrection of GFR 7 days after deobstruction. The renal release of hormones and growth factors could mediate these alterations in renal function through their vascular, tubular, and proliferative actions.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, Y.;KISHIMOTO, T.;YAMAMOTO, K.;UEDA, J. - Intrarenal Distribution of Blood Flow During Ureteral and Venous Pressure Elevation. **Am J Physiol**, **224** (4): 746-51, 1973.
- AGMON, Y.&BREZIS, M. - Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Upon Intrarenal Blood Flow: Selective Medullary Hypoperfusion. **Exp Nephrol**, **1** (6): 357-63, 1993.
- AGMON, Y.;PELEG, H.;GREENFELD, Z.;ROSEN, S.;BREZIS, M. - Nitric Oxide and Prostanoids Protect the Renal Outer Medulla from Radiocontrast Toxicity in the Rat. **J Clin Invest**, **94** (3): 1069-75, 1994.
- AIZMAN, R. I.;RABINOWITZ, L.;MAYER-HARNISCH, C. - Early Effects of Uninephrectomy on K Homeostasis in Unanesthetized Rats. **Am J Physiol**, **270** (2 Pt 2): R434-42, 1996.
- ALLEN, J. T.;VAUGHAN, E. D., JR.;GILLENWATER, J. Y. - The Effect of Indomethacin on Renal Blood Flow and Uretral Pressure in Unilateral Ureteral Obstruction in a Awake Dogs. **Invest Urol**, **15** (4): 324-7, 1978.
- ALLISON, M. E.;LIPHAM, E. M.;LASSITER, W. E.;GOTTSCHALK, C. W. - The Acutely Reduced Kidney. **Kidney Int**, **3** (6): 354-63, 1973.
- ARGILES, A.;MOURAD, G.;BASSET, N.;AXELRUD-CAVADORE, C.;HAIECH, J.;MION, C.;CAVADORE, J. C.;DEMAILLE, J. G. - Acute Adaptative Changes to Unilateral Nephrectomy in Humans. **Kidney Int**, **32** (5): 714-20, 1987.
- ARRUDA, J. A.;BATLLE, D. C.;SEHY, J. T.;ROSEMAN, M. K.;BARONOWSKI, R. L.;KURTZMAN, N. A. - Hyperkalemia and Renal Insufficiency: Role of Selective

Aldosterone Deficiency and Tubular Unresponsiveness to Aldosterone. **Am J Nephrol**, 1 (3-4): 160-7, 1981.

AZAR, S.;JOHNSON, M. A.;HERTEL, B.;TOBIAN, L. - Single-Nephron Pressures, Flows, and Resistances in Hypertensive Kidneys with Nephrosclerosis. **Kidney Int**, 12 (1): 28-40, 1977.

BANDER, S. J.;BUERKERT, J. E.;MARTIN, D.;KLAHR, S. - Long-Term Effects of 24-Hr Unilateral Ureteral Obstruction on Renal Function in the Rat. **Kidney Int**, 28 (4): 614-20, 1985.

BATLLE, D. C.;ARRUDA, J. A.;KURTZMAN, N. A. - Hyperkalemic Distal Renal Tubular Acidosis Associated with Obstructive Uropathy. **N Engl J Med**, 304 (7): 373-80, 1981.

BAY, W. H.;STEIN, J. H.;RECTOR, J. B.;OSGOOD, R. W.;FERRIS, T. F. - Redistribution of Renal Cortical Blood Flow During Elevated Ureteral Pressure. **Am J Physiol**, 222 (1): 33-7, 1972.

BETTER, O. S.;ARIEFF, A. I.;MASSRY, S. G.;KLEEMAN, C. R.;MAXWELL, M. H. - Studies on Renal Function after Relief of Complete Unilateral Ureteral Obstruction of Three Months' Duration in Man. **Am J Med**, 54 (2): 234-40, 1973a.

BETTER, O. S.;TUMA, S.;KEDAR, S.;CHAMIMOWITZ, C. - Enhanced Tubular Reabsorption of Phosphate. **Arch Intern Med**, 135 (2): 245-8, 1975.

BETTER, O. S.;TUMA, S.;RICHTER-LEVIN, D.;SZYLMAN, P.;GERESH, Y.;ELBAZ, S.;CHAIMOVITZ, C. - Intrarenal Resetting of Glomerulotubular Balance in a Patient with Postobstructive Uropathy. **Nephron**, 9 (3): 131-45, 1973b.

- BLACKSHEAR, J.L.; EDWARDS, B.S.; KNOX F.G. –Autoregulation of renal blood flow: Effects of Indomethacin and ureteral pressure. **Miner Electrolyte Metab** 2:130-136, 1979.
- BOER, W. H.;FRANSEN, R.;BOER, P.;DE ROOS, R.;KOOMANS, H. A. - Prostaglandin Synthesis Inhibition Stimulates Lithium Reabsorption in Henle's Loop in Rats. **Kidney Int**, 43 (2): 301-6, 1993.
- BOER, W. H.;FRANSEN, R.;SHIRLEY, D. G.;WALTER, S. J.;BOER, P.;KOOMANS, H. A. - Evaluation of the Lithium Clearance Method: Direct Analysis of Tubular Lithium Handling by Micropuncture. **Kidney Int**, 47 (4): 1023-30, 1995.
- BOER, W. H.;KOOMANS, H. A.;DORHOUT MEES, E. J. - Lithium Clearance During the Paradoxical Natriuresis of Hypotonic Expansion in Man. **Kidney Int**, 32 (3): 376-81, 1987.
- BOER, W. H.;KOOMANS, H. A.;DORHOUT MEES, E. J. - Renal Lithium Handling During Water Loading and Subsequent D-Davp-Induced Anti-Diuresis. **Eur J Clin Invest**, 18 (3): 273-8, 1988a.
- BOER, W. H.;KOOMANS, H. A.;DORHOUT MEES, E. J.;GAILLARD, C. A.;RABELINK, A. J. - Lithium Clearance During Variations in Sodium Intake in Man: Effects of Sodium Restriction and Amiloride. **Eur J Clin Invest**, 18 (3): 279-83, 1988b.
- BONVALET, J. P.;CHAMPION, M.;WANSTOK, F.;BERJAL, G. - Compensatory Renal Hypertrophy in Young Rats: Increase in the Number of Nephrons. **Kidney Int**, 1 (6): 391-6, 1972.

- BRENNER, B. M.;MEYER, T. W.;HOSTETTER, T. H. - Dietary Protein Intake and the Progressive Nature of Kidney Disease: The Role of Hemodynamically Mediated Glomerular Injury in the Pathogenesis of Progressive Glomerular Sclerosis in Aging, Renal Ablation, and Intrinsic Renal Disease. **N Engl J Med**, **307 (11)**: 652-9, 1982.
- BRICKER, N. S.; KLAHR, S.; RIESEBACH, R. E. - The functional adaptation of the diseased kidney: I. Glomerular filtration rate. **J. Clin. Invest.** **43** : 1915-1921, 1964.
- BRUNSKILL, N.;HAYES, C.;MORRISSEY, J.;KLAHR, S. - Changes in Lipid Environment Decrease Na, K-ATPase Activity in Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **39 (5)**: 843-9, 1991.
- BUERKERT, J.;HEAD, M.;KLAHR, S. - Effects of Acute Bilateral Ureteral Obstruction on Deep Nephron and Terminal Collecting Duct Function in the Young Rat. **J Clin Invest**, **59 (6)**: 1055-65, 1977.
- BUERKERT, J.&MARTIN, D. - Relation of Nephron Recruitment to Detectable Filtration and Recovery of Function after Release of Ureteral Obstruction. **Proc Soc Exp Biol Med**, **173 (4)**: 533-40, 1983.
- BUERKERT, J.;MARTIN, D.;HEAD, M. - Effect of Acute Ureteral Obstruction on Terminal Collecting Duct Function in the Weanling Rat. **Am J Physiol**, **236 (3)**: F260-7, 1979.
- BUERKERT, J.;MARTIN, D.;HEAD, M.;PRASAD, J.;KLAHR, S. - Deep Nephron Function after Release of Acute Unilateral Ureteral Obstruction in the Young Rat. **J Clin Invest**, **62 (6)**: 1228-39, 1978.
- CADNAPAPHORNCHAI, P.;AISENBREY, G.;MCDONALD, K. M.;BURKE, T. J.;SCHRIER, R. W. - Prostaglandin-Mediated Hyperemia and Renin-Mediated

- Hypertension During Acute Ureteral Obstruction. **Prostaglandins**, **16 (6)**: 965-71, 1978.
- CAMPBELL, H. T.;BELLO-REUSS, E.;KLAHR, S. - Hydraulic Water Permeability and Transepithelial Voltage in the Isolated Perfused Rabbit Cortical Collecting Tubule Following Acute Unilateral Ureteral Obstruction. **J Clin Invest**, **75 (1)**: 219-25, 1985.
- CAMPBELL, J. E.&ALDIS, H. W. - Lymphangitic Ureteral Metastases from Prostatic Carcinoma. **J Can Assoc Radiol**, **31 (3)**: 158-62, 1980.
- CANTON, A. D.;CORRADI, A.;STANZIALE, R.;MARUCCIO, G.;MIGONE, L. - Effects of 24-Hour Unilateral Ureteral Obstruction on Glomerular Hemodynamics in Rat Kidney. **Kidney Int**, **15 (5)**: 457-62, 1979.
- CANTON, A. D.;STANZIALE, R.;CORRADI, A.;ANDREUCCI, V. E.;MIGONE, L. - Effects of Acute Ureteral Obstruction on Glomerular Hemodynamics in Rat Kidney. **Kidney Int**, **12 (6)**: 403-11, 1977.
- CAPELOUTO, C. C.&SALTZMAN, B. - The Pathophysiology of Ureteral Obstruction. **J Endourol**, **7 (2)**: 93-103, 1993.
- CHAN, W.;KRIEG, R. J., JR.;WARD, K.;SANTOS, F., JR.;LIN, K. C.;CHAN, J. C. - Progression after Release of Obstructive Nephropathy. **Pediatr Nephrol**, **16 (3)**: 238-44., 2001.
- CHEVALIER, R. L. - Pathophysiology of Obstructive Nephropathy in the Newborn. **Semin Nephrol**, **18 (6)**: 585-93, 1998.

- CHEVALIER, R. L.;GOYAL, S.;WOLSTENHOLME, J. T.;THORNHILL, B. A. -
Obstructive Nephropathy in the Neonatal Rat Is Attenuated by Epidermal Growth
Factor. **Kidney Int**, **54** (1): 38-47, 1998.
- CHEVALIER, R. L.&KLAHR, S. - Therapeutic Approaches in Obstructive Uropathy.
Semin Nephrol, **18** (6): 652-8., 1998.
- CHEVALIER, R. L.;STURGILL, B. C.;JONES, C. E.;KAISER, D. L. - Morphologic
Correlates of Renal Growth Arrest in Neonatal Partial Ureteral Obstruction. **Pediatr
Res**, **21** (4): 338-46, 1987.
- CHEVALIER, R. L.;THORNHILL, B. A.;CHANG, A. Y. - Unilateral Ureteral Obstruction
in Neonatal Rats Leads to Renal Insufficiency in Adulthood. **Kidney Int**, **58** (5):
1987-95., 2000.
- CHEVALIER, R. L.;THORNHILL, B. A.;GOMEZ, R. A. - Edrf Modulates Renal
Hemodynamics During Unilateral Ureteral Obstruction in the Rat. **Kidney Int**, **42** (2):
400-6, 1992.
- CLAESSON, G.;SVENSSON, L.;ROBERTSON, B.;JOSEPHSON, S.;CEDERLUND, T. -
Experimental Obstructive Hydronephrosis in Newborn Rats. Xi. A One-Year Follow-
up Study of Renal Function and Morphology. **J Urol**, **142** (6): 1602-7, 1989.
- CLAESSON, G.; JOSEPHSON, S.;ROBERTSON, B. - Renal Recovery after Release
Experimental Neonatal Ureteric Obstruction. **Urol Int**, **42** (5): 353-359, 1987.
- COE, F. L.&KORTY, P. R. - Protein Synthesis During Compensatory Renal Hypertrophy.
Am J Physiol, **213** (6): 1585-9, 1967.

- COGGINS, C. H.;BREYER LEWIS, J.;CAGGIULA, A. W.;CASTALDO, L. S.;KLAHR, S.;WANG, S. R. - Differences between Women and Men with Chronic Renal Disease. **Nephrol Dial Transplant**, **13** (6): 1430-7, 1998.
- COLOMBEL, M.;MALLAME, W.;ABBOU, C. C. - Influence of Urological Complications on the Prognosis of Prostate Cancer. **Eur Urol**, **31 Suppl 3** 21-4, 1997.
- CONSTANTINO, C. E.;GRANATO, J. J., JR.;GOVAN, D. E. - Dynamics of the Upper Urinary Tract: Accommodations in the Rate and Stroke Volume of Ureteral Peristalsis as a Response to Transient Alteration in Urine Flow Rate. **Urol Int**, **29** (4): 249-64, 1974.
- DAL CANTON, A.;CORRADI, A.;STANZIALE, R.;MARUCCIO, G.;MIGONE, L. - Glomerular Hemodynamics before and after Release of 24-Hour Bilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **17** (4): 491-6, 1980.
- DANESH, F. R.&BATLLE, D. - H⁺-Atpase in Hyperkalemic Distal Renal Tubular Acidosis. **Am J Kidney Dis**, **32** (6): 1091-5; discussion 95-7, 1998.
- DEEN, W. M.;ROBERTSON, C. R.;BRENNER, B. M. - A Model of Glomerular Ultrafiltration in the Rat. **Am J Physiol**, **223** (5): 1178-83, 1972.
- DEWAN, P. A.;PENINGTON, E.;JEYASEELAN, D. - Upper Pole Pelviureteric Junction Obstruction. **Pediatr Surg Int**, **13** (4): 290-2, 1998.
- DIAMOND, J. R.;KEES-FOLTS, D.;DING, G.;FRYE, J. E.;RESTREPO, N. C. - Macrophages, Monocyte Chemoattractant Peptide-1, and Tgf-Beta 1 in Experimental Hydronephrosis. **Am J Physiol**, **266** (6 Pt 2): F926-33, 1994.

DIAS, E.P.O.; GONTIJO, J.A.R.; FIGUEIREDO, J.F. – Fisiopatologia da Obstrução do Trato urinário. In: NETTO JÚNIOR; N.R. – **Urologia Prática**. São Paulo, Atheneu, 1999. p.3-8

DIEZI, J.;MICHOU, P.;GRANDCHAMP, A.;GIEBISCH, G. - Effects of Nephrectomy on Renal Salt and Water Transport in the Remaining Kidney. **Kidney Int**, **10 (6)**: 450-62, 1976.

EIAM-ONG, S.;KURTZMAN, N. A.;SABATINI, S. - Renal Atpases Twenty-Four Hours after Uninephrectomy: The Role of Igf-1. **Miner Electrolyte Metab**, **22 (4)**: 234-41, 1996.

Excerpts from the United States Renal Data System 1996 Annual Data Report. - **Am J Kidney Dis**, **28 (3 Suppl 2)**: S1-165, 1996.

FINE, L. - The Biology of Renal Hypertrophy. **Kidney Int**, **29 (3)**: 619-34, 1986.

FINN, W. F. - Renal Counterbalance. **J Lab Clin Med**, **105 (5)**: 523-30, 1985.

FLAMENBAUM, W.;GAGNON, J.;RAMWELL, P. - Bradykinin-Induced Renal Hemodynamic Alterations: Renin and Prostaglandin Relationships. **Am J Physiol**, **237 (6)**: F433-40, 1979.

FLYVBJERG, A.;BENNETT, W. F.;RASCH, R.;VAN NECK, J. W.;GROFFEN, C. A.;KOPCHICK, J. J.;SCARLETT, J. A. - Compensatory Renal Growth in Uninephrectomized Adult Mice Is Growth Hormone Dependent. **Kidney Int**, **56 (6)**: 2048-54, 1999.

- FRANCISCO, L. L.;HOVERSTEN, L. G.;DIBONA, G. F. - Renal Nerves in the Compensatory Adaptation to Ureteral Occlusion. **Am J Physiol**, **238** (3): F229-34, 1980.
- FROKIAER, J.;MARPLES, D.;KNEPPER, M. A.;NIELSEN, S. - Bilateral Ureteral Obstruction Downregulates Expression of Vasopressin-Sensitive Aqp-2 Water Channel in Rat Kidney. **Am J Physiol**, **270** (4 Pt 2): F657-68, 1996.
- FROLICH, J. C.;LEFTWICH, R.;RAGHEB, M.;OATES, J. A.;REIMANN, I.;BUCHANAN, D. - Indomethacin Increases Plasma Lithium. **Br Med J**, **1** (6171): 1115-6, 1979.
- FUKUZAKI, A.; MORRISSEY, J.; KLAHR, S. – Enhanced Glomerular Phospholipase Activity in the Obstructed Kidney. **Int Urol**, **27**(6): 783-790, 1995
- FUKUZAKI, A.; MORRISSEY, J.; KLAHR, S. - Role of Glomerular Eicosanoid production in the Obstructed Kidney. **Int Urol Nephrol**, **25**: 525-29, 1993
- GARCIA, W.E. – **Estudo do manuseio tubular de íons durante a hipertrofia renal compensatória**. Campinas, 1992. (Tese – Doutorado – Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP)
- GAUDIO, K. M.;SIEGEL, N. J.;HAYSLETT, J. P.;KASHGARIAN, M. - Renal Perfusion and Intratubular Pressure During Ureteral Occlusion in the Rat. **Am J Physiol**, **238** (3): F205-9, 1980.
- GILLENWATER, J. Y.;WESTERVELT, F. B., JR.;VAUGHAN, E. D., JR.;HOWARDS, S. S. - Renal Function after Release of Chronic Unilateral Hydronephrosis in Man. **Kidney Int**, **7** (3): 179-86, 1975.

- GLASSER, L. – Renal excretion of creatinine in the rat. **Am. J. Physiol.** **200**: 167-169, 1961
- GREGGER, R. - Possible Sites of Lithium Transport in the Nephron. **Kidney Int Suppl**, **28** S26-30, 1990.
- GROSS, J. B.;IMAI, M.;KOKKO, J. P. - A Functional Comparison of the Cortical Collecting Tubule and the Distal Convolutd Tubule. **J Clin Invest**, **55** (6): 1284-94, 1975.
- HADJ-AISSA, A.;BANKIR, L.;FRAYSSE, M.;BICHET, D. G.;LAVILLE, M.;ZECH, P.;POZET, N. - Influence of the Level of Hydration on the Renal Response to a Protein Meal. **Kidney Int**, **42** (5): 1207-16, 1992.
- HALLIBURTON, I. W. & THOMSON, R.Y. – Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy. **Cancer Res.** **25**:1882-1887, 1965
- HANLEY, M. J.&DAVIDSON, K. - Isolated Nephron Segments from Rabbit Models of Obstructive Nephropathy. **J Clin Invest**, **69** (1): 165-74, 1982.
- HARRIS, K. P.;PURKERSON, M. L.;KLAHR, S. - The Recovery of Renal Function in Rats after Release of Unilateral Ureteral Obstruction: The Effects of Moderate Isotonic Saline Loading. **Eur J Clin Invest**, **21** (3): 339-43, 1991.
- HARRIS, K. P.;SCHREINER, G. F.;KLAHR, S. - Effect of Leukocyte Depletion on the Function of the Postobstructed Kidney in the Rat. **Kidney Int**, **36** (2): 210-5, 1989.
- HARRIS, R. H.& BEST C. F. – Circulatori retention of urinary growth factors as a stimulus to renal growth.. **Kidney Int**, **12**: 305-312, 1977.

- HARRIS, R. H.&GILL, J. M. - Changes in Glomerular Filtration Rate During Complete Ureteral Obstruction in Rats. **Kidney Int**, **19** (4): 603-8, 1981.
- HARRIS, R. H.&YARGER, W. E. - The Pathogenesis of Post-Obstructive Diuresis. The Role of Circulating Natriuretic and Diuretic Factors, Including Urea. **J Clin Invest**, **56** (4): 880-7, 1975.
- HARRIS, R. H.&YARGER, W. E. - Renal Function after Release of Unilateral Ureteral Obstruction in Rats. **Am J Physiol**, **227** (4): 806-15, 1974.
- HAYSLETT, J. P. - Effect of Age on Compensatory Renal Growth. **Kidney Int**, **23** (4): 599-602, 1983.
- HAYSLETT, J. P. - Functional adaptation to reduction in renal mass. **Physiol. Rev**, **59**: 137-164, 1979
- HAYSLETT, J. P.&KASHGARIAN, M. - A Micropuncture Study of the Renal Handling of Lithium. **Pflugers Arch**, **380** (2): 159-63, 1979.
- HECHT, B.;KASHGARIAN, M.;FORREST, J. N., JR.;HAYSLETT, J. P. - Micropuncture Study on the Effects of Lithium on Proximal and Distal Tubule Function in the Rat Kidney. **Pflugers Arch**, **377** (1): 69-74, 1978.
- HEYMAN, S. N.;BREZIS, M.;EPSTEIN, F. H.;SPOKES, K.;SILVA, P.;ROSEN, S. - Early Renal Medullary Hypoxic Injury from Radiocontrast and Indomethacin. **Kidney Int**, **40** (4): 632-42, 1991.
- HEYMAN, S. N.;FUCHS, S.;JAFFE, R.;SHINA, A.;ELLEZIAN, L.;BREZIS, M.;ROSEN, S. - Renal Microcirculation and Tissue Damage During Acute Ureteral Obstruction in

- the Rat: Effect of Saline Infusion, Indomethacin and Radiocontrast. **Kidney Int**, **51** (3): 653-63, 1997.
- HINMAN, F., JR. - Obstruction: Back Pressure or Residual Volume and Laminar Flow. **J Urol**, **105** (5): 702-8, 1971.
- HOCHBERG, D.;JOHNSON, C. W.;CHEN, J.;COHEN, D.;STERN, J.;VAUGHAN, E. D., JR.;POPPAS, D.;FELSEN, D. - Interstitial Fibrosis of Unilateral Ureteral Obstruction Is Exacerbated in Kidneys of Mice Lacking the Gene for Inducible Nitric Oxide Synthase. **Lab Invest**, **80** (11): 1721-8., 2000.
- HOSTETTER, T. H.;OLSON, J. L.;RENNKE, H. G.;VENKATACHALAM, M. A.;BRENNER, B. M. - Hyperfiltration in Remnant Nephrons: A Potentially Adverse Response to Renal Ablation. **Am J Physiol**, **241** (1): F85-93, 1981.
- HUANG, A.;PALMER, L. S.;HOM, D.;VALDERRAMA, E.;TRACHTMAN, H. - The Role of Nitric Oxide in Obstructive Nephropathy. **J Urol**, **163** (4): 1276-81., 2000.
- HULL, J. D.;KUMAR, S.;PLETKA, P. G. - Reflex Anuria from Unilateral Ureteral Obstruction. **J Urol**, **123** (2): 265-6, 1980.
- HUMPHREYS, M. H.;LIN, S. Y.;WIEDEMANN, E. - Renal Nerves and the Natriuresis Following Unilateral Renal Exclusion in the Rat. **Kidney Int**, **39** (1): 63-70, 1991.
- HWANG, S. J.;HAAS, M.;HARRIS, H. W., JR.;SILVA, P.;YALLA, S.;SULLIVAN, M. R.;OTUECHERE, G.;KASHGARIAN, M.;ZEIDEL, M. L. - Transport Defects of Rabbit Medullary Thick Ascending Limb Cells in Obstructive Nephropathy. **J Clin Invest**, **91** (1): 21-8, 1993a.

- HWANG, S. J.;HARRIS, H. W., JR.;OTUECHERE, G.;YALLA, S.;SULLIVAN, M. R.;KASHGARIAN, M.;BENOS, D. J.;KLEYMAN, T. R.;ZEIDEL, M. L. - Transport Defects of Rabbit Inner Medullary Collecting Duct Cells in Obstructive Nephropathy. **Am J Physiol**, **264** (5 Pt 2): F808-15, 1993b.
- ICHIKAWA, I. - Evidence for Altered Glomerular Hemodynamics During Acute Nephron Obstruction. **Am J Physiol**, **242** (6): F580-5, 1982.
- ICHIKAWA, I.&BRENNER, B. M. - Local Intrarenal Vasoconstrictor-Vasodilator Interactions in Mild Partial Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **236** (2): F131-40, 1979.
- ICHIKAWA, I.;PURKERSON, M. L.;YATES, J.;KLAHR, S. - Dietary Protein Intake Conditions the Degree of Renal Vasoconstriction in Acute Renal Failure Caused by Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **249** (1 Pt 2): F54-61, 1985.
- IMAI, M.;ISOZAKI, T.;YASOSHIMA, K.;YOSHITOMI, K. - Permeability Characteristics and Probability of Lithium Transport in the Thin Limbs of Henle's Loop. **Kidney Int Suppl**, **28** S31-5, 1990.
- JAENIKE, J. R. - The Renal Response to Ureteral Obstruction: A Model for the Study of Factors Which Influence Glomerular Filtration Pressure. **J Lab Clin Med**, **76** (3): 373-82, 1970.
- JONES, D. A.;GEORGE, N. J.;O'REILLY, P. H. - Postobstructive Renal Function. **Semin Urol**, **5** (3): 176-90, 1987.
- JOSEPHSON, S.;JACOBSSON, E.;LARSSON, E. - Experimental Partial Ureteric Obstruction in Newborn Rats. X. Renal Function and Morphology after Unobstruction. **Urol Int**, **60** (2): 74-9, 1998.

- KANETO, H.;MORRISSEY, J.;KLAHR, S. - Increased Expression of Tgf-Beta 1 Mrna in the Obstructed Kidney of Rats with Unilateral Ureteral Ligation. **Kidney Int**, **44** (2): 313-21, 1993.
- KANETO, H.;MORRISSEY, J.;MCCRACKEN, R.;REYES, A.;KLAHR, S. - Enalapril Reduces Collagen Type Iv Synthesis and Expansion of the Interstitium in the Obstructed Rat Kidney. **Kidney Int**, **45** (6): 1637-47, 1994.
- KAUKER, M. L.&ZAWADA, E. T. - Post-Obstruction Diuresis: Influence of Renal Prostaglandins. **Nephron**, **60** (3): 281-5, 1992.
- KEKOMAKI, M.&VAPAATALO, H. - Renal Excretion of Prostanoids and Cyclic Amp in Chronic Partial Ureteral Obstruction of the Rabbit. **J Urol**, **141** (2): 395-7, 1989.
- KERR, W.S.Jr. - Effects of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function. **Am J Physiol**, **184**: 521-526, 1956.
- KIMURA, H.&MUJAIS, S. K. - Cortical Collecting Duct Na-K Pump in Obstructive Nephropathy. **Am J Physiol**, **258** (5 Pt 2): F1320-7, 1990.
- KIRCHNER, K. A. - Lithium as a Marker for Proximal Tubular Delivery During Low Salt Intake and Diuretic Infusion. **Am J Physiol**, **253** (1 Pt 2): F188-96, 1987.
- KIRSCHENBAUM, M. A.&SERROS, E. R. - Effect of Prostaglandin Inhibition on Glomerular Filtration Rate in Normal and Uremic Rabbits. **Prostaglandins**, **22** (2): 245-54, 1981.
- KLAHR, S. - Can L-Arginine Manipulation Reduce Renal Disease? **Semin Nephrol**, **19** (3): 304-9, 1999a.

KLAHR, S. - Mechanisms of Progression of Chronic Renal Damage. **J Nephrol**, **12 Suppl 2** S53-62, 1999b.

KLAHR, S. - New Insights into the Consequences and Mechanisms of Renal Impairment in Obstructive Nephropathy. **Am J Kidney Dis**, **18 (6)**: 689-99, 1991a.

KLAHR, S. - Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **54 (1)**: 286-300, 1998.

KLAHR, S. - Pathophysiology of Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **23 (2)**: 414-26, 1983.

KLAHR, S. - Pathophysiology of Obstructive Nephropathy: A 1991 Update. **Semin Nephrol**, **11 (2)**: 156-68, 1991b.

KLAHR, S. - Urinary Tract Obstruction. **Semin Nephrol**, **21 (2)**: 133-45, 2001.

KLAHR, S.;BUERKERT, J.;PURKERSON, M. L. - The Kidney in Obstructive Uropathy. **Contrib Nephrol**, **7** 220-49, 1977.

KLAHR, S.;HARRIS, K.;PURKERSON, M. L. - Effects of Obstruction on Renal Functions. **Pediatr Nephrol**, **2 (1)**: 34-42, 1988.

KLAHR, S.;ISHIDOYA, S.;MORRISSEY, J. - Role of Angiotensin II in the Tubulointerstitial Fibrosis of Obstructive Nephropathy. **Am J Kidney Dis**, **26 (1)**: 141-6, 1995.

KLAHR, S.;MORRISON, A.;BUERKERT, J. - Effects of Urinary Tract Obstruction on Renal Function. **Contrib Nephrol**, **23** 34-46, 1980.

- KLAHR, S.&MORRISSEY, J. - Angiotensin II and Gene Expression in the Kidney. **Am J Kidney Dis**, **31** (1): 171-6, 1998.
- KLAHR, S.&PURKERSON, M. L. - Effects of Dietary Protein on Renal Function and on the Progression of Renal Disease. **Am J Clin Nutr**, **47** (1): 146-52, 1988.
- KOOMANS, H. A.;BOER, W. H.;DORHOUT MEES, E. J. - Evaluation of Lithium Clearance as a Marker of Proximal Tubule Sodium Handling. **Kidney Int**, **36** (1): 2-12, 1989.
- LASKI, M. E.&KURTZMAN, N. A. - Site of the Acidification Defect in the Perfused Postobstructed Collecting Tubule. **Miner Electrolyte Metab**, **15** (4): 195-200, 1989.
- LEAR, S.;SILVA, P.;KELLEY, V. E.;EPSTEIN, F. H. - Prostaglandin E2 Inhibits Oxygen Consumption in Rabbit Medullary Thick Ascending Limb. **Am J Physiol**, **258** (5 Pt 2): F1372-8, 1990.
- LORENTZ, W. B., JR.;LASSITER, W. E.;GOTTSCHALK, C. W. - Renal Tubular Permeability During Increased Intrarenal Pressure. **J Clin Invest**, **51** (3): 484-92, 1972.
- LUBOWITZ, H.;PURKERSON, M. L.;SUGITA, M.;BRICKER, N. S. - Gfr Per Nephron and Per Kidney in Chronically Diseased (Pyelonephritic) Kidney of the Rat. **Am J Physiol**, **217** (3): 853-7, 1969.
- MALETZ, R.;BERMAN, D.;PEELLE, K.;BERNARD, D. - Reflex Anuria and Uremia from Unilateral Ureteral Obstruction. **Am J Kidney Dis**, **22** (6): 870-3, 1993.

- MALT, R. A. - Compensatory Growth of the Kidney. **N Engl J Med**, **280 (26)**: 1446-59, 1969.
- MARSHALL, S.M.; FLYVBJERG, A.; FROKIOER, J.; ORSKOV, H. - Insulin-like growth 1 and renal growth following ureteral obstruction in the rat. **Nephron**, **58(2)**:219-224, 1991
- MCDUGAL, W. S. & PERSKY, L. - Renal Functional Abnormalities in Post-Unilateral Ureteral Obstruction in Man: A Comparison of These Defects to Post-Obstructive Diuresis. **J Urol**, **113 (5)**: 601-4, 1975.
- MIDDLETON, G. W.; BEAMON, C. R.; PANKO, W. B.; GILLENWATER, J. Y. - Effects of Ureteral Obstruction on the Renal Metabolism of Alpha-Ketoglutarate and Other Substrates in Vivo. **Invest Urol**, **14 (4)**: 255-62, 1977.
- MIYAJIMA, A.; CHEN, J.; POPPAS, D. P.; VAUGHAN, E. D.; FELSEN, D. - Role of Nitric Oxide in Renal Tubular Apoptosis of Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **59 (4)**: 1290-303., 2001.
- MODI, K. S.; MORRISSEY, J.; SHAH, S. V.; SCHREINER, G. F.; KLAHR, S. - Effects of Probenecid on Renal Function in Rats with Bilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **38 (5)**: 843-50, 1990.
- MOHAUPT, M. G.; ELZIE, J. L.; AHN, K. Y.; CLAPP, W. L.; WILCOX, C. S.; KONE, B. C. - Differential Expression and Induction of Mrnas Encoding Two Inducible Nitric Oxide Synthases in Rat Kidney. **Kidney Int**, **46 (3)**: 653-65, 1994.
- MOLLER, J. C. - Dimensional Changes of Proximal Tubules and Cortical Capillaries in Chronic Obstructive Renal Disease. A Light Microscopic Morphometric Analysis. **Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol**, **410 (2)**: 153-8, 1986.

- MOLLER, J. C.;JORGENSEN, T. M.;MORTENSEN, J. - Proximal Tubular Atrophy: Qualitative and Quantitative Structural Changes in Chronic Obstructive Nephropathy in the Pig. **Cell Tissue Res**, **244** (3): 479-91, 1986.
- MONCADA, S.;PALMER, R. M.;HIGGS, E. A. - Nitric Oxide: Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. **Pharmacol Rev**, **43** (2): 109-42, 1991.
- MOODY, T. E.;VAUGHAN, E. D., JR.;GILLENWATER, J. Y. - Comparison of the Renal Hemodynamic Response to Unilateral and Bilateral Ureteral Occlusion. **Invest Urol**, **14** (6): 455-9, 1977.
- MOODY, T. E.;VAUGHN, E. D., JR.;GILLENWATER, J. Y. - Relationship between Renal Blood Flow and Ureteral Pressure During 18 Hours of Total Unilateral Urethral Occlusion. Implications for Changing Sites of Increased Renal Resistance. **Invest Urol**, **13** (3): 246-51, 1975.
- MORIDAIIRA, K.;YANAGISAWA, H.;NODERA, M.;TAMURA, J.;TSUCHIYA, J.;NARUSE, T.;WADA, O. - Enhanced Expression of Vsmnos Mrna in Glomeruli from Rats with Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **57** (4): 1502-11., 2000.
- MORRISON, A. R.&BENABE, J. E. - Prostaglandins in Vascular Tone in Experimental Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **19** (6): 786-90, 1981.
- MORRISSEY, J. J.&KLAHR, S. - Effect of At2 Receptor Blockade on the Pathogenesis of Renal Fibrosis. **Am J Physiol**, **276** (1 Pt 2): F39-45., 1999.

- MORSING, P.;STENBERG, A.;MULLER-SUUR, C.;PERSSON, A. E. -
Tubuloglomerular Feedback in Animals with Unilateral, Partial Ureteral Occlusion.
Kidney Int, 32 (2): 212-8, 1987.
- MOTOJIMA, M.;NISHIJIMA, F.;IKOMA, M.;KAWAMURA, T.;YOSHIOKA, T.;FOGO,
A. B.;SAKAI, T.;ICHIKAWA, I. - Role for "Uremic Toxin" in the Progressive Loss
of Intact Nephrons in Chronic Renal Failure. **Kidney Int**, 40 (3): 461-9, 1991.
- MULLIN, E. M.;BONAR, R. A.;PAULSON, D. F. - Effect of Transient Hydronephrosis on
Subsequent Compensatory Renal Growth. **Invest Urol**, 13 (2): 121-4, 1975.
- MUTO, S.;MIYATA, Y.;ASANO, Y. - Electrical Properties of the Rabbit Cortical
Collecting Duct from Obstructed and Contralateral Kidneys after Unilateral Ureteral
Obstruction. **J Clin Invest**, 92 (2): 571-81, 1993.
- NAGLE, R. B.&BULGER, R. E. - Unilateral Obstructive Nephropathy in the Rabbit. Ii.
Late Morphologic Changes. **Lab Invest**, 38 (3): 270-8, 1978.
- NAGLE, R. B.;BULGER, R. E.;CUTLER, R. E.;JERVIS, H. R.;BENDITT, E. P. -
Unilateral Obstructive Nephropathy in the Rabbit. I. Early Morphologic, Physiologic,
and Histochemical Changes. **Lab Invest**, 28 (4): 456-67, 1973.
- NAGLE, R. B.;JOHNSON, M. E.;JERVIS, H. R. - Proliferation of Renal Interstitial Cells
Following Injury Induced by Ureteral Obstruction. **Lab Invest**, 35 (1): 18-22, 1976.
- NAVAR, L. G. - Minimal Preglomerular Resistance and Calculation of Normal Glomerular
Pressure. **Am J Physiol**, 219 (6): 1658-64, 1970.
- NAVAR, L. G.&BAER, P. G. - Renal Autoregulatory and Glomerular Filtration Responses
to Graded Ureteral Obstruction. **Nephron**, 7 (4): 301-16, 1970.

NETTO JÚNIOR, N.R. – Hiperplasia Benígua Prostática. In: _____ - **Urologia Prática**. São Paulo, Atheneu, 1999. p.81-96

NISHIKAWA, K.;MORRISON, A.;NEEDLEMAN, P. - Exaggerated Prostaglandin Biosynthesis and Its Influence on Renal Resistance in the Isolated Hydronephrotic Rabbit Kidney. **J Clin Invest**, **59 (6)**: 1143-50, 1977.

PALMER, L. G. - Potassium Secretion and the Regulation of Distal Nephron K Channels. **Am J Physiol**, **277 (6 Pt 2)**: F821-5, 1999.

PETERS, C. A. - Obstruction of the Fetal Urinary Tract. **J Am Soc Nephrol**, **8 (4)**: 653-63, 1997.

PETERSON, L. J.;YARGER, W. E.;SCHOCKEN, D. D.;GLENN, J. F. - Post-Obstructive Diuresis: A Varied Syndrome. **J Urol**, **113 (2)**: 190-4, 1975.

PFALLER, W.;SEPPI, T.;OHNO, A.;GIEBISCH, G.;BECK, F. X. - Quantitative Morphology of Renal Cortical Structures During Compensatory Hypertrophy. **Exp Nephrol**, **6 (4)**: 308-19, 1998.

PIMENTEL, J. L., JR.;MARTINEZ-MALDONADO, M.;WILCOX, J. N.;WANG, S.;LUO, C. - Regulation of Renin-Angiotensin System in Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **44 (2)**: 390-400, 1993.

PIMENTEL, J. L., JR.;MONTERO, A.;WANG, S.;YOSIPIV, I.;EL-DAHR, S.;MARTINEZ-MALDONADO, M. - Sequential Changes in Renal Expression of Renin-Angiotensin System Genes in Acute Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **48 (4)**: 1247-53, 1995a.

- PIMENTEL, J. L., JR.;SUNDELL, C. L.;WANG, S.;KOPP, J. B.;MONTERO, A.;MARTINEZ-MALDONADO, M. - Role of Angiotensin Ii in the Expression and Regulation of Transforming Growth Factor-Beta in Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **48 (4)**: 1233-46, 1995b.
- PIMENTEL, J. L., JR.;WANG, S.;MARTINEZ-MALDONADO, M. - Regulation of the Renal Angiotensin Ii Receptor Gene in Acute Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **45 (6)**: 1614-21, 1994.
- PROVOOST, A. P.&MOLENAAR, J. C. - Renal Function During and after a Temporary Complete Unilateral Ureter Obstruction in Rats. **Invest Urol**, **18 (4)**: 242-6, 1981.
- PURCELL, H.;BASTANI, B.;HARRIS, K. P.;HEMKEN, P.;KLAHR, S.;GLUCK, S. - Cellular Distribution of H(+)-Atpase Following Acute Unilateral Ureteral Obstruction in Rats. **Am J Physiol**, **261 (3 Pt 2)**: F365-76, 1991.
- PURKERSON, M. L.;BLAINE, E. H.;STOKES, T. J.;KLAHR, S. - Role of Atrial Peptide in the Natriuresis and Diuresis That Follows Relief of Obstruction in Rat. **Am J Physiol**, **256 (4 Pt 2)**: F583-9, 1989.
- PURKERSON, M. L.&KLAHR, S. - Prior Inhibition of Vasoconstrictors Normalizes Gfr in Postobstructed Kidneys. **Kidney Int**, **35 (6)**: 1305-14, 1989.
- PUERKERSON, M. L.; SLATOPOLSKY, E.; KLAHR, S. – Urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate, after release of unilateral ureteral obstruction in the rat. **Miner. Eletrolyte Metab.** **6**: 182-189, 1991
- RAIJ, L.&BAYLIS, C. - Glomerular Actions of Nitric Oxide. **Kidney Int**, **48 (1)**: 20-32, 1995.

- RAVIV, G.;LEIBOVITCH, I.;SHENFELD, O.;MOR, Y.;JONAS, P.;GOLDWASSER, B. - Ureteropelvic Junction Obstruction: Relation of Etiology and Age at Surgical Repair to Clinical Outcome. **Urol Int**, **52 (3)**: 135-9, 1994.
- REYES, A. A.&KLAHR, S. - Renal Function after Release of Ureteral Obstruction: Role of Endothelin and the Renal Artery Endothelium. **Kidney Int**, **42 (3)**: 632-8, 1992.
- REYES, A. A.;MARTIN, D.;SETTLE, S.;KLAHR, S. - Edrf Role in Renal Function and Blood Pressure of Normal Rats and Rats with Obstructive Uropathy. **Kidney Int**, **41 (2)**: 403-13, 1992.
- REYES, A. A.;ROBERTSON, G.;KLAHR, S. - Role of Vasopressin in Rats with Bilateral Ureteral Obstruction. **Proc Soc Exp Biol Med**, **197 (1)**: 49-55, 1991.
- ROBERTS, A.B.; McCUNE, B. K.; SPORN, M. B. - TGF- β : regulation of extracellular matrix. **Kidney Int**, **41**: 557-559, 1992.
- ROBERTS, J. A. - Reflux Nephropathy Follows Obstruction or Infection. **Semin Urol**, **4 (2)**: 70-3, 1986.
- ROOS, J. C.;KOOMANS, H. A.;DORHOUT MEES, E. J.;DELAWI, I. M. - Renal Sodium Handling in Normal Humans Subjected to Low, Normal, and Extremely High Sodium Supplies. **Am J Physiol**, **249 (6 Pt 2)**: F941-7, 1985.
- ROVIN, B. H.;HARRIS, K. P.;MORRISON, A.;KLAHR, S.;SCHREINER, G. F. - Renal Cortical Release of a Specific Macrophage Chemoattractant in Response to Ureteral Obstruction. **Lab Invest**, **63 (2)**: 213-20, 1990.
- SABATINI, S.&KURTZMAN, N. A. - Enzyme Activity in Obstructive Uropathy: Basis for Salt Wastage and the Acidification Defect. **Kidney Int**, **37 (1)**: 79-84, 1990.

- SCHLUETER, W.;KEILANI, T.;HIZON, M.;KAPLAN, B.;BATLLE, D. C. - On the Mechanism of Impaired Distal Acidification in Hyperkalemic Renal Tubular Acidosis: Evaluation with Amiloride and Bumetanide. **J Am Soc Nephrol**, **3 (4)**: 953-64, 1992.
- SCHNERMANN, J.;TRAYNOR, T.;POHL, H.;THOMAS, D. W.;COFFMAN, T. M.;BRIGGS, J. P. - Vasoconstrictor Responses in Thromboxane Receptor Knockout Mice: Tubuloglomerular Feedback and Ureteral Obstruction. **Acta Physiol Scand**, **168 (1)**: 201-7., 2000.
- SCHREINER, G. F.;HARRIS, K. P.;PURKERSON, M. L.;KLAHR, S. - Immunological Aspects of Acute Ureteral Obstruction: Immune Cell Infiltrate in the Kidney. **Kidney Int**, **34 (4)**: 487-93, 1988.
- SELKURT, E. E.;DEETJEN, P.;BRECHTELSBAUER, H. - Tubular Pressure Gradients and Filtration Dynamics During Urinary Stop Flow in the Rat. **Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere**, **286 (1)**: 19-35, 1965.
- SHARMA, A. K.;MAUER, S. M.;KIM, Y.;MICHAEL, A. F. - Interstitial Fibrosis in Obstructive Nephropathy. **Kidney Int**, **44 (4)**: 774-88, 1993.
- SHIMAMURA, T.;KISSANE, J. M.;GYORKEY, F. - Experimental Hydronephrosis. Nephron Dissection and Electron Microscopy of the Kidney Following Obstruction of the Ureter and in Recovery from Obstruction. **Lab Invest**, **15 (3)**: 629-40, 1966.
- SHIRLEY, D. G.&WALTER, S. J. - Acute and Chronic Changes in Renal Function Following Unilateral Nephrectomy. **Kidney Int**, **40 (1)**: 62-8, 1991.

- SHIRLEY, D. G.;WALTER, S. J.;SAMPSON, B. - A Micropuncture Study of Renal Lithium Reabsorption: Effects of Amiloride and Furosemide. **Am J Physiol**, **263** (6 Pt 2): F1128-33, 1992.
- SHIRLEY, D. G.;WALTER, S. J.;THOMSEN, K. - A Comparison of Micropuncture and Lithium Clearance Methods in the Assessment of Renal Tubular Function in Rats with Diabetes Insipidus. **Pflugers Arch**, **399** (4): 266-70, 1983.
- SIEGEL, N. J.;FELDMAN, R. A.;LYTTON, B.;HAYSLETT, J. P.;KASHGARIAN, M. - Renal Cortical Blood Flow Distribution in Obstructive Nephropathy in Rats. **Circ Res**, **40** (4): 379-84, 1977.
- SMITH, W. L.;BELL, T. G.;NEEDLEMAN, P. - Increased Renal Tubular Synthesis of Prostaglandins in the Rabbit Kidney in Response to Ureteral Obstruction. **Prostaglandins**, **18** (2): 269-77, 1979.
- SOLEZ, K.;PONCHAK, S.;BUONO, R. A.;VERNON, N.;FINER, P. M.;MILLER, M.;HEPTINSTALL, R. H. - Inner Medullary Plasma Flow in the Kidney with Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **231** (5 Pt. 1): 1315-21, 1976.
- SONNENBERG, H.&WILSON, D. R. - The Role of the Medullary Collecting Ducts in Postobstructive Diuresis. **J Clin Invest**, **57** (6): 1564-74, 1976.
- SPAETHE, S. M.;FREED, M. S.;DE SCHRYVER-KECSKEMETI, K.;LEFKOWITH, J. B.;NEEDLEMAN, P. - Essential Fatty Acid Deficiency Reduces the Inflammatory Cell Invasion in Rabbit Hydronephrosis Resulting in Suppression of the Exaggerated Eicosanoid Production. **J Pharmacol Exp Ther**, **245** (3): 1088-94, 1988.
- STEINHARDT, G. F.;RAMON, G.;SALINAS-MADRIGAL, L. - Glomerulosclerosis in Obstructive Uropathy. **J Urol**, **140** (5 Pt 2): 1316-8, 1988.

- STOKES, J. B. - Effect of Prostaglandin E2 on Chloride Transport across the Rabbit Thick Ascending Limb of Henle. Selective Inhibitions of the Medullary Portion. **J Clin Invest**, **64** (2): 495-502, 1979.
- STORCH, S.;SAGGI, S.;MEGYESI, J.;PRICE, P. M.;SAFIRSTEIN, R. - Ureteral Obstruction Decreases Renal Prepro-Epidermal Growth Factor and Tamm-Horsfall Expression. **Kidney Int**, **42** (1): 89-94, 1992.
- SUKI, W. N.;GUTHRIE, A. G.;MARTINEZ-MALDONADO, M.;EKNOYAN, G. - Effects of Ureteral Pressure Elevation on Renal Hemodynamics and Urine Concentration. **Am J Physiol**, **220** (1): 38-43, 1971.
- TABEL, K.;LEVENSON, D. J.;BRENNER, B. M. - Early Enhancement of Fluid Transport in Rabbit Proximal Straight Tubules after Loss of Contralateral Renal Excretory Function. **J Clin Invest**, **72** (3): 871-81, 1983.
- TANIGUCHI, J.;SHIRLEY, D. G.;WALTER, S. J.;IMAI, M. - Simulation of Lithium Transport Along the Thin Segments of Henle's Loop. **Kidney Int**, **44** (2): 337-43, 1993.
- TANNER, G. A. - Effects of Kidney Tubule Obstruction on Glomerular Function in Rats. **Am J Physiol**, **237** (5): F379-85, 1979.
- TANNER, G. A. - Tubuloglomerular Feedback after Nephron or Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **248** (5 Pt 2): F688-97, 1985.
- THIRAKOMEN, K.;KOZLOV, N.;ARRUDA, J. A.;KURTZMAN, N. A. - Renal Hydrogen Ion Secretion after Release of Unilateral Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **231** (4): 1233-9, 1976.

THOMSEN, K. - Lithium Clearance as a Measure of Sodium and Water Delivery from the Proximal Tubules. **Kidney Int Suppl**, **28** S10-6, 1990.

THOMSEN, K. - The Renal Handling of Lithium: Relation between Lithium Clearance, Sodium Clearance and Urine Flow in Rats with Diabetes Insipidus. **Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)**, **40** (4): 491-6, 1977.

THOMSEN, K.;HOLSTEIN-RATHLOU, N. H.;LEYSSAC, P. P. - Comparison of Three Measures of Proximal Tubular Reabsorption: Lithium Clearance, Occlusion Time, and Micropuncture. **Am J Physiol**, **241** (4): F348-55, 1981.

THOMSEN, K.&OLESEN, O. V. - Renal Lithium Clearance as a Measure of the Delivery of Water and Sodium from the Proximal Tubule in Humans. **Am J Med Sci**, **288** (4): 158-61, 1984.

THOMSEN, K.&SHIRLEY, D. G. - The Validity of Lithium Clearance as an Index of Sodium and Water Delivery from the Proximal Tubules. **Nephron**, **77** (2): 125-38, 1997.

TOBACK, F. G. - Phosphatidylcholine Metabolism During Renal Growth and Regeneration. **Am J Physiol**, **246** (3 Pt 2): F249-59, 1984.

TOBACK, F. G.; SMITH, P.D.; LOWENSTEIN, L.M. -Phospholipid metabolism in the initial renal compensatory growth after reduction of renal mass. **J. Clin. Invest**, **54**: 91-97, 1974.

TOBACK, F. G. & LOWENSTEIN, L.M. -Thymidine metabolism during normal and compensatory renal growth and Regeneration. **Growth**, **38**: 35-44, 1974.

- UNWIN, R. J.;WALTER, S. J.;SHIRLEY, D. G. - Lithium Reabsorption in Perfused Loops of Henle: Effects of Perfusion Rate and Bumetanide. **Am J Physiol**, **266 (5 Pt 2)**: F806-12, 1994.
- VALENTIN, J. P.;SECHI, L. A.;GRIFFIN, C. A.;HUMPHREYS, M. H.;SCHAMBELAN, M. - The Renin-Angiotensin System and Compensatory Renal Hypertrophy in the Rat. **Am J Hypertens**, **10 (4 Pt 1)**: 397-402, 1997.
- VALLES, P.;MERLO, V.;BERON, W.;MANUCHA, W. - Recovery of Distal Nephron Enzyme Activity after Release of Unilateral Ureteral Obstruction. **J Urol**, **161 (2)**: 641-8., 1999.
- VALLES, P. G.&MANUCHA, W. A. - H⁺-Atpase Activity on Unilateral Ureteral Obstruction: Interaction of Endogenous Nitric Oxide and Angiotensin Ii. **Kidney Int**, **58 (4)**: 1641-51., 2000.
- VAUGHAN, E. D., JR.&GILLENWATER, J. Y. - Diagnosis, Characterization and Management of Post-Obstructive Diuresis. **J Urol**, **109 (2)**: 286-92, 1973.
- VAUGHAN, E. D., JR.&GILLENWATER, J. Y. - Recovery Following Complete Chronic Unilateral Ureteral Occlusion: Functional, Radiographic and Pathologic Alterations. **J Urol**, **106 (1)**: 27-35, 1971.
- VAUGHAN, E. D., JR.;SWEET, R. C.;GILLENWATER, J. Y. - Peripheral Renin and Blood Pressure Changes Following Complete Unilateral Ureteral Occlusion. **J Urol**, **104 (1)**: 89-92, 1970.
- VAUGHAN, E. D., JR.;SWEET, R. E.;GILLENWATER, J. Y. - Unilateral Ureteral Occlusion: Pattern of Nephron Repair and Compensatory Response. **J Urol**, **109 (6)**: 979-82, 1973.

- VIKSE, A.;SEJERSTED, O. M.;KIIL, F. - Autoregulatory Vasodilation Enhances Renal Prostaglandin E2 and Associated Renin Release During Arachidonic Acid Infusion in Dogs. **J Pharmacol Exp Ther**, **234** (1): 261-6, 1985.
- WALLS, J.;BUERKERT, J. E.;PURKERSON, M. L.;KLAHR, S. - Nature of the Acidifying Defect after the Relief of Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **7** (5): 304-16, 1975.
- WEI, Y. F.;HOLMBERG, S. W.;LEAHY, K. M.;OLINS, P. O.;DEVINE, C. S.;NEEDLEMAN, P. - Heparin Interferes with the Biological Effectiveness of Atriopeptin. **Hypertension**, **9** (6): 607-10, 1987.
- WILKE, W. L.&PERSSON, A. E. - Effects of Ipsilateral Denervation and Contralateral Ureteral Obstruction on Tubuloglomerular Feedback. **Ren Physiol Biochem**, **18** (2): 103-7, 1995.
- WILSON, D. R. - Micropuncture Study of Chronic Obstructive Nephropathy before and after Release of Obstruction. **Kidney Int**, **2** (3): 119-30, 1972.
- WILSON, D. R.;KNOX, W. H.;SAX, J. A.;SEN, A. K. - Post-Obstructive Nephropathy in the Rat: Relationship between Na-K-ATPase Activity and Renal Function. **Nephron**, **22** (1-3): 55-62, 1978.
- WRIGHT, F. S. - Intrarenal Regulation of Glomerular Filtration Rate. **N Engl J Med**, **291** (3): 135-41, 1974.
- XIE, Q. W.;CHO, H. J.;CALAYCAY, J.;MUMFORD, R. A.;SWIDEREK, K. M.;LEE, T. D.;DING, A.;TROSO, T.;NATHAN, C. - Cloning and Characterization of Inducible Nitric Oxide Synthase from Mouse Macrophages. **Science**, **256** (5054): 225-8, 1992.

- YANAGISAWA, H.;JIN, Z.;KURIHARA, N.;KLAHR, S.;MORRISSEY, J.;WADA, O. - Increases in Glomerular Eicosanoid Production in Rats with Bilateral Ureteral Obstruction Are Mediated by Enhanced Enzyme Activities of Both the Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Pathways. **Proc Soc Exp Biol Med**, **203** (3): 291-6, 1993.
- YANAGISAWA, H.;MORRISSEY, J.;KLAHR, S. - Mechanism of Enhanced Eicosanoid Production by Isolated Glomeruli from Rats with Bilateral Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **261** (2 Pt 2): F248-55, 1991a.
- YANAGISAWA, H.;MORRISSEY, J.;MORRISON, A. R.;KLAHR, S. - Eicosanoid Production by Isolated Glomeruli of Rats with Unilateral Ureteral Obstruction. **Kidney Int**, **37** (6): 1528-35, 1990a.
- YANAGISAWA, H.;MORRISSEY, J.;MORRISON, A. R.;PURKERSON, M. L.;KLAHR, S. - Role of Ang II in Eicosanoid Production by Isolated Glomeruli from Rats with Bilateral Ureteral Obstruction. **Am J Physiol**, **258** (1 Pt 2): F85-93, 1990b.
- YANAGISAWA, H.;MORRISSEY, J. J.;KLAHR, S. - Effects of Ureteral Obstruction on Eicosanoid Production by Isolated Glomeruli. **Contrib Nephrol**, **95** 82-9, 1991b.
- YANAGISAWA, H.;MORRISSEY, J.; YAATES, J.; HAYES, C. KLAHR, S. - Protein increases glomerular eicosanoides production and activity of related Enzymes. **Kidney Int**, **41**: 1000 -1009, 1992.
- YARGER, W. E.;AYNEDJIAN, H. S.;BANK, N. - A Micropuncture Study of Postobstructive Diuresis in the Rat. **J Clin Invest**, **51** (3): 625-37, 1972.

YARGER, W. E.;SCHOCKEN, D. D.;HARRIS, R. H. - Obstructive Nephropathy in the Rat: Possible Roles for the Renin-Angiotensin System, Prostaglandins, and Thromboxanes in Postobstructive Renal Function. **J Clin Invest**, 65 (2): 400-12, 1980.

YOKOYAMA, M.;SEKI, N.;ODA, T.;TAKEUCHI, M.;TANADA, S. - Recovery Period from Ureteral Obstructions of Different Duration and Severity in the Rat Kidney. **Int J Urol**, 1 (3): 212-5, 1994.

ZWERGEL, U.;ZWERGEL, T.;ZIEGLER, M. - Effects of Prostaglandins and Prostaglandin Synthetase Inhibitors on Acutely Obstructed Kidneys in the Dog. **Urol Int**, 47 (2): 64-9, 1991.

9. APÊNDICE

PLANILHAS DE DADOS DA SÉRIE I

PLANILHA 1 - GRUPO IA
(SHAM - UNx)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	Rato 11	MÉDIA	DP	EPM
PESO	220,00	257,00	224,00	273,00	220,00	214,00	226,00	261,00	226,00	242,00	244,00	237,00	19,66	6,21611
V Uri	14,70	11,90	15,50	13,50	12,70	14,20	12,50	14,90	10,50	11,80	13,20	13,22	1,52	0,48163
PRD	272,27	254,09	295,54	212,82	249,09	257,48	262,83	275,86	269,03	264,88	303,28	265,20	23,96	7,57683
PSRD	76,36	71,21	83,93	62,27	72,73	72,43	77,43	71,65	73,89	73,14	81,97	74,27	5,78	1,82857
Cr sangue	0,78	0,68	0,80	0,71	0,57	0,64	0,73	0,57	0,57	0,64	0,64	0,67	0,08	0,02586
Na sangue	149,00	151,00	149,00	153,00	146,00	149,00	152,00	153,00	148,00	149,00	151,00	150,00	2,19	0,69282
K sangue	4,50	4,90	4,30	5,20	3,60	3,70	4,40	3,90	3,80	4,00	4,80	4,28	0,53	0,16782
Li Sangue	0,20	0,20	0,30	0,20	0,15	0,20	0,20	0,20	0,20	0,15	0,20	0,20	0,04	0,01225
Cr urina	6,00	6,20	4,90	6,20	5,50	5,09	5,69	5,46	5,23	6,66	5,97	5,72	0,54	0,17063
Na urina	2,00	0,65	1,40	0,80	1,10	1,20	1,15	1,20	1,40	1,00	1,80	1,25	0,40	0,12539
K urina	2,00	1,75	2,00	2,00	2,00	1,50	1,60	1,75	2,40	1,90	1,90	1,89	0,24	0,07643
Li urina	0,35	0,39	0,36	0,33	0,34	0,28	0,33	0,36	0,32	0,33	0,35	0,34	0,03	0,00883
V min	55,68	38,59	57,66	41,21	48,11	55,30	46,09	47,57	38,72	40,63	44,40	46,72	6,93	2,18989
CCr	215,07	174,38	176,67	180,50	232,16	220,44	179,48	227,95	177,71	211,70	206,96	200,27	22,68	7,17196
Cli	48,72	37,62	34,60	34,00	54,52	38,71	38,03	42,82	30,98	44,70	38,85	40,32	6,89	2,17903
FELi	22,65	21,54	19,58	18,83	23,48	17,56	21,19	18,78	17,43	21,11	18,77	20,08	2,03	0,64172
FEK	5,75	3,94	7,59	4,39	5,76	5,08	4,67	4,68	6,88	4,56	4,25	5,23	1,15	0,36416
CFNa	64,09	52,76	52,65	55,23	67,79	65,69	54,56	69,75	52,60	63,09	62,50	60,06	6,59	2,08363
ADNa	14,52	11,36	10,31	10,40	15,92	11,53	11,56	13,10	9,17	13,32	11,73	12,08	1,97	0,62381
FENa	0,17	0,05	0,15	0,06	0,08	0,10	0,10	0,08	0,10	0,06	0,13	0,10	0,04	0,01215
RPFr Na	77,35	78,46	80,42	81,17	76,52	82,44	78,81	81,22	82,57	78,89	81,23	79,92	2,03	0,64172
RPFr Li	77,35	78,46	80,42	81,17	76,52	82,44	78,81	81,22	82,57	78,89	81,23	79,92	2,03	0,64172
RDFr Na	22,48	21,49	19,43	18,78	23,41	17,46	21,09	18,70	17,33	21,05	18,64	19,99	2,03	0,64203
RDFrNa I	99,23	99,78	99,22	99,68	99,67	99,42	99,54	99,56	99,41	99,69	99,32	99,50	0,19	0,06158

PLANILHA 2 - GRUPO IIA
(UNx - 12 h)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	MEDIA	DP	EPM
PESO	230,00	205,00	202,00	201,00	197,00	208,00	208,00	203,00	202,00	206,22	9,56	3,38091
V Uri	13,20	9,20	11,50	12,50	9,60	10,00	10,80	9,60	11,40	10,87	1,39	0,49276
PRD	306,52	338,05	331,19	337,81	322,84	345,19	325,96	436,45	366,83	345,65	37,85	13,38196
PSRD	82,61	89,27	84,65	89,55	81,73	90,87	81,73	97,54	92,57	87,84	5,51	1,947778
Cr sangue	0,72	0,52	0,60	0,56	0,42	0,52	0,56	0,70	0,62	0,58	0,09	0,032977
Na sangue	146,00	145,00	145,00	145,00	145,00	146,00	146,00	143,00	143,00	144,89	1,17	0,412479
K sangue	4,80	4,50	4,30	4,90	4,30	4,50	4,70	5,30	4,70	4,67	0,32	0,111803
Li Sangue	0,20	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,20	0,25	0,15	0,17	0,04	0,012843
Cr urina	6,37	2,90	4,07	4,97	2,98	4,66	4,85	7,73	6,52	5,01	1,63	0,57465
Na urina	3,50	1,30	1,90	2,00	3,10	3,90	1,80	3,00	4,80	2,81	1,15	0,405603
K urina	4,00	2,30	2,50	2,60	1,80	2,30	1,80	4,00	3,40	2,74	0,85	0,302134
Li urina	0,84	0,31	0,33	0,29	0,24	0,43	0,45	0,82	0,40	0,46	0,22	0,078581
V min	47,83	37,40	47,44	51,82	40,61	40,06	43,27	39,41	47,03	43,87	4,86	1,717878
CCr	423,13	208,57	321,82	459,94	288,13	359,04	374,74	435,19	494,57	373,90	90,67	32,05672
Cli	200,87	77,29	104,37	100,19	64,97	114,85	97,36	129,26	125,41	112,73	39,06	13,81098
FELi	47,47	37,06	32,43	21,78	22,55	31,99	25,98	29,70	25,38	30,48	8,09	2,859967
FEK	9,42	9,16	8,57	5,98	5,90	5,70	4,42	6,83	6,88	6,98	1,72	0,607567
CFNa	61,78	30,24	46,66	66,69	41,78	52,42	54,71	62,23	70,72	54,14	12,94	4,574778
ADNa	29,33	11,21	15,13	14,53	9,42	16,77	14,21	18,48	17,93	16,33	5,70	2,013675
FENa	0,27	0,16	0,19	0,16	0,30	0,30	0,14	0,19	0,32	0,23	0,07	0,025132
RPFR Na	52,53	62,94	67,57	78,22	77,45	68,01	74,02	70,30	74,64	69,52	8,09	2,860526
RPFR Li	52,53	62,94	67,57	78,22	77,45	68,01	74,02	70,30	74,64	69,52	8,09	2,860526
RDfr Na	47,20	36,90	32,24	21,63	22,25	31,69	25,84	29,51	25,04	30,26	8,09	2,858656
RDfrNa I	99,42	99,56	99,40	99,28	99,66	99,06	99,45	99,36	98,74	99,22	0,32	0,113137

PLANILHA 3 - GRUPO IIB
(UNx - 24 h)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	Rato 11	MÉDIA	DP	EPM
PESO	246,00	238,00	228,00	217,00	222,00	215,00	230,00	240,00	225,00	208,00	212,00	225,55	12,23	3,86876
V Uri	12,00	11,00	11,00	11,00	11,00	10,00	11,00	12,00	11,00	10,00	10,00	10,91	0,70	0,22156
PRD	332,11	293,28	343,42	333,18	362,16	385,12	360,00	336,25	376,00	372,12	369,81	351,22	26,60	8,41133
PSRD	84,96	73,11	82,89	88,94	83,33	90,70	82,61	77,08	89,78	86,54	84,43	84,03	5,29	1,67433
Cr sangue	0,96	0,98	0,90	0,90	0,80	0,96	0,85	0,80	0,90	0,80	0,80	0,88	0,07	0,02245
Na sangue	147,00	149,00	147,00	148,00	146,00	147,00	147,00	145,00	149,00	146,00	145,00	146,91	1,38	0,43485
K sangue	4,90	4,70	5,80	4,80	5,50	5,40	4,70	4,90	5,40	5,10	5,50	5,15	0,38	0,1203
Li Sangue	0,20	0,25	0,20	0,20	0,20	0,20	0,15	0,15	0,20	0,20	0,20	0,20	0,03	0,00853
Cr urina	5,20	6,88	5,07	4,56	5,92	6,76	6,76	7,50	4,62	6,93	6,71	6,08	1,05	0,3311
Na urina	4,30	6,00	2,80	1,80	2,00	2,30	3,10	3,80	2,00	3,10	3,20	3,13	1,23	0,38964
K urina	2,60	2,50	2,50	2,30	2,20	2,20	2,50	2,30	2,10	2,60	2,50	2,39	0,18	0,0556
Li urina	0,40	0,51	0,33	0,30	0,34	0,34	0,33	0,47	0,30	0,42	0,34	0,37	0,07	0,02207
V min	40,65	38,52	40,20	42,24	41,29	38,76	39,86	41,67	40,74	40,06	39,31	40,30	1,17	0,37038
CCr	220,19	270,39	226,49	214,03	305,56	272,93	316,97	390,62	209,14	347,06	329,70	282,10	60,94	19,2696
Cli	81,30	78,57	66,34	63,36	70,20	65,89	87,68	130,56	61,11	84,13	66,82	77,81	19,68	6,22311
FELi	36,92	29,06	29,29	29,61	22,97	24,14	27,66	33,42	29,22	24,24	20,27	27,89	4,79	1,5162
FEK	9,79	7,57	7,65	9,45	5,40	5,78	6,57	5,01	7,57	5,88	5,05	6,88	1,67	0,52877
CFNa	32,37	40,29	33,29	31,68	44,61	40,12	46,59	56,64	31,16	50,67	47,81	41,38	8,64	2,73137
ADNa	11,95	11,71	9,75	9,38	10,25	9,69	12,89	18,93	9,11	12,28	9,69	11,42	2,82	0,89054
FENa	0,54	0,57	0,34	0,24	0,19	0,22	0,27	0,28	0,26	0,25	0,26	0,31	0,13	0,03999
RPFr Na	63,08	70,94	70,71	70,39	77,03	75,86	72,34	66,58	70,78	75,76	79,73	72,11	4,79	1,5162
RPFr Li	63,08	70,94	70,71	70,39	77,03	75,86	72,34	66,58	70,78	75,76	79,73	72,11	4,79	1,5162
RDFr Na	36,38	28,48	28,95	29,37	22,79	23,92	27,40	33,14	28,96	24,00	20,01	27,58	4,72	1,49212
RDFrNa I	98,54	98,03	98,85	99,19	99,19	99,08	99,04	99,16	99,11	98,99	98,70	98,90	0,36	0,11265

PLANILHA 4 - GRUPO IIC
(UNx - 7 dias)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	MÉDIA	DP	EPM
PESO	257,00	229,00	247,00	249,00	259,00	246,00	232,00	229,00	225,00	225,00	239,80	13,21	4,404823
V Uri	14,40	11,00	13,00	15,00	13,20	12,50	9,60	10,00	9,20	11,50	11,94	2,01	0,669107
PRD	375,10	377,73	384,62	419,68	370,66	498,78	408,62	432,75	428,89	392,44	408,93	38,87	12,95761
PSRD	92,61	93,45	87,04	100,00	93,05	110,57	92,24	98,69	98,22	92,44	95,83	6,45	2,148654
Cr sangue	0,94	0,85	0,72	0,72	0,79	0,81	0,77	0,77	0,75	0,75	0,79	0,07	0,02228
Na sangue	146,00	146,00	146,00	144,00	145,00	145,00	144,00	143,00	145,00	140,00	144,40	1,84	0,612624
K sangue	4,80	4,70	4,60	4,80	4,40	4,60	4,50	4,70	5,00	4,40	4,65	0,19	0,063343
Li Sangue	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,10	0,15	0,15	0,15	0,15	0,02	0,00527
Cr urina	4,98	5,70	4,68	4,64	4,72	6,13	6,42	5,74	6,13	5,70	5,48	0,67	0,224049
Na urina	2,60	3,10	1,50	2,20	1,80	1,50	1,70	1,30	1,70	2,10	1,95	0,56	0,18609
K urina	4,00	4,60	3,00	2,30	3,60	2,20	2,90	3,00	3,60	3,30	3,25	0,74	0,245578
Li urina	0,34	0,33	0,29	0,30	0,40	0,32	0,37	0,33	0,32	0,32	0,33	0,03	0,01075
V min	46,69	40,03	43,86	50,20	42,47	42,34	34,48	36,39	34,07	42,59	41,31	5,20	1,733601
CCr	248,17	268,00	283,56	321,60	254,64	320,67	289,02	272,69	280,13	325,85	286,43	27,93	9,309999
Cl	105,84	85,22	84,80	100,40	113,26	90,33	127,59	80,06	72,69	90,86	95,11	16,67	5,557408
FELi	42,65	31,80	29,90	31,22	44,48	28,17	44,14	29,36	25,95	27,89	33,56	7,25	2,415313
FEK	15,68	14,62	10,09	7,48	13,65	6,32	7,69	8,52	8,76	9,80	10,26	3,25	1,084419
CFNa	36,23	39,13	41,40	46,31	36,92	46,50	41,62	39,00	40,62	45,62	41,34	3,75	1,248472
ADNa	15,45	12,44	12,38	14,46	16,42	13,10	18,37	11,45	10,54	12,72	13,73	2,42	0,805345
FENa	0,34	0,32	0,16	0,24	0,21	0,14	0,14	0,12	0,14	0,20	0,20	0,08	0,025937
RPFR Na	57,35	68,20	70,10	68,78	55,52	71,83	55,86	70,64	74,05	72,11	66,44	7,25	2,415313
RPFR Li	57,35	68,20	70,10	68,78	55,52	71,83	55,86	70,64	74,05	72,11	66,44	7,25	2,415313
RDFr Na	42,31	31,48	29,75	30,98	44,27	28,03	44,00	29,24	25,81	27,69	33,36	7,22	2,406539
RDFrNa II	99,21	99,00	99,47	99,23	99,53	99,52	99,68	99,59	99,45	99,30	99,40	0,21	0,069225

PLANILHAS DE DADOS DA SÉRIE II

PLANILHA 5 - GRUPO IIIA
(OUU - 24 h + UNX 12 H)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	MÉDIA	DP	EPM
PESO	215,00	189,00	236,00	217,00	193,00	228,00	203,00	198,00	209,88	16,89	6,383772
V Uri	6,00	7,50	3,50	6,50	8,00	6,70	5,20	4,60	6,00	1,50	0,568564
PRD	410,70	467,72	496,19	462,67	551,81	432,02	548,77	419,19	473,63	54,87	20,7401
PSRD	87,90	88,98	99,89	88,02	100,00	83,33	102,96	86,87	92,24	7,46	2,818145
Cr sangue	1,92	2,09	2,26	2,35	2,55	2,66	2,75	1,89	2,31	0,33	0,124104
Na sangue	147,00	146,00	140,00	139,00	138,00	139,00	140,00	141,00	141,25	3,37	1,273754
K sangue	4,50	4,00	4,50	5,20	5,30	4,60	4,50	4,00	4,58	0,48	0,180419
Li Sangue	0,33	0,33	0,38	0,28	0,38	0,37	0,48	0,29	0,36	0,06	0,02399
Cr urina	11,61	10,47	24,74	23,60	8,75	12,75	15,61	11,61	14,89	6,06	2,289004
Na urina	3,20	2,30	4,70	7,00	5,20	3,90	5,90	3,50	4,46	1,54	0,582373
K urina	9,20	10,80	19,80	19,60	14,30	13,80	14,60	9,90	14,00	4,06	1,535831
Li urina	0,97	0,86	0,91	1,14	0,76	0,92	1,02	0,61	0,90	0,16	0,06106
V min	23,26	33,07	12,36	24,96	34,54	24,49	21,35	19,36	24,17	7,16	2,706251
CCr	140,46	165,34	135,01	250,63	118,58	117,19	121,14	118,69	145,88	45,38	17,1539
Cil	68,36	86,19	29,60	101,63	69,08	60,89	45,36	40,72	62,73	23,97	9,060725
FELI	48,67	52,12	21,92	40,55	58,26	51,96	37,45	34,31	43,16	11,86	4,483457
FEK	33,85	54,00	40,28	37,54	78,60	62,69	57,17	40,37	50,56	15,34	5,797894
CFNa	20,65	24,14	18,90	34,84	16,36	16,29	16,96	16,74	20,61	6,36	2,402821
ADNa	10,05	12,58	4,14	14,13	9,53	8,46	6,35	5,74	8,87	3,42	1,293216
FENa	0,36	0,32	0,31	0,50	1,10	0,59	0,74	0,40	0,54	0,27	0,10212
RPFR Na	51,33	47,88	78,08	59,45	41,74	48,04	62,55	65,69	56,85	11,86	4,483457
RPFR Li	51,33	47,88	78,08	59,45	41,74	48,04	62,55	65,69	56,85	11,86	4,483457
RDfr Na	48,31	51,81	21,61	40,05	57,16	51,37	36,70	33,91	42,62	11,73	4,434884
RDfrNa I	99,26	99,40	98,60	98,76	98,12	98,87	98,02	98,82	98,73	0,49	0,183586

**PLANILHA 6 - GRUPO IIIB
(OUU - 24 h + UNx 24 h)**

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	MÉDIA	DP	EPM
PESO	189,00	211,00	206,00	215,00	208,00	207,00	202,00	191,00	216,00	206,00	205,10	9,02	3,008014
V Uri	3,40	3,50	3,40	5,00	2,90	5,10	6,50	4,00	3,60	3,00	4,04	1,14	0,38142
PRD	609,52	750,71	739,32	514,42	687,98	554,59	549,01	638,22	500,93	623,79	616,85	88,78	29,59466
PSRD	100,00	115,17	100,00	102,20	101,80	103,86	103,47	98,95	90,74	97,09	101,33	6,17	2,057302
Cr sangue	2,82	2,80	3,50	2,10	3,20	2,12	2,80	2,76	1,73	3,14	2,70	0,55	0,184552
Na sangue	135,00	138,00	130,00	137,00	130,00	141,00	142,00	142,00	143,00	136,00	137,40	4,77	1,588539
K sangue	6,50	6,10	6,10	4,00	6,60	5,20	4,90	5,00	4,60	4,50	5,35	0,91	0,303579
Li Sangue	0,35	0,40	0,45	0,45	0,40	0,45	0,40	0,40	0,40	0,45	0,42	0,03	0,011249
Cr urina	17,67	20,08	23,31	13,70	24,84	7,92	12,43	16,48	16,12	24,63	17,72	5,57	1,857732
Na urina	10,15	19,40	21,00	11,60	19,00	16,10	6,10	19,60	12,10	13,70	14,88	4,92	1,640409
K urina	19,30	19,50	19,10	11,70	17,00	11,10	12,00	11,20	17,10	19,50	15,75	3,77	1,257692
Li urina	0,68	0,93	0,65	0,86	0,86	0,84	0,59	0,71	0,81	0,80	0,77	0,11	0,036449
V min	14,99	13,82	13,75	19,38	11,62	20,53	26,82	17,45	13,89	12,14	16,44	4,70	1,565697
CCr	93,91	99,10	91,60	126,77	90,19	76,81	119,04	104,40	129,33	95,13	102,63	17,18	5,726144
Cli	29,13	32,14	17,88	37,04	24,98	38,33	39,55	30,98	28,11	21,57	29,97	7,17	2,391273
FELi	31,02	32,43	19,52	29,22	27,70	44,90	33,23	29,67	21,75	22,68	29,21	7,23	2,410526
FEK	47,40	44,59	47,01	44,72	33,18	57,06	55,17	37,45	39,92	55,28	46,18	7,98	2,660275
CFNa	12,68	13,68	11,91	17,37	11,54	10,83	16,90	14,72	18,49	12,94	14,11	2,66	0,887291
ADNa	3,93	4,44	2,32	5,07	3,20	5,40	5,62	4,37	4,02	2,93	4,13	1,08	0,360099
FENa	1,20	1,96	2,43	1,29	1,91	3,05	0,97	2,32	0,91	1,29	1,73	0,71	0,237887
RPFr Na	68,98	67,57	80,48	70,78	72,30	50,10	66,77	70,33	78,25	77,32	70,29	8,50	2,832879
RPFr Li	68,98	67,57	80,48	70,78	72,30	50,10	66,77	70,33	78,25	77,32	70,29	8,50	2,832879
RDFr Na	29,82	30,47	17,09	27,92	25,79	46,84	32,26	27,35	20,84	21,39	27,98	8,18	2,725735
RDFrNa I	96,13	93,95	87,57	95,57	93,10	93,88	97,09	92,17	95,82	94,33	93,96	2,70	0,899085

PLANILHA 7 - GRUPO IIIC
(OUU - 24 h + UNx 7 dias)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	Rato 11	MÉDIA	DP	EPM
PESO	208,00	203,00	213,00	212,00	192,00	214,00	180,00	236,00	231,00	221,00	223,00	212,09	16,32	5,16228
V Uri	10,00	11,00	10,30	10,00	6,20	6,40	9,00	9,80	11,50	11,00	11,00	9,65	1,80	0,5698
PRD	574,52	665,02	565,26	543,40	659,38	557,48	955,00	452,54	392,64	676,47	478,92	592,78	150,11	47,4683
PSRD	112,50	125,62	115,02	110,90	127,08	111,21	112,20	96,19	92,64	126,70	100,45	111,86	11,82	3,73927
Cr sangue	1,05	0,85	0,92	0,79	0,82	0,85	1,21	0,85	1,08	0,66	0,79	0,90	0,16	0,0497
Na sangue	145,00	145,00	147,00	146,00	145,00	146,00	146,00	145,00	146,00	143,00	147,00	145,55	1,13	0,35675
K sangue	5,90	5,70	5,40	5,30	5,30	4,50	4,30	5,00	5,00	4,70	5,30	5,13	0,49	0,15433
Li Sangue	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,20	0,20	0,20	0,20	0,15	0,17	0,03	0,00798
Cr urina	8,06	7,93	6,45	7,35	13,06	9,85	7,99	7,80	7,74	6,33	7,10	8,15	1,88	0,59427
Na urina	3,00	6,30	2,40	2,10	6,00	5,00	3,90	2,30	2,90	2,80	1,70	3,49	1,60	0,50447
K urina	5,80	6,20	3,70	3,40	8,60	8,00	5,10	4,10	4,10	2,00	3,60	4,96	2,02	0,63926
Li urina	0,34	0,30	0,21	0,31	0,63	0,48	0,27	0,38	0,35	0,31	0,30	0,35	0,11	0,03611
V min	40,06	45,16	40,30	39,31	26,91	24,92	41,67	34,60	41,49	41,48	41,11	37,91	6,45	2,03836
CCr	308,25	418,82	283,02	365,46	427,06	287,23	275,81	315,77	297,39	396,05	368,84	340,34	56,55	17,8815
Cl	90,81	90,31	56,42	81,24	113,02	79,75	56,25	65,75	72,60	64,29	82,21	77,51	16,96	5,36345
FELi	29,46	21,56	19,93	22,23	26,46	27,77	20,39	20,82	24,41	16,23	22,29	22,87	3,85	1,21756
FEK	12,78	11,73	9,76	6,90	10,22	15,43	17,92	8,99	11,44	4,46	7,57	10,65	3,84	1,21501
CFNa	44,70	60,73	41,60	53,36	61,92	41,94	40,27	45,79	43,42	46,64	54,22	48,60	7,72	2,43993
ADNa	13,17	13,10	8,29	11,86	16,39	11,64	8,21	9,53	10,60	9,19	12,09	11,28	2,46	0,77702
FENa	0,27	0,47	0,23	0,15	0,26	0,30	0,40	0,17	0,28	0,21	0,13	0,26	0,10	0,0326
RPFRNa	70,54	78,44	80,07	77,77	73,54	72,23	79,61	79,18	75,59	69,91	77,71	75,87	3,73	1,17844
RPFr Li	70,54	78,44	80,07	77,77	73,54	72,23	79,61	79,18	75,59	69,91	77,71	75,87	3,73	1,17844
RDFr Na	29,19	21,09	19,07	22,07	26,20	27,47	19,99	20,65	24,14	16,03	22,16	22,55	3,89	1,23063
RDFrNa I	99,09	97,83	98,83	99,30	99,02	98,93	98,02	99,16	98,86	98,74	99,42	98,84	0,50	0,15672

PLANILHA 8 - GRUPO IB
(SHAM - OUU)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	MÉDIA	DP	EPM
PESO	221,00	226,00	206,00	216,00	215,00	223,00	214,00	227,00	224,00	205,00	217,70	7,86	2,620197
V Uri	12,50	15,60	11,60	13,00	9,20	10,80	13,40	13,00	13,50	11,50	12,41	1,75	0,581919
PRD	381,45	361,06	352,91	389,81	367,44	348,88	339,25	384,58	329,46	328,78	358,36	22,35	7,448943
PSRD	87,78	84,07	84,95	87,04	80,93	76,23	80,37	88,55	73,21	77,56	82,07	5,26	1,752334
PRE	249,54	233,46	241,52	238,46	245,90	235,98	251,32	275,86	255,30	255,37	248,27	12,43	4,14215
PSRE	72,72	65,75	76,78	68,13	73,63	66,35	74,33	71,26	69,02	70,24	70,82	3,59	1,196908
Cr sangue	0,68	0,61	0,51	0,61	0,68	0,49	0,53	0,40	0,68	0,64	0,58	0,10	0,032051
Na sangue	141,00	143,00	141,00	144,00	140,00	143,00	142,00	141,00	141,00	143,00	141,90	1,29	0,428895
K sangue	5,80	4,90	4,90	4,90	5,40	4,80	4,80	4,70	4,30	4,70	4,92	0,41	0,136807
Li Sangue	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,00	5,85E-10
Cr urina	4,15	3,42	4,40	4,58	5,13	4,32	4,28	3,89	3,98	4,06	4,22	0,45	0,150747
Na urina	1,10	1,10	1,00	1,10	1,80	1,00	1,10	1,00	1,40	1,20	1,18	0,25	0,08285
K urina	2,90	2,60	2,20	3,00	2,90	2,00	2,80	3,30	2,10	3,60	2,74	0,52	0,173703
Li urina	0,22	0,19	0,22	0,19	0,21	0,14	0,23	0,18	0,17	0,21	0,20	0,03	0,009189
V min	47,13	57,52	46,93	50,15	35,66	40,36	52,18	47,72	50,22	46,75	47,46	6,05	2,015211
CCr	143,88	159,86	203,57	186,62	134,76	179,24	210,84	231,80	146,97	149,18	174,67	32,91	10,97033
Cl	34,57	36,43	34,42	31,76	24,96	18,99	40,10	28,35	28,46	32,73	31,08	6,10	2,031977
FELI	24,02	22,79	16,90	17,02	18,52	10,51	18,97	12,35	19,36	21,94	18,24	4,31	1,437572
FEK	8,19	9,55	5,17	8,23	7,11	4,69	7,22	7,23	8,34	12,00	7,77	2,08	0,694335
CFNa	40,58	45,72	57,41	53,75	37,73	51,26	59,88	65,37	41,45	42,66	49,58	9,35	3,117532
ADNa	9,75	10,42	9,70	9,15	6,99	5,39	11,36	8,07	8,03	9,36	8,82	1,74	0,581099
FENa	0,13	0,14	0,08	0,10	0,17	0,08	0,10	0,07	0,17	0,13	0,12	0,04	0,012177
RPFr Na	75,98	77,21	83,10	82,98	81,48	89,49	81,03	87,65	80,64	78,06	81,76	4,31	1,437572
RPFr Li	75,98	77,21	83,10	82,98	81,48	89,49	81,03	87,65	80,64	78,06	81,76	4,31	1,437572
RDFr Na	23,90	22,65	16,82	16,92	18,35	10,43	18,88	12,28	19,19	21,81	18,12	4,29	1,43024
RDFrNa I	99,47	99,39	99,52	99,40	99,08	99,25	99,50	99,41	99,12	99,40	99,35	0,15	0,051116

PLANILHA 9 -GRUPO IVA
(OUU - 12 h)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	MEDIA	DP	EPM
PESO	257,00	226,00	235,00	248,00	237,00	252,00	218,00	254,00	239,00	235,00	240,10	12,62	4,20596
V Uri	11,70	8,50	11,00	11,60	9,00	11,30	8,50	12,40	11,00	8,80	10,38	1,51	0,5018
PRD	361,87	397,79	443,83	480,65	395,78	456,35	459,63	380,71	464,02	378,72	421,94	43,13	14,3781
PSRD	72,37	81,42	84,68	88,71	80,17	89,29	83,49	84,89	94,56	89,36	84,89	6,15	2,05034
PRE	270,81	292,04	294,46	314,11	298,73	326,58	331,22	330,73	306,90	307,70	307,33	19,27	6,42356
PSRE	77,04	78,32	71,92	67,34	73,00	79,76	82,81	78,90	76,00	76,30	76,14	4,42	1,47375
Cr sangue	1,26	1,05	0,96	0,91	0,75	1,03	0,98	0,81	0,87	0,85	0,95	0,15	0,04856
Na sangue	145,00	140,00	144,00	149,00	141,00	144,00	143,00	150,00	153,00	144,00	145,30	4,11	1,37032
K sangue	4,70	4,20	5,00	4,60	4,70	4,90	5,00	5,00	5,20	4,50	4,78	0,30	0,09913
Li Sangue	0,25	0,25	0,25	0,30	0,25	0,20	0,25	0,25	0,30	0,30	0,26	0,03	0,01054
Cr urina	9,50	7,71	7,12	7,25	7,58	8,31	7,39	5,05	7,35	8,95	7,62	1,20	0,39918
Na urina	1,60	0,70	1,30	1,10	0,90	0,70	1,00	1,30	1,50	2,10	1,22	0,44	0,14555
K urina	2,50	1,70	1,40	4,00	1,40	1,80	3,00	2,00	2,70	2,60	2,31	0,82	0,27192
Li urina	0,54	0,34	0,58	0,59	0,39	0,34	0,35	0,32	0,56	0,54	0,46	0,12	0,03837
V min	37,94	31,34	39,01	38,98	31,65	37,37	32,49	40,68	38,35	31,21	35,90	3,75	1,25123
CCr	286,04	230,14	289,30	310,54	319,83	301,48	245,02	253,64	324,03	328,58	288,86	34,99	11,6649
Cli	81,95	42,63	90,50	76,66	49,37	63,53	68,88	52,07	71,59	67,40	66,46	15,02	5,00685
FELi	28,65	18,52	31,28	24,69	15,44	21,07	28,11	20,53	22,10	20,51	23,09	4,98	1,66083
FEK	7,05	5,51	3,78	5,46	2,95	4,55	7,96	6,42	6,15	5,49	5,53	1,49	0,49787
CFNa	41,48	34,06	43,11	46,27	47,34	44,92	36,75	38,30	49,58	48,63	43,04	5,29	1,76239
ADNa	11,88	6,31	13,48	11,42	7,31	9,47	10,33	7,86	10,95	9,98	9,90	2,22	0,7394
FENa	0,15	0,06	0,12	0,09	0,06	0,06	0,09	0,14	0,12	0,13	0,10	0,03	0,01153
RPFr Na	71,35	81,48	68,72	75,31	84,56	78,93	71,89	79,47	77,90	79,49	76,91	4,98	1,66083
RPFr Li	71,35	81,48	68,72	75,31	84,56	78,93	71,89	79,47	77,90	79,49	76,91	4,98	1,66083
RDFr Na	99,49	99,65	99,62	99,63	99,61	99,72	99,69	99,32	99,47	99,34	99,55	0,14	0,04717

PLANILHA 10 - GRUPO IVB
(OUU - 24 h)

	Rato 1	Rato 2	Rato 3	Rato 4	Rato 5	Rato 6	Rato 7	Rato 8	Rato 9	Rato 10	MÉDIA	DP	EPM
PESO	253,00	218,00	255,00	268,00	277,00	288,00	204,00	245,00	266,00	275,00	254,90	26,53	8,844961
V Uri	8,60	8,30	10,20	8,00	9,40	11,00	11,50	9,00	9,00	12,50	9,75	1,50	0,498454
PRD	452,17	500,00	430,59	400,00	439,35	409,38	434,80	446,94	459,77	457,09	443,01	27,97	9,324233
PSRD	92,09	93,58	87,45	80,97	87,00	88,22	87,00	87,50	88,90	89,46	88,22	3,37	1,124129
PRE	320,55	327,52	293,73	307,84	351,72	323,61	315,79	320,56	320,10	319,70	320,11	14,65	4,883879
PSRE	79,05	81,65	75,68	75,74	87,36	78,13	73,31	78,00	78,20	79,90	78,70	3,85	1,282646
Cr sangue	0,66	0,83	0,90	0,80	0,99	0,99	1,02	0,97	0,92	1,09	0,92	0,13	0,041812
Na sangue	144,00	144,00	143,00	144,00	143,00	142,00	141,00	146,00	145,00	144,00	143,60	1,43	0,476614
K sangue	4,40	5,10	5,10	5,20	4,20	4,90	5,10	4,20	4,20	5,20	4,76	0,45	0,150062
Li Sangue	0,24	0,24	0,22	0,25	0,23	0,27	0,22	0,25	0,21	0,24	0,24	0,02	0,00589
Cr urina	8,21	7,54	8,21	11,22	11,03	8,16	9,93	6,53	11,08	9,60	9,15	1,65	0,550633
Na urina	1,80	2,40	1,60	1,90	2,10	1,80	1,10	2,80	2,00	1,50	1,90	0,47	0,157919
K urina	3,70	3,60	3,80	3,60	3,80	2,80	3,70	3,10	3,50	4,10	3,57	0,37	0,123778
Li urina	0,52	0,56	0,54	0,62	0,73	0,51	0,73	0,55	0,65	0,70	0,61	0,09	0,028908
V min	28,33	31,73	33,33	24,88	28,28	31,83	46,98	30,61	28,20	37,88	32,21	6,28	2,092901
CCr	352,42	289,14	304,36	347,52	313,62	261,14	458,00	206,05	338,47	333,36	320,41	65,88	21,95875
Cli	61,37	74,03	81,82	61,69	89,76	60,12	155,88	67,35	87,27	110,48	84,98	29,56	9,853077
FELi	17,42	25,60	26,88	17,75	28,62	23,02	34,03	32,68	25,78	33,14	26,49	5,93	1,975369
FEK	6,76	7,75	8,16	4,96	8,16	6,96	7,44	10,97	6,94	8,96	7,71	1,57	0,524579
CFNa	49,69	41,64	43,52	50,04	44,85	37,08	64,58	30,08	49,08	48,00	45,88	9,12	3,038698
ADNa	8,65	10,66	11,70	8,88	12,84	8,54	21,98	9,83	12,65	15,91	12,18	4,15	1,384529
FENa	0,10	0,18	0,12	0,09	0,13	0,15	0,08	0,28	0,11	0,12	0,14	0,06	0,019449
RPFr Na	82,58	74,40	73,12	82,25	71,38	76,98	65,97	67,32	74,22	66,86	73,51	5,93	1,975369
RPFr Li	82,58	74,40	73,12	82,25	71,38	76,98	65,97	67,32	74,22	66,86	73,51	5,93	1,975369
RDFr NaI	99,41	99,29	99,54	99,47	99,54	99,32	99,77	99,13	99,55	99,64	99,47	0,19	0,061768

PLANILHA 11 - GRUPO IVC
(OUU - 7 dias)

	<u>Rato 1</u>	<u>Rato 2</u>	<u>Rato 3</u>	<u>Rato 4</u>	<u>Rato 5</u>	<u>Rato 6</u>	<u>Rato 7</u>	<u>Rato 8</u>	<u>Rato 9</u>	<u>Rato 10</u>	<u>MÉDIA</u>	<u>DP</u>	<u>EPM</u>
PESO	212,00	200,00	202,00	214,00	255,00	189,00	178,00	177,00	165,00	223,00	201,60	26,32	8,773206
V Uri	11,50	8,50	9,60	12,30	12,70	8,70	9,30	10,20	8,20	12,00	10,30	1,69	0,564374
PRD	533,02	600,50	469,31	436,92	489,41	548,25	633,15	619,77	564,85	589,96	548,51	66,15	22,0515
PSRD	100,00	94,50	79,70	81,78	74,12	97,80	88,10	89,30	78,90	76,00	86,02	9,26	3,086867
PRE	424,50	390,66	424,60	425,30	443,94	429,62	444,94	414,69	406,06	443,94	424,83	17,58	5,859301
PSRE	100,20	84,11	100,10	103,30	106,54	103,11	106,78	99,52	97,45	110,98	101,21	7,26	2,420388
Cr sangue	0,79	0,53	0,64	0,68	0,81	0,72	0,70	0,64	0,77	0,68	0,70	0,08	0,02772
Na sangue	146,00	144,00	151,00	150,00	150,00	145,00	143,00	147,00	146,00	147,00	146,90	2,69	0,895117
K sangue	5,20	5,20	5,10	6,00	5,10	6,10	5,70	5,30	5,40	5,50	5,46	0,36	0,120902
Li Sangue	0,25	0,25	0,25	0,25	0,20	0,25	0,20	0,20	0,20	0,20	0,23	0,03	0,008784
Cr urina	5,62	7,40	7,61	5,02	5,62	4,93	7,10	6,17	4,93	4,42	5,88	1,14	0,37985
Na urina	7,30	5,20	5,30	5,20	7,10	4,40	4,00	4,10	5,60	3,90	5,21	1,21	0,403212
K urina	6,60	12,80	8,20	4,00	5,70	5,40	8,20	4,60	7,00	9,20	7,17	2,59	0,86239
Li urina	0,33	0,40	0,43	0,31	0,45	0,47	0,38	0,36	0,24	0,30	0,37	0,07	0,024346
V min	45,20	35,42	39,60	47,90	41,50	38,36	43,54	48,02	41,41	44,84	42,68	4,10	1,366618
CCr	322,28	492,30	472,06	352,91	288,11	261,52	440,22	463,71	266,68	291,22	365,10	92,36	30,78608
Cli	59,67	56,67	68,12	59,39	93,38	72,12	82,72	86,44	49,70	67,26	69,55	14,15	4,715669
FELi	18,51	11,51	14,43	16,83	32,41	27,58	18,79	18,64	18,64	23,10	20,04	6,16	2,05358
FEK	17,80	17,71	13,49	9,05	16,10	12,98	14,23	8,99	20,13	25,76	15,62	5,09	1,696295
CFNa	47,05	70,89	71,28	52,94	43,22	37,92	62,95	68,17	38,94	42,81	53,62	13,50	4,498992
ADNa	8,71	8,16	10,29	8,91	14,01	10,46	11,83	12,71	7,26	9,89	10,22	2,12	0,705613
FENa	0,70	0,26	0,29	0,47	0,68	0,45	0,28	0,29	0,60	0,41	0,44	0,17	0,056175
RPFr Na	81,49	88,49	85,57	83,17	67,59	72,42	81,21	81,36	81,36	76,90	79,96	6,16	2,05358
RPFr Li	81,49	88,49	85,57	83,17	67,59	72,42	81,21	81,36	81,36	76,90	79,96	6,16	2,05358
RDFr Na I	96,21	97,74	97,96	97,20	97,90	98,39	98,53	98,45	96,80	98,23	97,74	0,77	0,257742