

WALDIR EDUARDO GARCIA

Este exemplar corresponde à versão
final da tese de DOUTORADO apresentada
à Faculdade de Ciências Médicas da
UNICAMP pelo(a) aluno(a) WALDIR
EDUARDO GARCIA.

Campinas, 07 / 08 / 1992 .



Prof(a) Dr(a) JOSÉ FRANCISCO FIGUEIREDO.
Orientador(a)

**ESTUDO DO MANUSEIO TUBULAR DE IONS DURANTE A
HIPERTROFIA RENAL COMPENSATÓRIA**

CAMPINAS

1992

Dedico :

A meus pais

Waldir e Maria Terezinha,

com gratidão

À minha esposa Jurema

e aos meus filhos

Dudu, Xando e Léo,

por me acompanharem nesta

jornada com carinho e

desprendimento.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao orientador deste projeto

Prof. Dr. JOSÉ FRANCISCO FIGUEIREDO,[†] inicialmente pela oportunidade e voto de confiança mas também pela orientação efetiva na condução deste trabalho e nas atividades científicas de pesquisa em laboratório. Ao lado disto, a manutenção de um ambiente cordial de respeito e amizade e a abertura para discussão de assuntos de ordem geral e inclusive pessoal, sem dúvida colaboraram para o bom andamento do projeto.

Ao amigo

Prof. Dr. JOSÉ ANTONIO ROCHA GONTIJO, pela inestimável colaboração em todas as fases deste trabalho, com disponibilidade e estímulo constantes e principalmente por ceder parte da sua grande experiência acadêmica de pesquisa, ensino e orientação, acumulada precocemente devido à sua capacidade de estudo e de trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha colega de laboratório biomédica Fabiana Sampaio Antonialli de Paula, pelo auxílio em dosagens bioquímicas.

À Profa. Dra. Cicília Yuko Wada, Chefe do Laboratório de Estatística do IMECC - UNICAMP, pelas sugestões e orientações a respeito do tratamento estatístico. Da mesma forma agradeço ao Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos, da Disciplina de Molestias Infecciosas da FCM - UNICAMP, que também fez sugestões para a apresentações dos dados e análise estatística.

À Disciplina de Medicina Interna do Depto. de Clínica Médica da FCM - UNICAMP, por ceder seu laboratório de investigação clínica para algumas dosagens bioquímicas em determinada fase deste projeto, em especial à Profa. Dra. Elza Olga Maria M. Berardi, que colaborou neste trabalho.

Aos professores e funcionários do Depto. de Fisioterapia da UNESP - Presidente Prudente, S.P., em especial ao médico Milton Moacir Garcia, da Disciplina de Fisiologia, pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Aos demais colegas de laboratório e do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM - UNICAMP.

<u>ÍNDICE :</u>	<u>Pg.</u>
<u>I) SÍMBOLOS E ABREVIATURAS</u>	1 e 2
<u>II) INTRODUÇÃO :</u>	3 a 38
II-1) Generalidades	4
II-2) Hipertrofia renal compensatória (HRC)	6
II-2.1) Alterações estruturais	6
II-2.2) Alterações funcionais	8
II-2.3) Estímulo inicial para a HRC	12
1 - aumento de trabalho x HRC	12
2 - fatores renotrópicos x HRC	15
II-2.4) O ciclo celular e a HRC	18
II-2.5) Origem da HRC	26
II-2.6) Papel da inervação renal na HRC	27
II-2.7) Papel fisiológico da HRC	28
II-3) "Clearance" de lítio (CLi)	31
II-4) Objetivos	37
<u>III) MATERIAL e MÉTODOS :</u>	39 a 54
III-1) Animais de experimentação	40
III-2) Formação dos grupos experimentais	40
III-3) Procedimentos cirúrgicos	43
III-4) Experimentos em gaiolas metabólicas	44
III-5) Metodologia analítica	46
1 - Padronização da técnica do CLi	46 a 50
III-6) Fórmulas matemáticas utilizadas	51
III-7) Análise estatística	53

<u>IV) RESULTADOS :</u>	55 a 93
IV-1) Dosagem de lítio no plasma	56
IV-2) Série I (uninefrectomia - UNx)	56
IV-3) Série II (UNx + denervação)	64
IV-4) Série III (UNx + amilorida)	72
IV-5) Estudos comparativos entre as séries	79
<u>V) DISCUSSÃO :</u>	94 a 130
V-1) Comportamento do volume urinário	95
V-2) Avaliação ponderal do rim na HRC	98
V-3) Comportamento da filtração glomerular	104
V-4) Excreção de lítio e o CLi como marcadores do manuseio renal de sódio na HRC	106
V-5) Excreção de sódio na HRC pós UNx	119
V-6) Manuseio tubular de sódio na HRC	123
V-7) Excreção de potássio na HRC pós UNx	125
V-8) CONCLUSÕES	128
<u>VI) BIBLIOGRAFIA :</u>	131 a 157
<u>VII) APÊNDICE :</u>	158 a 175

Ao Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social, pelo apoio financeiro na forma de afastamento de minha função de médico nefrologista, que permitiu a dedicação integral a este projeto por 2 anos.

1) SÍMBOLOS E ABREVIATURAS UTILIZADOS :

d	dias
g	gramas
h	horas
Kg	kilogramas
l	litro
mEq	miliequivalentes
mg	miligramas
min	minutos
mmol	milimoles
u	microlitros
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AD	aporte distal
Ami	amilorida
BGT	balanço glomérulo-tubular
CCr	clearance de creatinina
CE	carga excretada
CF	carga filtrada
CLi	clearance de lítio
DNx	denervação
FE(s)	fração(ões) de excreção
FFR	fluxo plasmático renal
FSR	fluxo sanguíneo renal
HAD	hormônio anti-diurético
HRC	hipertrofia renal compensatória

MSH	hormônio estimulante de melanócitos
ND	néfro distal
PTH	parato-hormônio
p.c.	peso corporal
PRimE	peso do rim esquerdo
RFrP	reabsorção fracional proximal
RFrD-I	reabsorção fracional distal - I
RFrD-II	reabsorção fracional distal - II
RTTNa	reabsorção tubular total de sódio
SH	sobrecarga hídrica
SNC	sistema nervoso central
TFG	taxa de filtração glomerular
TFG/N	taxa de filtração glomerular/néfro
TP	túbulo proximal
Var.	variação ("delta")
U'	volume urinário/min
Vmax.	volume urinário máximo/min
Uprox.	volume urinário proximal/min

II) INTRODUÇÃO :

II-1) GENERALIDADES :

O transplante renal, juntamente com a evolução das técnicas de diálise, têm contribuído para o aumento da sobrevida dos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (VOLLMER e cols, 1983; WILLIAMS e cols, 1983). Por seu lado, o transplante renal representa uma melhor qualidade de vida aos pacientes renais crônicos quando comparado às várias modalidades de terapêutica dialítica (JOHNSON e cols, 1982). Entretanto, embora tenham sido superados os problemas técnico-cirúrgicos do transplante renal, este permanece com uma limitação séria no que diz respeito à rejeição do enxerto e à ação de drogas imunossupressoras inespecíficas, que paralelamente ao bloqueio do processo de rejeição, interferem na capacidade de defesa do hospedeiro às agressões do meio, especialmente as de caráter infeccioso.

As investigações dos aspectos clínicos no transplante renal, têm sido acompanhadas de estudos relativos às adaptações funcionais e anatômicas deste rim único.

O controle homeostático pós-operatório do paciente transplantado renal, com relação ao equilíbrio hidro-salino, ácido-básico e as demais funções renais, geralmente é adequado, a despeito do rim único. Estas adaptações homeostáticas são representadas por um conjunto de modificações funcionais e anatômicas, denominadas

hipertrofia renal compensatória (HRC). Dentre estas modificações destacam-se os aumentos da massa renal, do fluxo sanguíneo renal (FSR), da taxa de filtração glomerular (TFG) e alterações transitórias na excreção de íons e proteínas. Estas resultam num acréscimo da natriurese e caliurese, de instalação precoce pós uninefrectomia (UNx) que tendem a normalizar-se quando a HRC se completa.

A atividade neural do rim, um componente fundamental nos processos fisiológicos de regulação do FSR e por consequência na regulação da filtração glomerular e excreção de íons, tem sido pouco estudado durante a HRC. Embora o rim denervado implantado no receptor de transplante renal, não impeça que a HRC se estabeleça plenamente, este pode estar mascarando fenômenos adaptativos, que ocorrem a meio caminho entre a UNx e a vicariância renal completa.

Recentemente THOMSEM (1984) sugeriu a padronização da técnica do "clearance" de lítio (CLi), um método não invasivo que permite avaliar e inferir o transporte de sódio e água através do túbulo proximal e segmentos pós-proximais do néfro.

Com o objetivo de apresentar as informações contidas na literatura com relação à HRC, a contribuição da inervação renal e a possível utilização da técnica do "clearance" de lítio neste processo, passaremos a apresentar cada um destes tópicos separadamente.

II-2) HIPERTROFIA RENAL COMPENSATÓRIA :

A HRC é definida como o conjunto de modificações funcionais e anatômicas do néfro que se segue à perda de massa renal funcionante (HARRIS e cols, 1986). Em excelente revisão editorial, FINE (1986) destaca inicialmente que a primeira UNx, realizada em cão, data de 1869. Naquela ocasião já foi detectado um aumento de 1,5 vezes no tamanho do rim residual após 20 dias. Esta mesma revisão mostra que, desde então, os estudos sobre a HRC têm tentado responder basicamente a 2 questões: 1) quais estruturas renais crescem levando ao aumento global do rim ; este crescimento se dá às custas de hipertrofia ou hiperplasia ? e 2) qual o significado funcional da HRC e qual é o estímulo inicial para este crescimento?

II-2.1) Alterações estruturais :

No ponto de vista estrutural a literatura mostra um aumento do volume glomerular que parece ser devido em parte ao aumento do fluxo sanguíneo renal (funcional), mas ocorre também hipertrofia dos componentes celulares dos glomérulos, demonstrada pelo aumento do conteúdo de RNA (anatômico) - VANCURA e cols, 1970. Os túbulos renais, principalmente o segmento proximal (TP), aumentam em diâmetro e em extensão. HAYSLETT e cols, 1968, relatam um aumento de 15% no diâmetro e 35% no comprimento do TP. O aumento de massa do TP é o principal determinante do aumento

de peso do rim, uma vez que, os demais segmentos tubulares do néfro apresentam um menor crescimento.

Em modelos experimentais o crescimento renal se deve principalmente a um aumento do tamanho celular (hipertrofia) e em menor grau a um acréscimo no número de células (hiperplasia).

A proporção de hipertrofia e hiperplasia na HRC está diretamente ligada à idade do animal na ocasião da UNx. Assim, em ratos adultos, 80% do crescimento se deve à hipertrofia celular, que pode ser medida por um aumento nas relações: proteínas/células, proteínas/DNA ou RNA/DNA. O componente de hiperplasia costuma ser avaliado pelo conteúdo de DNA ou pela diminuição na relação RNA/DNA, sendo responsável por 15 a 30% do aumento do peso seco do rim, no desenvolvimento da HRC (FINE, 1986).

Por outro lado, em animais jovens, a HRC se faz basicamente às custas de hiperplasia, até que se complete a fase de crescimento do animal. No rato Wistar, por exemplo, a nefrogênese se completa no oitavo dia de vida; durante as 2 primeiras semanas, o crescimento renal se faz exclusivamente por hiperplasia; entre 14 e 40 dias o rim cresce tanto por hiperplasia quanto por hipertrofia e após o quadragésimo dia de vida, praticamente só a hipertrofia mantém o crescimento renal (HAYSLETT, 1983). Desta forma, o aumento da massa renal na HRC parece acompanhar este padrão normal de crescimento, sendo que o componente de hiperplasia e/ou hipertrofia depende,

portanto, da idade do animal na qual foi feito o estímulo para a HRC, por exemplo a UNx.

BONVALET e cols em 1972, através da técnica morfométrica demonstraram um aumento na população de néfros de 47%, quando a UNx era realizada em ratos, antes do quinquagésimo dia de vida. Posteriormente, com técnica mais refinada de contagem de glomérulos, não foi possível a confirmação destes resultados (KAUFMAN e cols, 1975), prevalecendo a opinião de que não deve ocorrer um aumento significativo do número de néfros na HRC.

II-2.2) Alterações funcionais :

Tanto em humanos (ARGILES e cols, 1987; PROPPER e cols, 1990) quanto em animais de experimentação (ALLISON e cols, 1973), têm sido descritos aumentos entre 40 e 60 % na TFG após perda parcial da massa renal. Este aumento na TFG ocorre precocemente (4 - 6 dias) e se completa em torno de duas semanas pós UNx, quando a TFG atinge entre 60 e 90 % do nível pré UNx (FINE, 1986). O aumento global da TFG se deve à somatória das elevações da filtração glomerular por néfro (TFG/N), detectadas em néfros superficiais e justamedulares (DIEZI e cols, 1976; TABEI e cols, 1983).

A redução da massa renal funcionante promove um aumento no FSR residual, gerado por uma elevação do fluxo sanguíneo e do fluxo plasmático por néfro (Q_a). Este

hiperfluxo glomerular se deve a uma diminuição na resistência das arteríolas aferente e eferente. Entretanto, em consequência de uma maior dilatação da arteríola aferente em relação à eferente, há um aumento na pressão de ultrafiltração (ΔP), levando à hiperfiltração (AZAR e cols, 1977). Portanto, o aumento observado na TFG/N parece ser devido a um aumento do fluxo plasmático por néfro ou da pressão de ultrafiltração (BRENNER e cols, 1982; DEEN e cols, 1974; HOSTETTER e cols, 1981).

Em modelo experimental de nefrectomia subtotal (5/6 ou 11/12), geralmente ocorre também hipertensão arterial que, associada ao hiperfluxo glomerular, pode levar a um maior aumento da TFG/N (HOSTETTER e cols, 1981; PURKERSON e cols, 1976).

A diminuição da resistência nas arteríolas aferente e eferente acima descrita, parece ser mediada pela ação de prostaglandinas; trabalhos com inibidores de prostaglandinas, em coelhos (KIRSCHENBAUM e SERROS, 1981) e em humanos (ARISZ e cols, 1976; CIABATTONI e cols, 1984), mostraram uma redução no aumento do FPR e TFG pós redução da massa renal.

Dentre as alterações funcionais precoces pós UNx, destacam-se a elevação da natriurese e caliurese. Este aumento na excreção de sódio e potássio é descrito em experimentos em que estes parâmetros são avaliados a partir de 90 min pós UNx (DIEZI e cols, 1978; DIRKS e WONG, 1978; HUMPHREYS e AYUS, 1978; PETERS, 1963). Geralmente estes

trabalhos não detectam, neste tempo pós UNx, qualquer alteração na TFG. Portanto, a natriurese e caliurese não parecem ser devidas a eventuais aumentos nas cargas filtradas de sódio e potássio. Estudos por micropunção sugerem que, nesta fase, ocorre uma diminuição na reabsorção fracional de solutos pelo TP, levando à quebra do balanço glomérulo-tubular (BGT). Com o desenvolvimento da HRC, o TP aumenta sua capacidade reabsortiva restabelecendo o BGT, o que resulta numa normalização da excreção de sódio e potássio.

Vários trabalhos têm sido realizados para tentar identificar a origem do estímulo que reduz agudamente a reabsorção proximal de solutos e água. Inicialmente foi sugerido que este mecanismo poderia ser semelhante àquele observado após o fechamento de fístulas arterio-venosas (FAV). A idéia desta similaridade baseia-se no fato de que a denervação bilateral do seio carotídeo, previne o aparecimento de natriurese em ambos os modelos experimentais (UNx e fechamento de FAV) e que, não ocorre natriurese quando se cria uma FAV concomitantemente à realização da UNx (AYUS e HUMPHREYS, 1982).

Nos últimos anos, HUMPHREYS e cols publicaram uma série de trabalhos sugerindo a existência de um arco reflexo neuro-humoral, como possível mediador da natriurese (e caliurese ?) pós UNx.

Em 1984 este grupo demonstrou que a denervação prévia (DNx) do rim residual (contralateral) ou do rim que

seria retirado na UNx (ipsolateral), previne tanto o aparecimento da natriurese pós UNx quanto aquela pós obstrução ureteral unilateral, em modelo com ratos anestesiados (RIBSTEIN e HUMPHREYS, 1984).

Posteriormente identificaram que a função hipofisária intacta era necessária para o aparecimento da natriurese pós UNx e que esta natriurese se correlacionava com o nível plasmático da fração N-terminal da pro-opiomelanocortina (POMC), a molécula precursora do ACTH-beta endorfina, existente na hipófise (LIN e cols, 1985).

A seguir, em estudos com o naloxone, um bloqueador do receptor para a POMC (LIN e HUMPHREYS, 1985) ou através de lesão hipotálamo-hipofisária pelo glutamato monossódico (MSG) em ratos recém nascidos (LIN e cols, 1987-b), mostraram que os receptores para estes opióides ligados à natriurese pós UNx, estavam localizados no SNC.

Em trabalho subsequente, este grupo demonstrou que o peptídeo gamaMSH, contido na fração N-terminal da POMC, era natriurético; seu nível plasmático pós UNx se correlacionava com o grau de natriurese e anticorpos anti-gamaMSH previniam a ocorrência desta natriurese (LIN e cols, 1987-a).

Recentemente, estes autores confirmaram a existência de uma correlação entre o nível de gamaMSH e a natriurese pós UNx, através do bloqueio de receptores para gamaMSH com anticorpos específicos. Neste mesmo trabalho, verificaram que o aumento dos impulsos neurais aferentes

renais, através da elevação da pressão ureteral unilateral, é seguido de natriurese, também relacionada ao aumento dos níveis de gamaMSH no plasma periférico (HUMPHREYS e cols, 1991).

Estas informações tomadas em conjunto sugerem, portanto, a existência de um arco reflexo mediando o aparecimento da natriurese pós UNx. Desta forma, impulsos pressoreceptores carotídeos, secundários a eventuais alterações hemodinâmicas e aumento da atividade aferente renal com conexões neurais diretas às regiões do SNC, responsáveis pelo controle da pressão arterial e do volume circulante, resultariam na liberação hipotálamo-hipofisária de gamaMSH, que seria a possível via eferente (HUMPHREYS e cols, 1991).

II-2.3) Estímulo inicial para a HRC :

As investigações sobre a HRC buscam identificar os estímulos que iniciam o processo de crescimento celular. Basicamente nos modelos estudados os resultados obtidos apontam para 2 teorias (FINE, 1986):

- (1) aumento de trabalho da massa renal residual e
- (2) participação de fator(es) renotrópico(s).

1 - Aumento de trabalho x HRC :

A vinculação de um aumento de trabalho dos néfros residuais como estímulo à HRC, foi sugerida por

SACERDOTTI em 1896 (Apud FINE, 1986). Esta teoria sofreu algumas transformações no decorrer do tempo. Inicialmente se acreditava que o aumento do trabalho renal fôsse decorrente de um aumento da carga de uréia a ser excretada ativamente (WALTER e ADDIS, 1939); posteriormente, a partir do conhecimento de que o transporte de uréia era passivo, passou-se a acreditar que o estímulo para a HRC fôsse secundário à necessidade de uma maior reabsorção da carga filtrada de solutos.

As principais constatações que falam a favor desta teoria são :

- 1: aumento da TFG/N, pós diminuição da massa renal (BRICKER e cols, 1964; HOSTETTER e cols, 1981) e correlação direta entre TFG e HRC (LUBOWITS e cols, 1969).
- 2: aumento da reabsorção tubular de solutos proporcional ao aumento da TFG (WEBER e cols, 1975).
- 3: adaptação intrínseca da reabsorção de solutos pelo túbulo proximal, independente de influências peritubulares ou hormonais - "memória tubular" (TRIZNA e cols, 1981).
- 4: em modelos de glomerulonefrites a TFG/N apresenta valores heterogêneos, entretanto a reabsorção absoluta de fluido pelo TP acompanha o valor da TFG/N (ICHIKAWA e cols, 1982).
- 5: do ponto de vista estrutural, em rins nefríticos, glomérulos pequenos são ligados a túbulos pequenos e glomérulos grandes são ligados a túbulos grandes (OLIVER, 1939 - Apud FINE, 1986).

-6: outros modelos ou situações clínicas onde ocorre aumento na TGF e HRC : expansão crônica de volume por excesso de mineralocorticoide (DOCA), em coelhos submetidos a dieta rica em sal (KNEPPER e BURG, 1981); dieta hiperproteica (LEATHEM, 1945) e no diabetes mellitus insulino-dependente (MOGENSON e cols, 1981; WISEMAN e cols, 1985).

Estes trabalhos mostram, em última análise que, após perda de massa renal funcionante, ocorre aumento da TFG/N, aumento da TFG, quando tomada em relação a massa renal residual e aumento na atividade absorptiva do TP, aumento este que é proporcional às variações da TFG/N e/ou TGF. Estas observações sugerem que durante a HRC, um aumento da filtração glomerular com reabsorção proximal absoluta inalterada, portanto com quebra do balanço glomérulo-tubular (BGT), determinaria a instalação de um aumento na diurese e natriurese. Com o desenvolvimento da HRC, embora a TFG permanecesse elevada, haveria um aumento na reabsorção absoluta de fluidos e solutos pelo TP, restabelecendo-se o BGT. O aumento da TFG e o aumento da atividade absorptiva do TP seriam acompanhados por um aumento da massa renal residual.

Por outro lado, vários estudos têm demonstrado uma dissociação entre o tempo e magnitude do crescimento renal e as modificações da filtração glomerular e da reabsorção tubular de fluidos e solutos. Assim :

-1: KATZ e EPSTEIN (1967) mostraram um aumento do peso renal em 24 horas pós UNx, sem alteração na reabsorção de sódio

pelo TP. Entretanto, outros trabalhos verificaram um aumento precoce na TGF pós UNX (ALLISON e cols, 1973; DIEZI e cols, 1976) e os resultados conflitantes iniciais podem ser devidos a medidas inadequadas da filtração glomerular.

-2: no modelo de ureteroperitôniostomia ocorre aumento do TFG/N e aumento da reabsorção de sódio da ordem de 50 a 100% (WEINMAN e cols, 1973), sem que ocorra hipertrofia. Neste caso, poderia estar havendo a participação de um fator inibidor do crescimento renal, excretado na urina.

-3: em um modelo oposto, onde após a UNX manteve-se inalterada a TFG por um aumento da pressão hidrostática no sistema coletor, observou-se a incorporação de colina aos fosfolípides de membrana das células corticais (uma técnica indicativa de hipertrofia inicial), mas a reabsorção de sódio permaneceu diminuída (KATZ e cols, 1976).

-4: tem sido demonstrado que a depleção crônica de potássio leva a um crescimento renal, sem alterar a TFG ou a reabsorção de sódio (TOBACK, 1984). Todavia, do ponto de vista estrutural, este tipo de crescimento não apresenta padrão histológico semelhante à HRC (TOBACK e cols, 1977).

2 - Fatores renotrópicos x HRC :

2.1 - Fator renotrópico : " renotropina "

De longa data têm-se descrito, a partir de experimentos pela técnica de parabiose entre animais controles e uninefrectomizados (OBERTOP e MALT, 1977), ou pela injeção de plasma ou soro de animais uninefrectomizados

em animais controles (LOWENSTEIN e STEIN, 1963), ou pela reinfusão venosa de metade do fluxo urinário, em ratos (HARRIS e cols, 1983) ou ainda, pela avaliação da atividade mitogênica de soro, plasma ou urina de animais nefrectomizados, em estudos *in vitro* (PREUSS e GOLDIN, 1976; YAMAMOTO e cols, 1983), que um fator (ou fatores) desconhecido, presente no sangue e/ou na urina dos animais uninefrectomizados, podem induzir o crescimento renal, *in vivo*, ou de células renais, *in vitro*.

Estes modelos experimentais demonstraram que existe uma atividade renotrópica, mas não foram capazes de identificar um fator específico como sendo aquele denominado hipoteticamente de "renotropina" por BRAUN-MENENDEZ em 1958, para tentar explicar o crescimento renal em modelo de hipertensão arterial. NOMURA e cols (1982) identificaram um fator renotrópico, em hipófise de ovinos, com características físico-químicas semelhantes à luteotrofina e diferente dos demais hormônios hipofisários. Recentemente foi descrito e identificado um fator estimulante e um fator inibidor do crescimento de células renais de coelhos, *in vitro*, obtidos a partir de macerado de células hepáticas de coelhos uninefrectomizados (KANDIA e cols, 1990). Portanto, apesar da não identificação de um fator renotrópico específico e universal para todos os modelos, que seria o estímulo inicial para a HRC, a possibilidade da existência destes, fica fortemente sugerida pelos experimentos acima citados.

2.2 - Os hormônios :

Hormônios hipofisários são importantes para o trofismo renal. Assim, a hipofisectomia leva a uma diminuição da massa renal e acromegalia aumenta a massa renal (ROSS e GOLDMAN, 1970). Além deste fato, parece que a hipofisectomia diminui a TFG, mesmo com reposição exógena de glicocorticóide e hormônio tireoidiano (T3) (FALKHEDEN, 1963); Por outro lado, CHRISTIANSEN e cols (1981) mostraram que o hormônio de crescimento (GH) aumenta a TFG. Entretanto, ao contrário dos trabalhos mais antigos, publicações mais recentes têm demonstrado que a hipofisectomia não interfere no crescimento renal compensatório (DICKER e cols, 1977). Da mesma maneira, tireoidectomia e adrenalectomia, diminuem a TGF e o peso renal, entretanto não impedem a HRC (BRADLEY e cols, 1974). A mesma observação tem sido feita com relação aos andrógenos. Em ratas e camundongos fêmeas normais, a administração de andrógenos aumenta a massa renal mas, após UNx, ratos castrados mostram o mesmo crescimento renal que os machos controles ou que as fêmeas (SCHLONDIORFF e cols, 1977). Também em doadores renais humanos, o aumento da massa renal e da TFG é semelhante em homens e mulheres (FABICO e cols, 1975).

Uma possibilidade que vem ganhando adeptos na literatura é a de que, fenômenos iniciais do processo da HRC, poderiam sensibilizar as células renais para a atuação

de fatores de crescimento ou hormônios, normalmente presentes na circulação, os quais, em última análise, promoveriam o crescimento e/ou divisão destas células.

II-2.4) O ciclo celular x HRC :

As células em geral, apresentam um ciclo evolutivo onde exibem uma fase de crescimento, seguida de replicação do DNA e divisão. Este ciclo evolutivo compreende 4 fases : G0 - fase latente ou pré-replicativa, G1 - onde ocorre aumento de RNA e síntese protéica, S - síntese de DNA e G2 - que se encerra com a mitose e divisão celular.

Com relação à capacidade proliferativa, os vários tipos de células podem apresentar 3 tipos de comportamentos : 1) células que se dividem e proliferam continuamente, ex: células da medula óssea; 2) células que deixam o ciclo celular, após algumas divisões e nunca mais se dividem, ex: granulócitos maduros e 3) células que temporariamente deixam o ciclo celular, ficando na fase G0 mas podem ser induzidas a reentrar no ciclo celular, através de um estímulo adequado e proliferar, ex: células renais.

Ainda de modo genérico, pode ocorrer crescimento celular em 3 situações : embriogênico, reparador (que inclui a HRC) e neoplásico. Como já foi referido anteriormente, a HRC geralmente envolve hipertrofia celular.

Um grande número de peptídeos, conhecidos como fatores de crescimento celular e hormônios, podem

influir no ciclo da célula renal, como fatores estimuladores ou inibidores do crescimento destas células. Desta forma, temos :

1 - Fatores estimuladores de crescimento :

Estudos *in vivo* com células renais mostram que vários fatores como : fator de crescimento epidermal, insulina, hidrocortisona, prostaglandinas, vasopressina e outros, estimulam a atividade mitogênica destas células. Descreve-se a necessidade da presença de pelo menos 2 destes fatores, no meio de cultura, para promover crescimento celular (FINE, 1986).

1.1 - Fator de crescimento epidermal (FCE) :

É o mais conhecido peptídeo estimulador de crescimento. Isolado inicialmente a partir de extrato de glândula submandibular de camundongo, foi descrito posteriormente no plasma, urina, saliva, leite e outros tecidos (MENDLEY e TOBACK, 1988). Apresenta potente ação mitogênica em cultura de células. A ligação do FCE às células BSC-1 (células epiteliais derivadas dos rins de macacos africanos "verdes") depende da densidade celular, sendo 10 vezes maior quando a densidade celular é baixa. Isto poderia representar um mecanismo de "feed-back" para controlar o número de células na cultura (HOLLEY e cols, 1977). Parece que o FCE pode participar da regulação de sistemas de transporte do túbulo renal. É descrito que o FCE inibe o transporte de sódio e água pelo túbulo coletor

cortical de coelho, em perfusão isolada (BREYER e HARRIS, 1988).

1.2 - Fator transformador do crescimento-alfa (FTC-alfa)

É produzido por células que incorporam um genoma viral e que podem transferir este fenótipo transformado para outras células. É estruturalmente semelhante ao FCE e exerce seu efeito através de ligação com o receptor do FCE. É descrito RNAm para o FTC-alfa em rins humanos (MENDLEY e TOBACK, 1988).

1.3 - Fatores de crescimento "insulin like" (FCIL)

Também chamados de somatomedina, foram isolados inicialmente a partir de frações de plasma humano. Biologicamente são capazes de estimular a incorporação de sulfato em cartilagem, influem no metabolismo de carboidratos de maneira semelhante à insulina e têm efeito mitogênico sobre vários tipos de células. Foram caracterizados 2 subtipos : FCIL-I e FCIL-II

O FCIL-I, conhecido também como somatomedina C, tem grande semelhança com a pró-insulina humana sendo sintetizado e liberado pelo fígado, por estímulo do GH. Em contrapartida, parece mediar vários, senão todos, os efeitos periféricos do HC. O FCIL-II é menos influenciado pelo HC e parece ser importante para o crescimento embrionário. O nível de FCIL-I está aumentado no rim em torno do quinto dia

pós UNx, embora agudamente (horas após UNx) e cronicamente (muitos dias após), este nível esteja normal (MENDLEY e TOBACK, 1988).

1.4 - Fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP)

É produzido por células de origem mesodérmica como fibroblastos e músculos lisos, sendo encontrado em grande quantidade nos granulos alfa das plaquetas. É um mitogênico potente para células de origem mesenquimal. Culturas de células BSC-1, na fase latente da cultura com alta densidade celular, liberam atividade de FCDP no meio de cultura. Se células epiteliais renais, como sugerido pelos estudos com culturas de células BSC-1, forem capazes de liberar FCDP, este poderia atuar sobre o tecido conjuntivo ou vascular, no processo de HRC (MENDLEY e TOBACK, 1988).

1.5 - Fator de crescimento de fibroblastos (FCF)

Sua atividade mitogênica foi descrita inicialmente no cérebro. Atualmente se reconhecem 2 frações deste fator : FCF-ácido e FCF-básico. Atua preferentemente sobre fibroblastos, células endoteliais, mioblastos, neuroblastos e células da glia, condrócitos e osteoblastos. É um potente indutor de crescimento vascular. A nível renal estimula a proliferação de células BSC-1, é estabilizado pela heparina, a qual aumenta sua atividade mitogênica e é

capaz de se ligar ao heparan-sulfato, a principal molécula da matriz extracelular (MENDLEY e TOBACK, 1988).

1.6 - Fatores de crescimento dependentes de sódio baixo

Recentemente descreveu-se que, em cultura de células submetidas a meio de cultura com sódio baixo (130 mM contra o controle de 155 mM), ocorre a liberação de 2 fatores de crescimento, que estimulam a proliferação celular (WALSH-REITZ e cols, 1988).

Este dado se contrapõe ao conhecimento prévio de que o aumento do influxo de sódio ocorre no início do processo de proliferação de vários tipos de células. Em cultura de BSC-1, por exemplo, na fase de células confluentes, a adição de NaCl ao meio de cultura promove crescimento celular acelerado (KOCH e LEFFERT, 1979).

Dos mecanismos de transporte de sódio, o antiporte Na/H costuma estar bastante aumentado, quando se reduz a massa renal. Este fenômeno é descrito em cães, ratos e coelhos (COHN e cols, 1982; HARRIS e cols, 1984; NORD e cols, 1985). O aumento no V_{max} deste antiporte é a modificação observada nesta situação, indicando um aumento no número de transportadores por unidade de área ou um aumento no "turnover" destes transportadores. São descritas correlações positivas entre a atividade deste transportador e : gradiente pH transmembrana, conteúdo de proteína na dieta, peso renal, TFG/N e TFG (FINE, 1986).

O aumento do influxo de sódio pode representar o mecanismo para explicar o aumento da atividade da Na/K ATPase, observada em rins hipertrofiados (EPSTEIN e cols, 1978).

O ponto de ligação entre o antiporte Na/H e o crescimento celular pode ser tanto o influxo de sódio quanto a alcalinização intracelular (FINE, 1986; FINE e NORMAN, 1989).

Através de estudos em culturas de células BSC-1, na presença de seu inibidor específico de crescimento, observou-se que a adição de sódio ao meio de cultura promove crescimento celular, sem aumento do teor de DNA. O sódio agiu portanto como um estímulo para hipertrofia e não hiperplasia celular (FINE e cols, 1985-b). Neste mesmo modelo, a estimulação do antiporte Na/H pela insulina e hidrocortisona, presentes no meio de cultura, não foi afetada pelos inibidores das células BSC-1 (FINE e cols, 1985-a). Este transporte poderia representar o elo de ligação entre o estímulo inicial e o crescimento por hipertrofia e não hiperplasia.

1.7 - Fator de crescimento dependente de potássio baixo

Como já foi comentado anteriormente, a dieta crônica pobre em potássio é um modelo de estudo de hipertrofia renal. Hipocalemia crônica em ratos é associada a um aumento de 2 vezes na massa renal, às custas de

hiperplasia e hipertrofia. Esta proliferação celular ocorre preferencialmente ao nível do túbulo coletor, interstício e ramo ascendente espesso da alça de Henle (TOBACK e cols, 1977).

Em culturas de células BSC-1, a exposição das mesmas a um meio com potássio baixo leva à liberação de uma atividade estimuladora do crescimento; esta atividade estimuladora entretanto, ainda não foi isolada (MORDAN e TOBACK, 1984; WALSH-REITZ e TOBACK, 1984).

1.8 - Outros íons (cálcio e amônia)

a - Cálcio : existem evidências de que o fator sérico que estimula o crescimento de fibroblastos em cultura, atua via aumento do cálcio intracelular. Ionóforo de cálcio aumenta o influxo de sódio através de canais amilorida-sensíveis (OLIVER e VILLAREAL, 1983). Restrição de cálcio e aumento de parato-hormônio (PTH) aumentam a captação de cálcio em culturas de células renais (BORLE e UCHIKAWA, 1978; JOBIN e cols, 1984). Portanto, a atividade do cálcio citosólico pode participar do estímulo inicial ou dos fenômenos de regulação da HRC (FINE, 1986).

b - Amônia : uma taxa aumentada de amoniogênese ocorre em vários modelos de HRC (perda de massa renal, sobrecarga protéica, depleção de potássio e sobrecarga de cloreto de amônio). O estímulo para a hipertrofia parece ser o próprio aumento da amônia

intracelular visto que o pH intra e extracelular, praticamente não se altera nestes modelos (FINE e NORMAN, 1989). A amônia pode ainda atuar estimulando o antiporte Na/H ou ativando o cotransporte Na/HCO₃, na membrana basolateral. No modelo de depleção do potássio o aumento da produção de amônia é associado a hipertrofia e ativação do antiporte Na/H, entretanto não à TFG, que não se altera (TOLINS e cols, 1987).

2 - Fatores inibidores :

2.1 - Quando células, em placas de cultura, ficam confluentes, o crescimento celular é interrompido pelo processo regulatório chamado densidade-dependente. Em alguns tipos celulares como fibroblastos, a parada no crescimento se dá por esgotamento dos fatores de crescimento do meio de cultura. Em outras células, como as BSC-1, parece haver uma diminuição do número de receptores, dependente de uma diminuição na área da superfície celular (FINE, 1986).

2.2 - As células BSC-1 produzem inibidores de crescimento, de alto peso molecular, que interrompem o crescimento celular na fase G₁. Estes inibidores endógenos têm grande semelhança biológica e compete pelo mesmo receptor do fator transformador de crescimento beta (FTC-beta). Este último fator é citado por alguns autores como sendo o responsável pelo "feed-back" negativo que limita o crescimento celular em organismos adultos

(TUCKER e cols, 1984). Além disto, como já foi referido, em culturas de células renais BSC-1, o fator inibidor parece contribuir para a transformação de um estímulo para a hiperplasia em um estímulo capaz de gerar hipertrofia celular, que é o principal componente do crescimento na HRC (FINE e cols, 1985-b).

II-2.5) Origem da HRC :

FINE e NORMAN (1989) propuseram um modelo integrando fatores ligados à teoria do aumento do trabalho com os fatores de crescimento celular, para tentar explicar o desenvolvimento da HRC. Nesta proposta, modelos como redução de massa renal, sobrecarga de aminoácidos e proteínas, gravidez, expansão crônica de volume por mineralocorticóides, diabetes e administração de hormônios como T3 e testosterona, promoveriam inicialmente aumento da TFG/N e da TFG, que estariam ligados, em parte, ao aumento do antiporte Na/H e aumento da amônia intracelular. Por outro lado, modelos de depleção crônica de potássio e sobrecarga de cloreto de amônia, modificariam inicialmente o antiporte Na/H e a amônia intracelular que estariam ligados, em algum grau, a um aumento da TFG/N e da TFG.

A integração destes 3 fatores : 1) aumento da TFG/N e da TFG, 2) aumento do antiporte Na/H e 3) aumento da amônia intracelular, funcionaria como o estímulo inicial para o crescimento da célula renal. Este estímulo tornaria

as células renais, estacionárias na fase G0 do ciclo celular, sensíveis à ação dos fatores de crescimento e hormônios, normalmente existentes na circulação.

Esta célula, em fase G0, aumentaria a síntese (ou diminuiria a degradação) de RNA e proteínas, sem aumentar, de maneira significativa, o conteúdo de DNA. A combinação destes fatos acabaria por promover crescimento desta célula mas a manteria na fase G0, portanto sem divisão. Este crescimento (hipertrofia) sem divisão celular (hiperplasia) seria conseguido graças a genes que codificariam apenas estrutura, transporte celular e outras proteínas mas não teriam influência sobre o ciclo celular (FINE e NORMAN, 1989; WOLF e NEILSON, 1991). Outra possibilidade é que o estímulo para hiperplasia pudesse ser transformado em estímulo para hipertrofia, por fatores inibidores do crescimento autócrinos, como já foi discutido.

II-2.6) Papel da inervação na HRC :

DIBONA publicou em 1982, extensa revisão da literatura, demonstrando o papel da inervação renal na regulação do FSR, TFG e a influência dos barorreceptores arteriais, mecanorreceptores cardiopulmonares e quimiorreceptores, sobre esta regulação. A denervação renal (DNx) é seguida de aumento da diurese e natriurese. Este fenômeno poderia ser devido a aumento da TFG com aumento da carga filtrada de sódio ou por uma queda da reabsorção de

sódio, intrínseca do túbulo proximal. Esta revisão parece indicar que a natriurese e aumento da diurese pós UNx, se devem, provavelmente, à perda da atividade eferente do nervo simpático renal, que atua diretamente sobre as células epiteliais do túbulo renal, mediando a reabsorção de sal e água. Os vários trabalhos citados, falham em demonstrar alterações hemodinâmicas, forças físicas peritubulares ou hormônios circulantes, como participantes deste processo.

Com relação às alterações funcionais precoces pós UNx, ficou demonstrado que : 1) a UNx aguda pode produzir aumento na pressão arterial (PA) com diminuição do débito cardíaco (entretanto, a hipertensão arterial é mais frequente em modelos de HRC, onde se retira mais que 50% da massa renal), 2) pós UNx, ocorre natriurese e caliurese, como já foi comentado. A vagotomia cervical bilateral ou a administração de atropina, bloqueiam as respostas hemodinâmicas mas não a natriurese e caliurese. Estas parecem depender de um arco reflexo neuro-humoral, com a participação da atividade aferente do nervo renal e do peptídeo gamaMSH, como via eferente, já apresentado anteriormente em alterações funcionais pós UNx.

II-2.7) Papel fisiológico da HRC :

As alterações anatômicas e funcionais da HRC parecem ocorrer no sentido de melhorar o rendimento fisiológico da massa renal residual funcionante, como que

tentando minimizar as repercussões sobre a homeostase, devidas à perda de parte da massa renal.

Por outro lado, observações em modelos de perda progressiva de função renal, como nas glomerulonefrites experimentais (NEUGARTEN e cols, 1983) ou em modelos nos quais se retiram grande parte da massa renal, como na nefrectomia 11/12 (HOSTETTER e cols, 1981), têm sugerido que a HRC pode exercer um efeito deletério sobre a massa renal residual a médio e longo prazo. A este fenômeno BRENNER e cols (1982) chamaram de "preço biológico" da HRC.

O aparecimento de esclerose glomerular na evolução da HRC, parece estar ligado ao hiperfluxo glomerular e à hiperfiltração por néfro funcionante (BRENNER e cols, 1982; HOSTETTER e cols, 1981). O estímulo para que ocorra esclerose glomerular, poderia ser representado pela filtração de macromoléculas devido a alterações da permeabilidade do capilar glomerular, em consequência do aumento da pressão de filtração (MICHAEL e cols, 1980; OLSON e cols, 1982). A presença destas moléculas na matriz mesangial poderia desencadear aumento desta matriz e/ou proliferação das células mesangiais. Em contrapartida CELSI e cols, (1991) sugerem que o aumento da pressão de filtração não representa um fator indispensável ao aparecimento de hiperfluxo pós UNx.

Entretanto, estudo recentemente publicado, que compara a HRC de ratos submetidos a UNx com aqueles submetidos a nefrectomia 5/6, sugere que, neste último

modelo, a HRC resultante pode apresentar um componente importante de hiperplasia celular e que esta hiperplasia pode preceder o aumento da TFG e, portanto, a hiperfiltração ;deve ser ressaltado que neste experimento, o componente de hiperplasia, que foi medido pela incorporação de timidina marcada ao DNA, ocorre principalmente a nível tubular e não glomerular (MISKELL e SIMPSON, 1990).

Outro trabalho recente mostra que pode haver aumento da massa renal na HRC, com ou sem aumento concomitante no volume glomerular e que, apenas quando o aumento do volume glomerular ficou demonstrado, os animais apresentaram esclerose glomerular (MACKAY e cols, 1990). Além disto, outro estudo mostra que em ratos submetidos a nefrectomia 5/6, o aparecimento de hipertensão arterial se acompanha de esclerose glomerular e estes animais evoluem para insuficiência renal crônica (IRC); os ratos que se mantiveram normotensos não sofreram o processo de cronificação (BIDANI e cols, 1990).

Também parece importante na evolução da HRC para IRC, o teor de proteína na dieta; HOSTETTER e cols, (1981), mostraram, que a dieta hipoprotéica parece representar um fator de proteção contra o desenvolvimento de esclerose glomerular, pós nefrectomia subtotal (11/12).

Finalmente, algumas "toxinas urêmicas", substâncias que estão aumentadas no plasma urêmico e cujo nível plasmático se correlaciona com sintomas específicos do quadro clínico da uremia, por exemplo o PTH

(MUJAIS e cols, 1986), podem estar com sua produção aumentada e/ou seu catabolismo diminuído, em função dos processos adaptativos que ocorrem no manuseio de água e solutos pelos néfros remanescentes no desenvolvimento da HRC. Desta forma, a alteração funcional compensatória passa a representar um papel fisiopatológico na síndrome urêmica. Além disto, trabalho recente sugere que "toxinas urêmicas" dialisáveis pelo peritônio, podem ter influência na evolução da doença renal para a forma crônica (MOTOJIMA e cols, 1991).

II-3) "CLEARANCE" DE LÍTIO :

O estudo da reabsorção de sódio pelo néfro proximal e distal foi sempre limitado, pela falta de um marcador adequado deste transporte. O V_{max} de água, uma das técnicas utilizadas, não se mostrou totalmente confiável (THOMSEN, 1990). Métodos diretos como a micropunção e a microperfusão, trouxeram um avanço inquestionável neste campo, no entanto, também apresentam limitações como : néfros inacessíveis (juxtamedulares), segmentos inacessíveis do néfro à micropunção ("pars recta"), além de fatores inerentes às técnicas que podem produzir alterações nos padrões fisiológicos da excreção de sódio como anestesia, procedimentos cirúrgicos, etc. (GOTTSCHAK, Apud LEYSSAC, 1990; HOLSTEIN-RATHLOU e cols, 1982; THOMSEN e OLESEN, 1981).

Em 1969, THOMSEN e cols. publicaram estudo com a técnica do Cl^- como marcador da reabsorção de sódio e água, pelo túbulo proximal. Esta técnica se baseia em 4 premissas : 1- o lítio seria livremente filtrado no glomérulo, 2- o lítio seria reabsorvido no túbulo proximal, de maneira proporcional ao sódio e à água, 3- o lítio não seria reabsorvido nem secretado, pelos segmentos do néfro distais ao túbulo proximal - "néfro distal"(ND) e 4- o lítio não interferiria na função renal normal.

II-3.1) O íon lítio :

O lítio é um metal alcalino do grupo I-A da tabela periódica, grupo este que inclui íons biologicamente importantes como sódio e potássio. A distribuição do lítio, nos vários tipos de células, não parece ser passiva pois a sua concentração intracelular, sugere o seu bombeamento para fora das células e sua distribuição entre os vários tecidos também não é homogênea (HOLSTEIN-RATHLOU, 1990). Entretanto, a nível glomerular, o lítio é livremente filtrado (GODINICH e BATLLE, 1990; GREGER, 1990).

II-3.2) Reabsorção de lítio ao longo do néfro:

Para avaliar se o transporte de lítio é proporcional ao do sódio e ao da água, ao longo do TP e se não ocorre reabsorção nem secreção de lítio no ND, os

estudos foram conduzidos basicamente de 2 maneiras .
-1) bloqueio do transporte de sódio e água com diuréticos que atuam em segmentos conhecidos do néfro e -2) pela comparação dos resultados de CLi com os obtidos por micropunção.

1.1 - Estudos de micropunção : embora os estudos iniciais sobre o CLi tivessem sido realizados com diuréticos, só a partir da publicação de HAYSLETT e KASHGARIAN em 1979, a qual mostrava pela técnica de micropunção em ratos que a relação U/P de lítio, se mantinha em torno de 1 ao longo de todo o TP, portanto demonstrando que a reabsorção de lítio, sódio e água eram proporcionais neste segmento do néfro, é que o método foi aceito. Vários outros trabalhos comparando o CLi com estudos de micropunção, contribuíram para dar credibilidade à técnica (SHIRLEY e cols, 1983; THOMSEN e cols, 1981).

1.2 - Estudos com diuréticos : diuréticos que têm seu sítio de ação conhecido, foram importantes para se identificar, indiretamente, os segmentos do néfro que transportam o lítio. Desta maneira, diuréticos que agem no TP como a acetazolamida, aumentam o CLi (KIRCHNER, 1987; THOMSEN e LEYSSAC, 1986; THOMSEN e SCHOU, 1968). Os tiazídicos, que são diuréticos com ação no TD, geralmente não interferem no CLi (ATHERTON e cols, 1990; BOER e cols, 1989; THOMSEN e SCHOU, 1968); entretanto, alguns tiazídicos que apresentam atividade de inibição da anidrase carbônica, alteram o CLi de maneira semelhante à acetazolamida

(ATHERTON e cols, 1990; BOER e cols, 1989). A influência dos diuréticos de alça como a furosemida e a bumetanida sobre o CLi tem sido objeto de discussão na literatura. Alguns trabalhos mostram um aumento do CLi com o uso concomitante destes diuréticos e seus autores acreditam que isto se deva a um bloqueio do transporte de lítio que estaria ocorrendo na alça de Henle (ATHERTON e cols, 1987; ATHERTON e cols, 1990). Outros trabalhos não conseguem demonstrar alteração no CLi pelos diuréticos de alça. Seus autores acreditam que isto afasta um eventual transporte de lítio, neste segmento do néfro, e sugerem que os resultados conflitantes sejam decorrentes de uma atividade residual destes diuréticos sobre a anidrase carbônica, portanto agindo também a nível do TP (BOER e cols, 1990; CHRISTENSEN, 1990; THOMSEN e SCHOU, 1968). Finalmente, o diurético amilorida, que atua no final do túbulo distal e início do túbulo coletor, aumenta o CLi em ratos que foram submetidos a dieta pobre em sal (KIRCHNER, 1987). A explicação sugerida para este fato é que, nesta situação experimental, pode estar havendo transporte de lítio no túbulo distal, pelo canais de sódio amilorida-sensíveis. Em ratos com dieta normo ou hipersódica e em humanos, a amilorida praticamente não interfere no CLi (ATHERTON e cols, 1987; BOER e cols, 1988; KIRCHNER, 1987; ROOS e cols, 1985).

II-3.3) Prováveis mecanismos de transporte de Li

1 - no túbulo proximal : o mecanismo básico de transporte de lítio pelo TP deve ser similar ao do sódio. Da fração de reabsorção de sódio pelo TP, 1/3 se deve à via transcelular, 1/3 à via paracelular por eletrodifusão e 1/3 à via paracelular acompanhando o movimento da água. O componente transcelular depende principalmente do antiporte Na/H e secundariamente de canais de sódio (GREGER, 1990). O lítio tem afinidade pelo antiporte Na/H, podendo ser trocado por um ou por outro, dependendo do lado da membrana em que estiver colocado. Por outro lado, a Na/K ATPase tem baixa afinidade pelo Li (HOLSTEIN-RATHLOU, 1990); este fato impõe uma limitação à via transcelular para a reabsorção de lítio pelo TP pois não é conhecida uma via de saída da célula, para o lítio. Estes fatos sugerem que a via transcelular deve ser a mais importante.

2 - no "néfro distal" :

2.1 - ramo ascendente espesso da alça de Henle :

Parece que o lítio é transportado basicamente pela via paracelular. O Li tem afinidade pelo cotransporte Na-K-2Cl, entretanto esta afinidade é menor que a do Na, necessitando estar em alta concentração no lúmen para poder competir pelo transportador. Novamente, a ausência de um

canal de saída para o lítio, limita a via transcelular também neste segmento (GREGER, 1990).

2.2 - túbulo coletor :

Já neste segmento a via paracelular é pouco importante, visto que o gradiente é lumen negativo e o epitélio apresenta a via paracelular pouco permeável. O mecanismo provável de transporte é através dos canais de sódio amilorida-sensíveis; a falta de um canal para extrusão de lítio, limita esta via em condições normais (GREGER, 1990). Este mecanismo pode explicar uma eventual reabsorção de lítio em situações como por exemplo ratos com dieta pobre em sal, que apresentam queda do CLi, que é normalizada pela amilorida, como já citado anteriormente (KIRCHNER, 1987).

II-3.4) Lítio e função renal :

Na literatura são descritos vários efeitos tóxicos do lítio sobre os rins, alterando parâmetros de função renal como as excreções de água e sódio, diabetes insipidus nefrogênico, alterações histológicas tubulo-intersticiais (BURROWS e cols, 1978; HULLIN e cols, 1979; MYERS e cols, 1980) e insuficiência renal aguda (OLSEN, 1976).

O nível plasmático de lítio, considerado como terapêutico em clínica psiquiátrica, é de 0,7 a 1,1 mEq/l

(LIPPMANN, 1982). Alguns dos pacientes que recebem este tratamento apresentam lítio plasmático de 2 a 3 mEq/l.

Estes efeitos nefrotóxicos do lítio parecem ser dose-dependente. Portanto, para se evitar que o lítio possa interferir sobre a função renal normal, é sugerido por vários autores que a dose de lítio utilizada nos estudos de "clearance", deve resultar em nível plasmático inferior a 0,4 mEq/l; aceita-se que, abaixo deste valor, os referidos efeitos nefrotóxicos do lítio não se manifestam (GREGER, 1990; KOOHANS e cols, 1989; THOMSEN, 1984).

II-4) OBJETIVOS :

Os objetivos deste estudo foram :

1- Padronizar a técnica do estudo global da função renal em gaiolas metabólicas, utilizando-se do V_{max} e do CLi .

2- Avaliar o crescimento renal e as alterações da filtração glomerular e da excreção de sódio e potássio que ocorrem no desenvolvimento da HRC. O modelo escolhido foi o da uninefrectomia.

3- Estudar os parâmetros acima em condições fisiológicas, através do clearance global em gaiolas metabólicas individuais, onde os animais não se encontram

restritos por contenção e, avaliar o manuseio tubular de sódio pela técnica do CLi, a qual dispensa procedimentos como anestesia e cirurgia de preparação dos animais para os estudos.

4- Avaliar o papel da inervação renal na HRC. Para isto, foram feitos séries de experimentos em ratos portadores de rins residuais (pós-UNx) inervados e denervados, simulando a situação clínica do doador e do receptor de rim, respectivamente.

5- Verificar a participação de possíveis sítios do néfro nos mecanismos vicariantes da função renal após UNx, utilizando-se do CLi e do bloqueio de canais de sódio amilorida-sensíveis.

III) MATERIAIS e MÉTODOS :

III-1) ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO :

Foram utilizados ratos da raça Wistar (*Ratus norvegicus*), da linhagem Wistar-Hannover (WH), machos, fornecidos pelo Biotério Central da UNICAMP, Campinas, S.P.. Após o desmame os ratos recebiam como alimento apenas ração para ratos Labina, marca Purina, Campinas, S.P., que 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 pois aceita-se que a concentração normal de sódio, na dieta de rato, deva estar entre 0,25 e 0,5 g de sódio/100 g de ração, superior portanto ao nível mínimo recomendado para que se consiga promover crescimento e reprodução dos animais que é de 0,05 g/% (GANGULI e cols, 1969; GRUNERT e cols, 1950).

III-2) FORMAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS :

Para estudar a hipertrofia renal compensatória que se segue à uninefrectomia, em especial o aumento de tamanho do rim residual e as alterações adaptativas na filtração glomerular e na excreção de íons como o sódio e o potássio, foram realizadas 3 séries de experimentos, a saber : Série I - grupos de animais submetidos apenas à uninefrectomia direita (UNx-D); Série II - grupos de animais submetidos a UNx-D com denervação prévia do rim contralateral, rim esquerdo (DNx-E)

e Série III - grupos de animais submetidos a UNx-D e que recebiam o diurético amilorida - Ami (Sigma) por ocasião dos estudos em gaiola metabólica.

Em cada série foram formados 7 grupos experimentais, cada grupo constituído por 10 ratos tomados aleatoriamente. Os grupos, em cada série, diferenciaram-se entre si pelo tempo decorrido entre a uninefrectomia e a realização do estudo em gaiola metabólica (vide tabela 1). Assim foram formados os seguintes grupos :

Série I (UNx-D) :

Grupo I-1 : controle. Ratos com 2 rins intactos.

Grupo I-2 : estudado 1,5 horas pós UNx-D.

Grupo I-3 : estudado 3,0 horas pós UNx-D.

Grupo I-4 : estudado 2 dias pós UNx-D.

Grupo I-5 : estudado 4 dias pós UNx-D.

Grupo I-6 : estudado 8 dias pós UNx-D.

Grupo I-7 : estudado 16 dias pós UNx-D.

Série II (UNx-D + DNx-E) :

Grupo II-1 : controle. Ratos com 2 rins denervados.

Grupo II-2 : estudado 1,5 horas pós UNx-D.

Grupo II-3 : estudado 3,0 horas pós UNx-D.

Grupo II-4 : estudado 2 dias pós UNx-D.

Grupo II-5 : estudado 4 dias pós UNx-D.

Grupo II-6 : estudado 8 dias pós UNx-D.

Grupo II-7 : estudado 16 dias pós UNx-D.

III-3) PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS :

1 - Uninefrectomia direita - Os ratos foram anestesiados com éter etílico e colocados em decúbito lateral esquerdo. Após tricotomia da região lombar direita era realizada incisão lombar, de $\pm$ 2 a 3 cm de extensão, em sentido transversal logo abaixo do último arco costal, comprometendo pele e subcutâneo inicialmente e a seguir a parede muscular, chegando-se à loja renal no retroperitônio. O rim era exposto e descapsulado e em seguida, amarrava-se o hilo renal com fio de algodão 2-0 e o rim era retirado. A parede era fechada em 2 planos, sendo o plano muscular também com algodão 2-0, por pontos contínuos e a pele com algodão 1-0, por pontos separados. Encerrava-se o procedimento com antissepsia pelo Timerosal.

2 - Denervação renal - este procedimento foi realizado sempre 7 dias antes dos estudos experimentais em gaiolas metabólicas. Os ratos eram anestesiados com pentobarbital sódico a 2 %, via intraperitoneal, na dose de 30 mg/Kg de peso e colocados na mesa cirúrgica, em decúbito ventral, após tricotomia dorsal lombar ampla. Era realizada incisão cirúrgica de $\pm$ 4 a 5 cm de extensão, nas regiões dorsal e lombar, comprometendo pele e subcutâneo situados sobre os processos espinhosos vertebrais. Fazia-se a exposição da musculatura paravertebral e após o afastamento desta, chegava-se à loja renal retroperitoneal. Ambos os rins (no grupo controle, II-1) ou o rim esquerdo (nos demais

grupos) eram expostos por tração lateral delicada, através de fio de algodão 3-0 amarrado à capsula e ao tecido adiposo perirenal. O hilo renal era então dissecado, isolando-se a artéria e a veia renal na extensão de aproximadamente 0,5 cm. As artérias renais tinham sua camada adventícia despojada, após o que aplicava-se, em toda a sua circunferência, fenol a 10 %, preparado a partir de etanol 95 %. Fechava-se o plano muscular com algodão 2-0 por pontos contínuos e a pele com algodão 1-0 por pontos separados. Encerrava-se o procedimento cirúrgico com antissepsia pelo Timerosal (BELLO-REUSS e cols, 1975).

III-4) EXPERIMENTOS EM GAIOLAS METABÓLICAS :

Os estudos foram realizados em gaiolas metabólicas individuais de aço inoxidável (Movart, Ribeirão Preto, S.P., ref. 306), com início dos ensaios às 8 horas. Os animais receberam cloreto de lítio (Merck) 0,06 mEq/100 g de peso corporal (THOMSEN, 1984), administrado por gavagem, 14 horas antes do início dos experimentos. A partir deste momento cada rato foi colocado em uma gaiola metabólica individual, sem restrição de movimentos, em jejum para ração sólida e ingerindo água *ad libitum*.

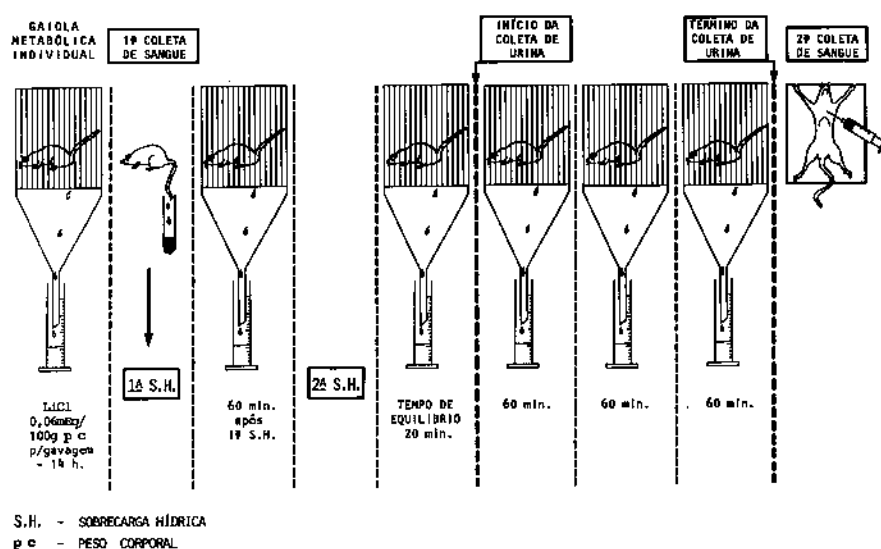
Os ratos foram submetidos a um período experimental de 3 horas, em estado vigíl. Para a obtenção de um fluxo urinário regular e estável, neste intervalo de tempo, os animais receberam, também por gavagem, uma sobrecarga hídrica de 10 % do peso corporal. Esta

sobrecarga foi administrada da seguinte maneira : inicialmente um volume de água correspondente a 5 X do peso, chamado de 1a. sobrecarga hídrica (1a. SH). Decorridos 60 minutos, os animais receberam nova sobrecarga de água de igual volume (2a. SH). Após um tempo de equilíbrio de 20 minutos, iniciava-se a coleta de urina que era mantida por 180 minutos (vide diagrama 1).

Nos grupos da série III, que receberam amilorida, esta droga foi administrada por gavagem, na dose de 30 ug/100 g de peso corporal (ATHERTON e cols, 1987), 4 horas e meia antes do início dos experimentos. Desta forma, o pico de ação da amilorida que aproximadamente ocorre em cerca de 6 horas, quando administrada por via oral, se dava aos 90 minutos depois de iniciada a coleta de urina, portanto no meio do período experimental.

DIAGRAMA 1

PROTOCOLO DE ESTUDO EM GAIOLA METABÓLICA



III-5) METODOLOGIA ANALÍTICA :

1 - Padronização da técnica do CLi.

Em estudos iniciais haviam poucas informações sobre o comportamento do lítio no plasma (PLi) e do lítio na urina (ULi) após sua administração por gavagem, em ratos. Em geral nos trabalhos experimentais com ratos, o lítio foi administrado misturado à ração na forma de papa. No presente protocolo optou-se pela administração do lítio na forma de cloreto de lítio por gavagem, havendo a necessidade da padronização desta técnica. Em estudos humanos, onde se administra lítio por via oral, a dose teste de carbonato de lítio é dada $\pm$ 12 horas antes dos experimentos (ATHERTON e cols, 1987; BOER e cols, 1987-a; BOER e cols, 1987-b).

Foi realizado, então, um estudo "piloto" em 5 ratos, administrando-se LiCl 0,06 mEq/100 g de peso corporal por gavagem em dose única, com acompanhamento da curva plasmática do lítio durante 8 dias, constatando-se uma estabilidade do seu nível plasmático entre 12 e 24 horas (figura 1). Adicionalmente, trabalhos em humanos mostram que 12 horas após a administração oral, o nível plasmático de lítio apresenta uma curva de decaimento entre 3 e 6 % por hora (KOOKANS e cols, 1989).

A partir destes dados, o presente estudo foi desenvolvido, com a administração de LiCl por gavagem, 14 horas antes do início dos experimentos.

Após a administração por via oral o lítio apresenta uma fase rápida de excreção urinária, que ocorre nas primeiras horas e uma fase lenta que se mantém por vários dias (SCHOU, 1954). Isto se deve a distribuição do lítio pelo compartimento intracelular e com afinidade diferente entre vários tecidos orgânicos. Não era conhecida até então a influência da diurese aquosa promovida pela sobrecarga hídrica (SH), sobre a dosagem do lítio na urina. Para isto, foi estudada a excreção urinária de lítio em 4 ratos, após administração de uma SH de 10 % do p.c. A figura 2 mostra os resultados obtidos para ULi em urina de 12 horas sem qualquer estímulo à diurese aquosa e, de 3 horas coletada após sobrecarga hídrica de 10 % do peso corporal, nos moldes do protocolo descrito no item III-4.

Notou-se que entre 12 e 18 horas após a administração de lítio, a excreção urinária em 3 horas, com sobrecarga prévia de água, é semelhante à excreção urinária não estimulada, colhida no mesmo período. Além disto, a concentração de lítio na urina diluída pela sobrecarga de água, medida por fotometria de chama, encontra-se na faixa de leitura confiável, apresentando um fator de correção de 0,982 (figura 3).

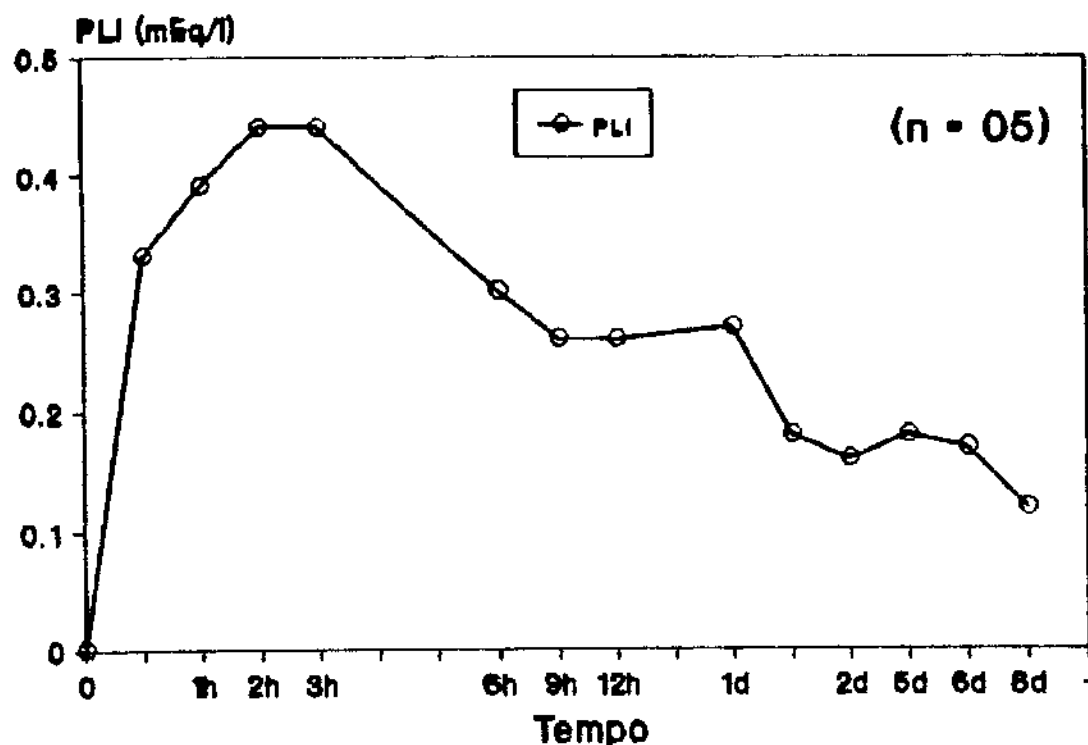


Fig. 1 : Curva plasmática de lítio.

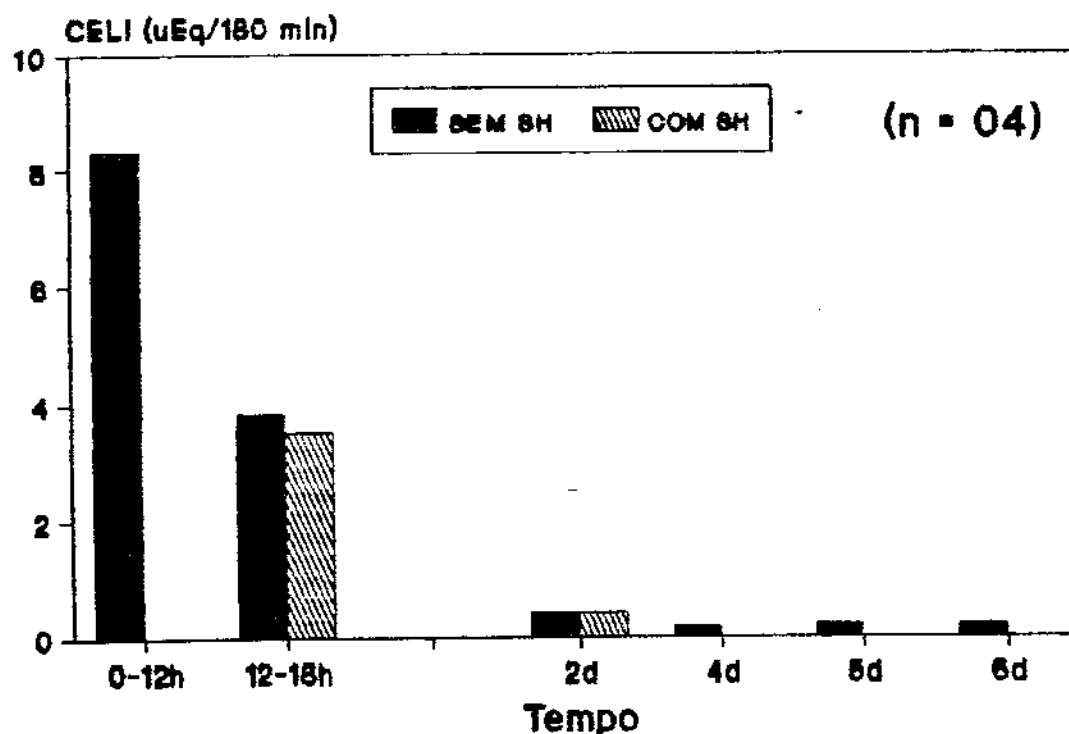


Fig. 2 : Curva urinária de lítio (carga excretada)

2 - Dosagens de lítio, sódio e potássio.

As medidas plasmáticas e urinárias de lítio, sódio e potássio foram realizadas por fotômetria de chama, através de um fotômetro Micronal, São Paulo, mod. 262. Os valores obtidos para a concentração de sódio na urina eram muito baixos, distantes do padrão de 144 mEq/l. Por este motivo foi construída uma curva de diluição do padrão até valores semelhantes aos obtidos nos experimentos; a partir desta curva foi calculado um fator de correção, aplicado aos valores medidos para a concentração urinária de sódio (figura 4).

3 - Creatinina endógena : a creatinina endógena foi medida pelo método colorimétrico de Brod-Sirota (BROD, 1973), em espectrofotômetro Procyon, São Paulo, S.P.

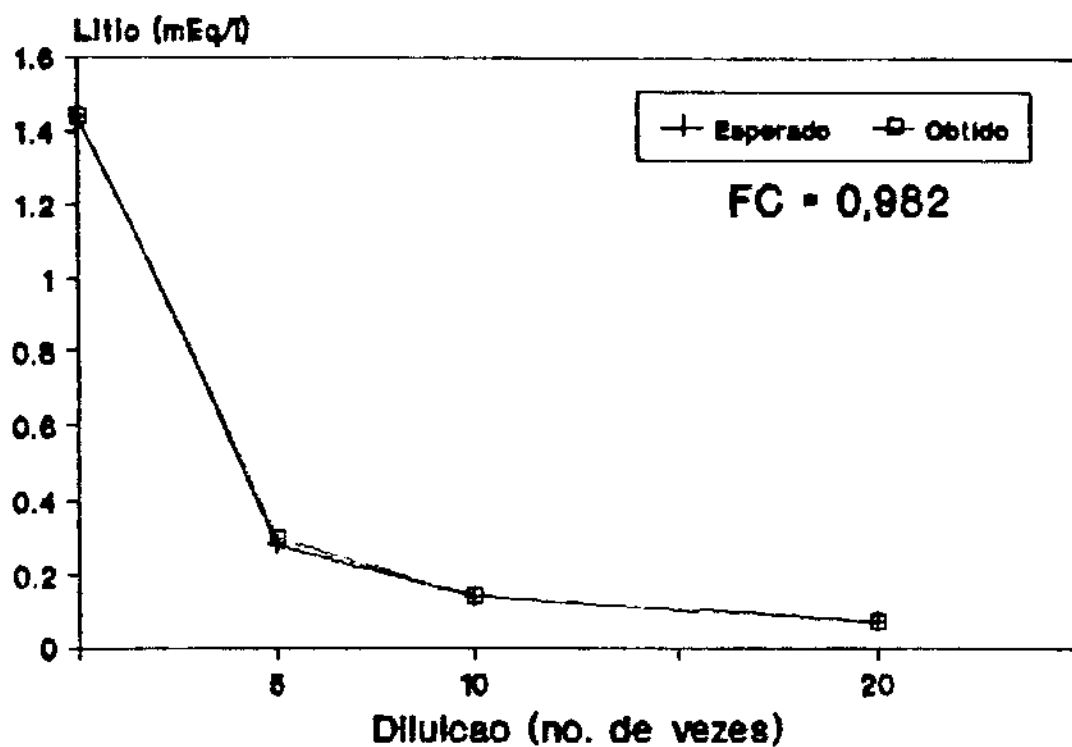


Fig. 3 : Curva de diluição do padrão de Li.

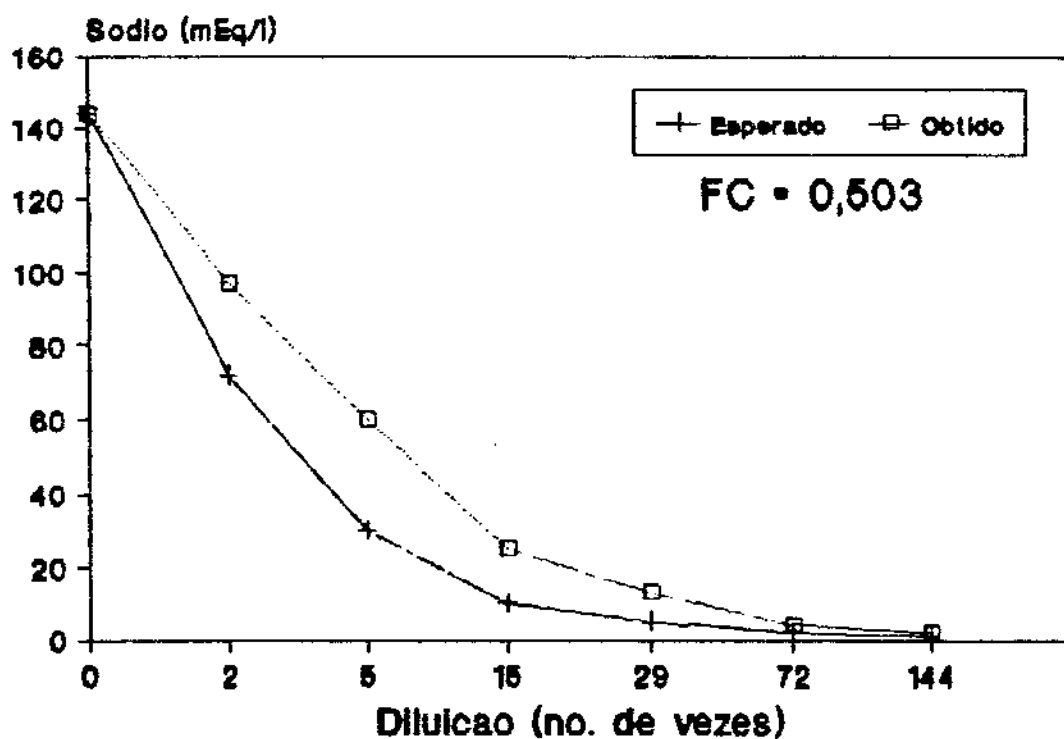


Fig. 4 : Curva de diluição do padrão de Na.

III-6) FÓRMULAS : as seguintes fórmulas foram utilizadas para os cálculos dos resultados apresentados :

III-6.1) Fórmulas convencionais de clearance e de fração de excreção :

1 - Clearance de creatinina (CCr) e de lítio (CLi) :

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

onde: U é a concentração urinária de creatinina ou lítio, V' é o volume urinário por minuto e P é a concentração plasmática de creatinina ou lítio.

2 - Fração de excreção (FE) de sódio, lítio e potássio :

$$\text{Fração de Excreção} = U \times P_{Cr} / P \times U_{Cr} (\%),$$

onde: U é a concentração urinária de Na, Li ou K; P_{Cr} é a concentração plasmática de creatinina; P é a concentração plasmática de Na, Li ou K e U_{Cr} é a concentração urinária de creatinina.

3 - Carga filtrada de sódio (CF) :

$$CF = P_{Na} \times CCr \text{ (uEq/min/100 g de peso),}$$

onde P_{Na} é a concentração plasmática de sódio.

III-6.2) Fórmulas usadas para avaliar o *manuseio tubular de sódio*, elaboradas a partir dos conceitos, referidos no capítulo Introdução, que definem o clearance de lítio como marcador da reabsorção de sódio pelo túbulo proximal :

4 - Aporte distal de sódio (AD) :

$$AD = FNa \times CLi \text{ (uEq/min/100 g de peso)},$$

representa a carga de sódio oferecida aos segmentos do néfro, distais ao túbulo proximal - " distal delivery ".

5 - Reabsorção proximal de sódio (RPNa) :

$$RPNa = CF - AD \text{ (uEq/min/100 g)},$$

representa a carga de sódio reabsorvida ao longo do túbulo proximal.

6 - Reabsorção fracional proximal de sódio (RFRP) :

$$RFRP = CF - AD / CF \times 100 \text{ (\%)},$$

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

7 - Reabsorção distal de sódio (RDNa) :

$$RDNa = AD - (UNa \times V') \text{ (uEq/min/100 g)},$$

onde UNa é a concentração urinária de sódio. Representa a carga de sódio que foi reabsorvida pelos segmentos do néfro, distais ao túbulo proximal.

8 - Reabsorção fracional distal de sódio I (RFRD-I) :

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

representa a fração do aporte distal que foi reabsorvida pelos segmentos distais do néfro.

9 - Reabsorção fracional distal de sódio II (RFRD-II) :

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

representa a fração da carga filtrada que foi reabsorvida pelos segmentos distais do néfro.

III-7) ANÁLISE ESTATÍSTICA :

III-7.1) Em cada série :

A análise dos resultados relativos aos vários parâmetros estudados, em cada uma das 3 séries experimentais, foi realizada aplicando-se a análise de variância (ANOVA) - "one-way", entre as médias de todos os grupos (1 a 7). As comparações múltiplas para a análise dos contrastes foram calculadas pelo Método de SCHEFFÉ,

considerando-se os resultados como estatisticamente significantes quando a probabilidade de sua casualidade era inferior a 5 % ($p < 0,05$).

III-7.2) Entre as séries :

Na análise comparativa dos resultados obtidos para as 3 séries, em cada tempo experimental e para cada um dos parâmetros estudados, o objetivo foi determinar as modificações promovidas nestes parâmetros pelas manobras de denervação e amilorida, em relação ao resultado obtido com a uninefrectomia. Para tanto foi utilizada a análise de variância (ANOVA) - "one-way" das médias dos incrementos (variações - Var. ou "delta") observados para os animais dos grupos experimentais (grupos 2 a 7 de cada série), em relação ao seu respectivo controle (grupo 1 de cada série). Como o fator tempo foi estudado na abordagem individual de cada série (item anterior), esta ANOVA - "one way" das médias dos incrementos, em cada tempo experimental, avalia o efeito tratamento (UNx, INx ou Ami) nas várias etapas da HRC. Além disto, aparentemente não havia sentido em se comparar manobras diferentes em fases distintas da HRC. Quando a ANOVA era considerada significativa, aplicava-se o teste *t* de Student ajustado pelo método de BONFERRONI, para a análise dos contrastes. Ambos os testes (ANOVA e Método de BONFERRONI) foram considerados estatisticamente significantes quando a probabilidade de sua casualidade era inferior a 5 % ($p < 0,05$).

III) RESULTADOS :

IV-1) Dosagem de lítio no plasma:

Os resultados das medidas de lítio plasmático em todos os grupos controles e experimentais, estão expressos pela média e valores mínimo e máximo encontrados em cada grupo; estes resultados são apresentados nas tabelas 3, 5 e 7 e mostram que, em todos os experimentos, o nível plasmático de lítio ficou sempre abaixo de 0,4 mEq/l, considerado o nível máximo permitido, no sentido de se prevenir a interferência direta deste íon sobre os parâmetros de função renal (vide introdução, p. 37).

IV-2) Resultados obtidos na série I (UNX):

As tabelas 2 e 3 e as figuras 5-a, 5-b, 6-a e 6-b mostram os resultados obtidos para esta série de experimentos.

Na tabela 2 está representada a evolução do peso do rim esquerdo (PRimE). Pode-se observar uma clara tendência em aumentar progressivamente o peso renal, em função do tempo decorrido entre a UNX e a realização dos estudos. Este aumento foi significativo estatisticamente (Método de SCHEFFÉ, grupos experimentais vs Co) nos tempos 4d e 16d. Nos tempos 1,5h, 3,0h, 2d e 8d não ficou demonstrado crescimento renal efetivo. Nota-se, entretanto,

uma tendência a diferenças nas médias dos pesos corporais (p.c.) entre alguns destes grupos, sendo este peso menor que o controle no tempo 1,5h e maior que o controle no tempo 3,0h (não significantes estatisticamente).

O volume urinário minuto (V'), mostrado na tabela 2, é semelhante em todos os grupos experimentais. Este dado parece refletir a diurese aquosa obtida após a sobrecarga hídrica de 10 % p.c., administrada imediatamente antes dos experimentos conforme protocolo experimental esquematizado no diagrama 1. A comparação dos resultados dos grupos experimentais com os do grupo controle (V' do animal controle dividido por 2 para expressar a formação de urina para cada um dos rins), mostra que o rim residual é capaz de excretar uma fração daquela sobrecarga hídrica equivalente ao animal controle com 2 rins. Portanto o volume urinário gerado pelo rim residual dos animais dos grupos experimentais representa praticamente o dobro do volume urinário gerado em cada rim dos animais controles.

O clearance de creatinina e o clearance de lítio (tabela 2), aumentam significativamente a partir de 1,5h, permanecendo elevados até o 16º dia pós UNx. A carga filtrada de sódio e o aporte distal de sódio, apresentam o mesmo comportamento (tabela 3).

Tabela 2 : resultados do peso corporal (p.c.), peso do rim esquerdo (PRimE), volume urinário minuto (V') e dos clearances de creatinina (CCr) e de lítio (CLi) na série I (uninefrectomia).

Parâmetros Grupos		p.c.	PRimE	V'	CCr	CLi
I-1 (Co) *	-	265±18	327±14	21,7±0,8	135,8±11,1	30,8±2,2
I-2 (1,5 h)	-	231± 5	359± 8	45,2±1,5 ^a	250,7±16,5 ^a	78,2±3,3 ^a
I-3 (3,0 h)	-	294± 8	317± 5	41,8±1,7 ^a	300,9±13,5 ^a	86,8±5,3 ^a
I-4 (2 d)	-	302± 6	360±16	40,7±7,2 ^a	250,8±11,7 ^a	75,7±6,2 ^a
I-5 (4 d)	-	262± 2	380± 4 ^a	40,2±2,0 ^a	270,4±30,1 ^a	69,2±4,7 ^a
I-6 (8 d)	-	256± 5	354±11	41,0±1,2 ^a	298,2±10,5 ^a	77,0±4,4 ^a
I-7 (16 d)	-	221± 4	399± 3 ^a	38,3±1,0 ^a	252,6±15,7 ^a	70,8±6,8 ^a

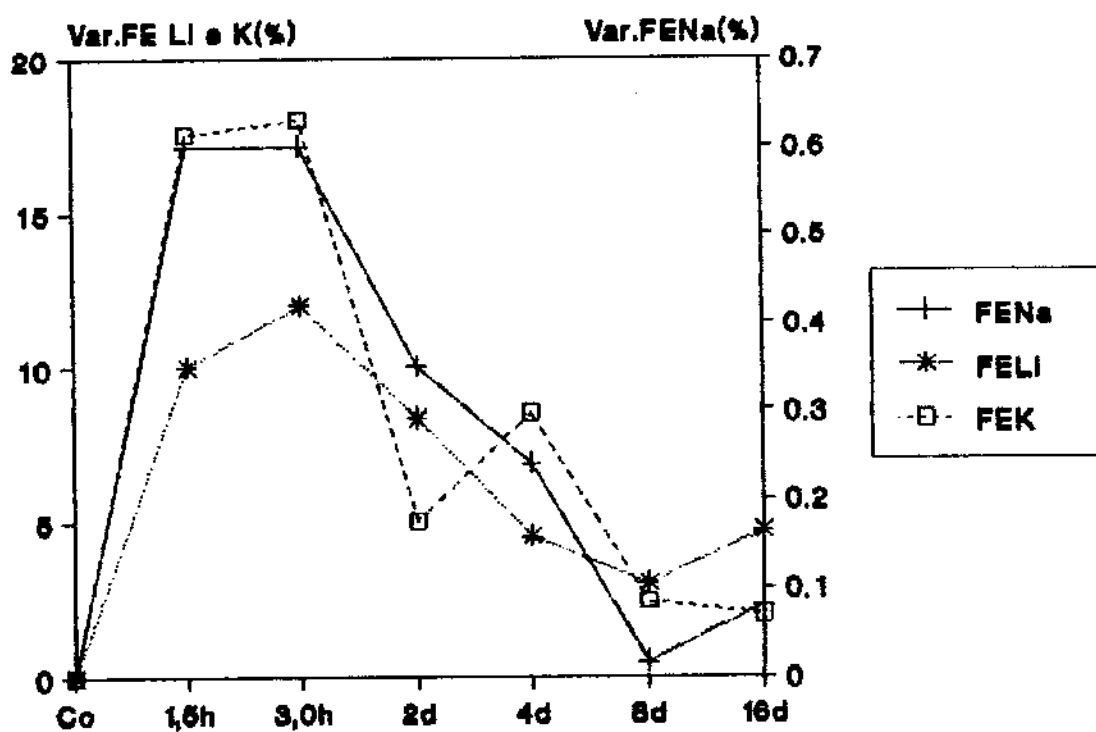
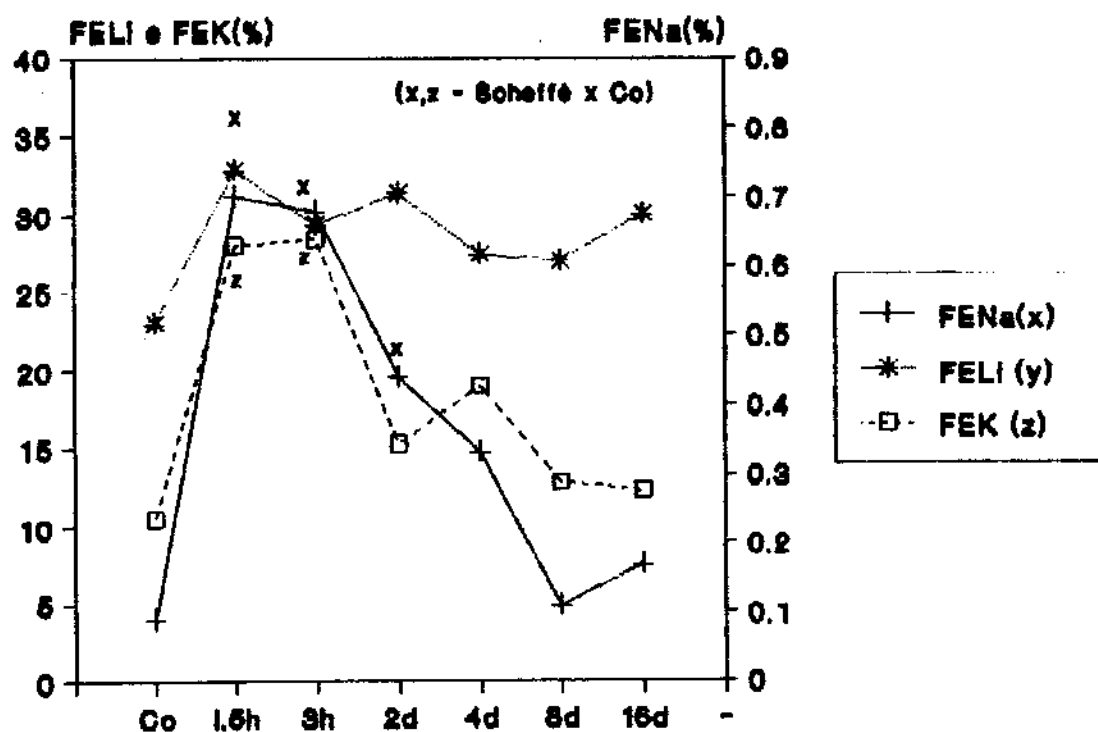
n = 10 ; $\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - p < 0,05 vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ); Co - controle; * - resultados expressos para 1 rim; p.c. - (g); PRimE - (mg/100 g p.c.); V', CCr e CLi - (ul/min/100 g p.c.).

Tabela 3 : resultados do nível plasmático de lítio e do manuseio tubular de sódio na série I (uninefrectomia). Carga filtrada de Na (CF), aporte distal de Na (AD), lítio no plasma (PLi).

Parâmetros Grupos		CF	AD	PLi
I-1 (Co) *	-	20,0±1,6	4,5±0,3	0,15 (0,12-0,18)
I-2 (1,5 h)	-	38,6±2,6 ^a	12,0±0,5 ^a	0,15 (0,12-0,18)
I-3 (3,0 h)	-	43,2±2,0 ^a	12,4±0,7 ^a	0,18 (0,12-0,24)
I-4 (2 d)	-	36,3±1,5 ^a	12,1±1,0 ^a	0,24 (0,18-0,36)
I-5 (4 d)	-	38,7±4,1 ^a	9,9±0,7 ^a	0,24 (0,18-0,30)
I-6 (8 d)	-	42,2±1,4 ^a	10,9±0,6 ^a	0,24 (0,18-0,30)
I-7 (16 d)	-	35,8±2,2 ^a	10,0±0,9 ^a	0,15 (0,12-0,18)

n = 10 ; $\bar{X} \pm$ EPM ; a - p < 0,05 vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ); Co - controle; * - resultados expressos para 1 rim; CF e AD (μ Eq/min/100 g p.c.); PLi - $\bar{X}$ em mEq/l, (valores mínimo e máximo).

As figuras 5-a e 5-b mostram a evolução das frações de excreção de sódio, lítio e potássio (FENa, FELi e FEK) e seus respectivos incrementos, em relação ao grupo controle. Nota-se que as FEs para os 3 ions aumentam precocemente pós UNx (1,5h). A partir do 2º dia pós UNx as FEs de sódio, potássio e lítio tendem a voltar aos valores controles, sendo que os resultados obtidos para as FEs no 4º dia pós UNx são semelhantes aos seus respectivos controles. Entre o 8º e o 16º dia parece ocorrer novamente uma tendência a um pequeno incremento nas FEs de sódio e lítio (não significante estatisticamente), mas a FEK se mantém constante.



A figura 6-a mostra a relação entre a evolução da FENa e o manuseio tubular de sódio, avaliado pela reabsorção fracional proximal (RFRP) e a reabsorção fracional distal tomada em relação à CF (RFRD-II). Podemos observar que a fase de natriurese (aumento da FENa em 1,5h e 3,0h, já comentada com relação às figuras 5-a e 5-b), corresponde a uma queda na RFRP e um aumento concomitante na reabsorção distal absoluta, que se reflete em uma maior RFRD-II. Portanto o néfro distal aumenta sua participação na reabsorção tubular total de sódio (RTTNa).

Na figura 6-b está também representada a evolução da reabsorção fracional distal-I (RFRD-I), que mede a reabsorção de sódio pelos segmentos do néfro situados distalmente ao túbulo proximal, tomada em relação ao AD. Pode-se notar que inicialmente (1,5h e 3,0h) há uma queda nos valores deste parâmetro. A partir de 2d ocorre uma tendência a recuperação, que se completa no 4º dia (RFRD-I deste grupo igual ao Co). No tempo 16d este parâmetro se apresenta novamente em um nível abaixo do controle e embora esta diferença seja de pequena magnitude ela é significativa. Portanto, observa-se uma diminuição temporal da RFRD-I, em relação à carga de sódio oferecida, significando que embora haja um aumento na reabsorção distal absoluta, há uma limitação na capacidade destes segmentos tubulares em compensarem uma demanda aumentada agudamente em termos de carga de sódio.

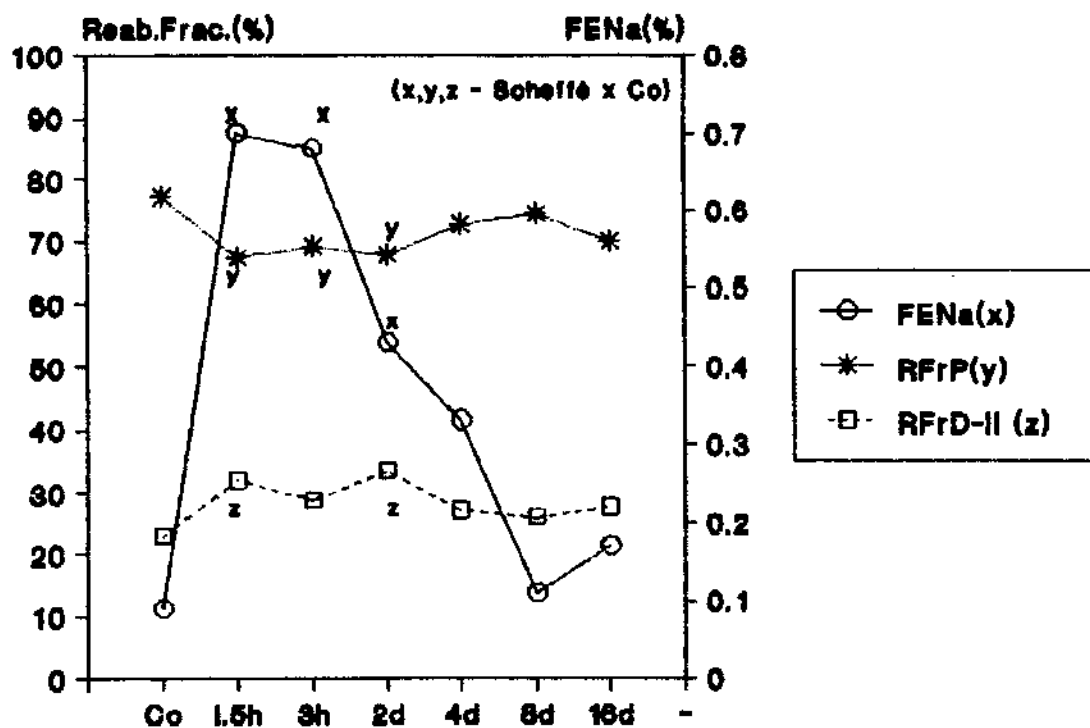


Fig. 6-a : FE x manuseio tubular de Na (Série I)
(FENa, RFRP e RFRD-II - ANOVA $p < 0,02$)

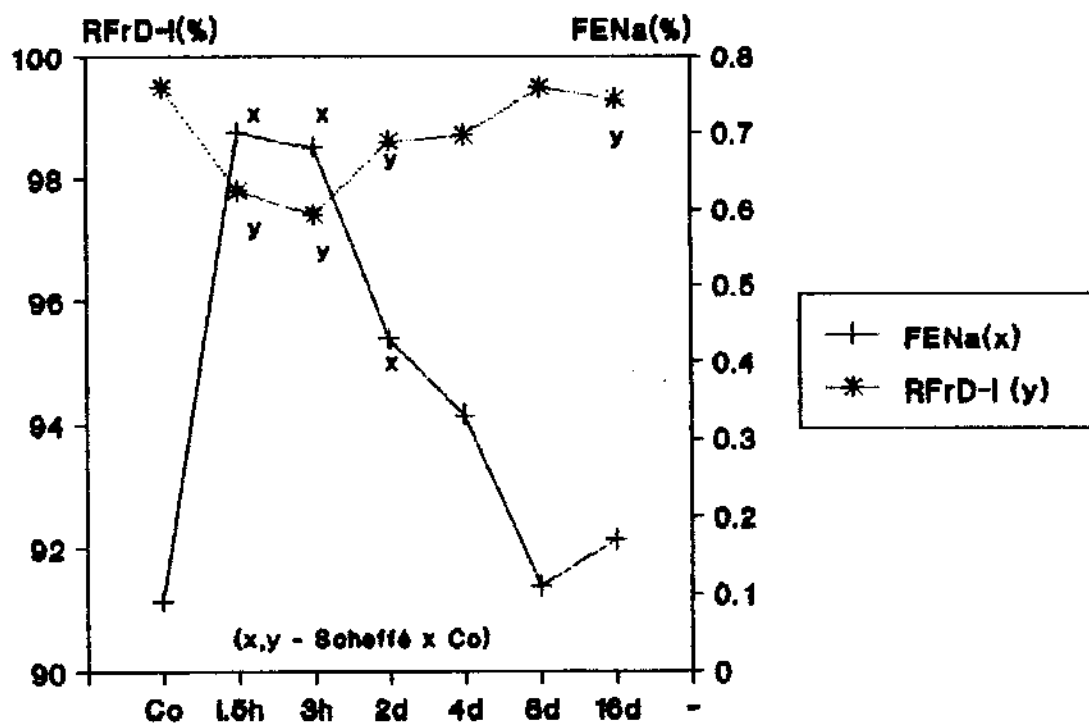


Fig. 6-b : FE x manuseio tubular de Na (Série I).
(FENa e RFRD-I - ANOVA $p < 0,001$)

IV-2) Resultados obtidos na série II (UNx):

As tabelas 4 e 5 e as figuras 7-a, 7-b, 8 e 8-b mostram os resultados obtidos para esta série de experimentos.

Na tabela 4 está representada a evolução do PRmE no desenvolvimento da HRC, nesta condição experimental de rim residual denervado. Pode-se observar um crescimento renal significativo a partir do 22 dia pós UNx.

O comportamento dos parâmetros V' , CCr, CLi, CF e AD (tabelas 4 e 5) é semelhante ao descrito para a série I.

Tabela 4 : resultados do peso corporal (p.c.), peso do rim esquerdo (PRimE), volume urinário minuto (V') e dos clearances de creatinina (CCr) e de lítio (CLi) na série II (denervados).

Parâmetros Grupos		p.c.	PRimE	V'	CCr	CLi
II-1 (Co) *	-	237± 6	321± 6	19,5±0,6	126,5± 8,9	38,4± 3,1
(n=10)						
II-2 (1,5 h)	-	279±11	328±13	43,3±1,0 ^a	266,5±31,0 ^a	95,7±13,0 ^a
(n=10)						
II-3 (3,0 h)	-	279±12	309± 9	42,4±1,6 ^a	282,2±12,1 ^a	78,6± 5,5 ^a
(n= 9)						
II-4 (2 d)	-	238± 3	356± 6 ^a	39,7±1,3 ^a	255,4±12,0 ^a	71,0± 4,8 ^a
(n= 9)						
II-5 (4 d)	-	223±14	404±14 ^a	39,1±0,9 ^a	286,7±18,1 ^a	68,9± 8,8 ^a
(n= 8)						
II-6 (8 d)	-	202± 7 ^a	454±11 ^a	36,6±0,9 ^a	268,9±25,0 ^a	65,4± 3,1 ^a
(n= 9)						
II-7 (16 d)	-	229± 5	421± 8 ^a	43,3±0,9 ^a	320,7±22,3 ^a	81,6± 5,0 ^a
(n= 9)						

$\bar{X} \pm$ EPM; a - $p < 0,05$ vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ); Co - controle; * - resultados expressos para 1 rim; p.c. - (g); PRimE - (mg/100 g p.c.); V', CCr e CLi - (ul/min/100 g p.c.).

Tabela 5 : resultados do nível plasmático de lítio e do manuseio tubular de sódio na série II (denervados). Carga filtrada de Na (CF), aporte distal de Na (AD), lítio no plasma (PLi).

Parâmetros Grupos		CF	AD	PLi
II-1 (Co) *	-	18,4±1,2	5,6±0,4	0,15 (0,12-0,18)
(n=10)		^a	^a	
II-2 (1,5 h)	-	38,4±4,4	13,7±1,8	0,18 (0,12-0,24)
(n=10)		^a	^a	
II-3 (3,0 h)	-	41,1±1,7	11,4±0,8	0,24 (0,12-0,30)
(n= 9)		^a	^a	
II-4 (2 d)	-	38,2±2,1	10,6±0,7	0,21 (0,12-0,24)
(n= 9)		^a	^a	
II-5 (4 d)	-	42,2±2,6	10,1±1,3	0,21 (0,12-0,24)
(n= 8)		^a	^a	
II-6 (8 d)	-	39,3±3,7	9,5±0,4	0,18 (0,12-0,24)
(n= 9)		^a	^a	
II-7 (16 d)	-	47,0±3,3	11,9±0,7	0,21 (0,12-0,24)
(n= 9)		^a	^a	

$\bar{X} \pm$ EPM; a - p,0,05 vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ), Co - controle; * - resultados expressos para 1 rim; CF e AD (μ Eq/min/100 g p.c.); PLi - X em mEq/l, (valôres mínimo e máximo).

As figuras 7-a e 7-b mostram, respectivamente, a evolução temporal das FEs e dos incrementos das FEs em relação ao controle, nos animais denervados. Nota-se que as FEs de sódio e potássio aumentam após a UNx (1,5h) e tendem à queda precoce a partir de 3,0h, retornando aos níveis controles em 2 dias. Entre o 4º e o 16º dia a FELi ainda se mantém no nível controle mas mostra uma tendência a um decréscimo (não significante nos contrastes pelo método de SCHEFFÉ), acompanhada por uma tendência a elevação da FENa, estatisticamente significante apenas no 16º dia.

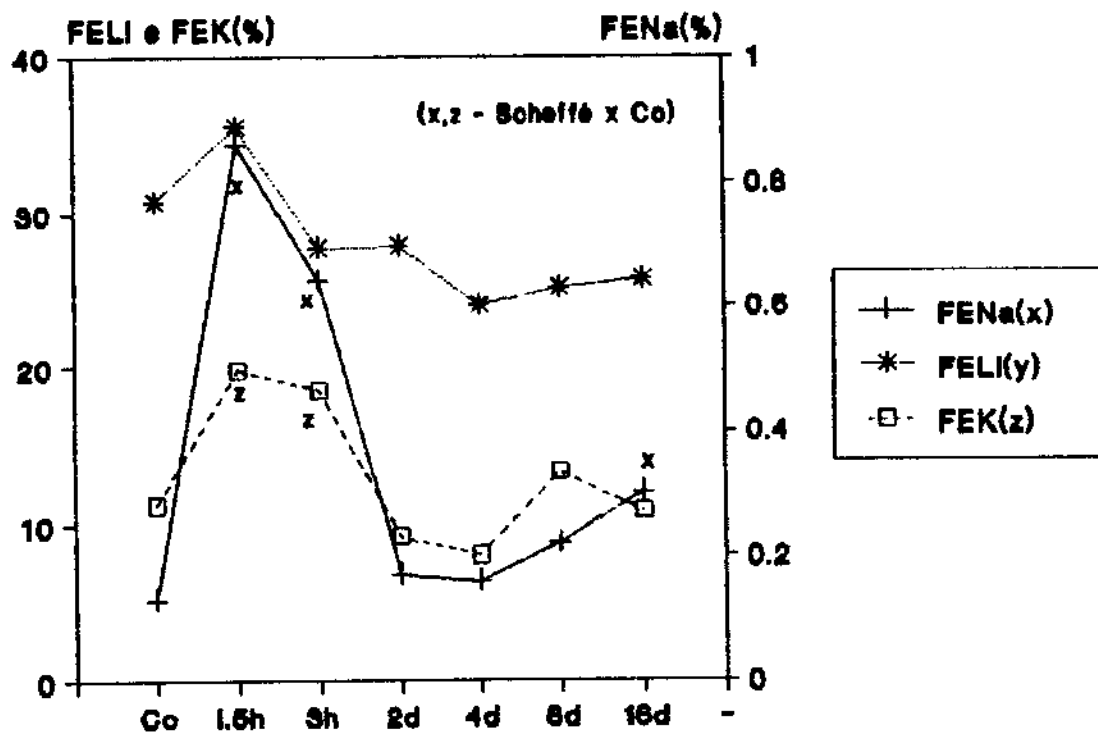


Fig. 7-a : FE (Na, Li e K) na Série II. -
(Na, Li e K - ANOVA $p < 0,001$)

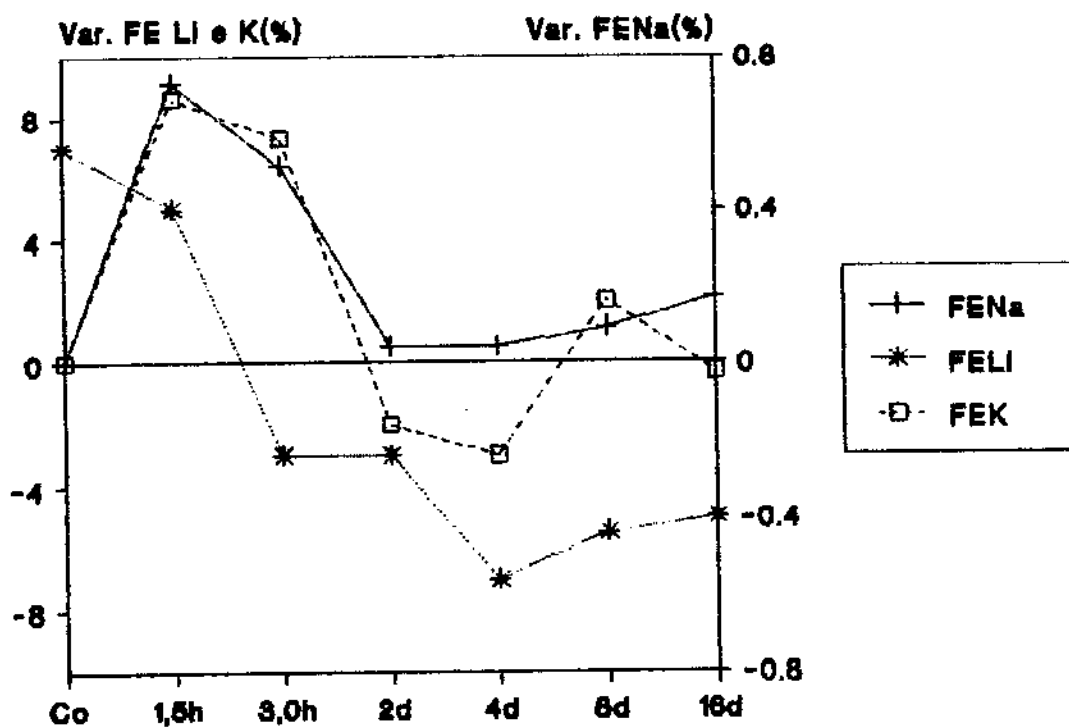


Fig. 7-b : Incremento nas FEs na serie II.

A figura 8-a mostra a evolução da FENa em relação ao manuseio tubular de sódio, avaliado pela RFrP e RFrD-II. Nota-se que, à semelhança do que ocorre na série I, a fase de natriurese parece corresponder a combinação de queda na RFrP e aumento na RFrD-II, que entretanto não são significantes estatisticamente na presente série. Por outro lado uma tendência a aumento na RFrP com queda na RFrD-II (não significantes), coincide com o retorno da FENa ao nível controle. A partir de 4 dias pós UNx ocorre novamente uma tendência a aumento da FENa, já descrito no parágrafo anterior. A evolução da FENa neste intervalo de tempo, é acompanhado por uma tendência da RFrP em manter-se acima do nível controle (não significante estatisticamente), enquanto a RFrD-II tende a permanecer abaixo do nível controle (não significante estatisticamente); estes dados sugerem uma menor participação do ND na RTTNa nesta fase da HRC de ratos denervados. Estes fatos poderiam representar uma prévia adaptação à denervação, uma vez que os níveis basais da RFrP (menor) e RFrD-II (maior) no grupo II-1 são diferentes em relação ao grupo I-1 (vide figuras 19 e 21). Ao mesmo tempo, a figura 8-b também mostra uma diminuição significativa da RFrD-I, nas fases de natriurese precoce (1,5h e 3,0h) e tardia (entre o 8º e 16º dia pós UNx). Portanto, a capacidade relativa do ND denervado em reabsorver sódio parece estar diminuída após a UNx, o que poderia permitir o reaparecimento da natriurese, embora de menor intensidade, quando associada a uma reabsorção proximal normal.

A figura 8-b mostra a evolução na RFrD-I com padrão diferente do observado na série 1. Embora a queda inicial em 1,5h e 3,0h seja semelhante à observada nos animais apenas uninefrectomizados, o retorno ao nível controle ocorre mais precocemente no grupo denervado (2d e 4d). Além disto, a partir do 8º dia ocorre nova queda na RFrD-I que não mais retorna ao nível controle até o 16º dia.

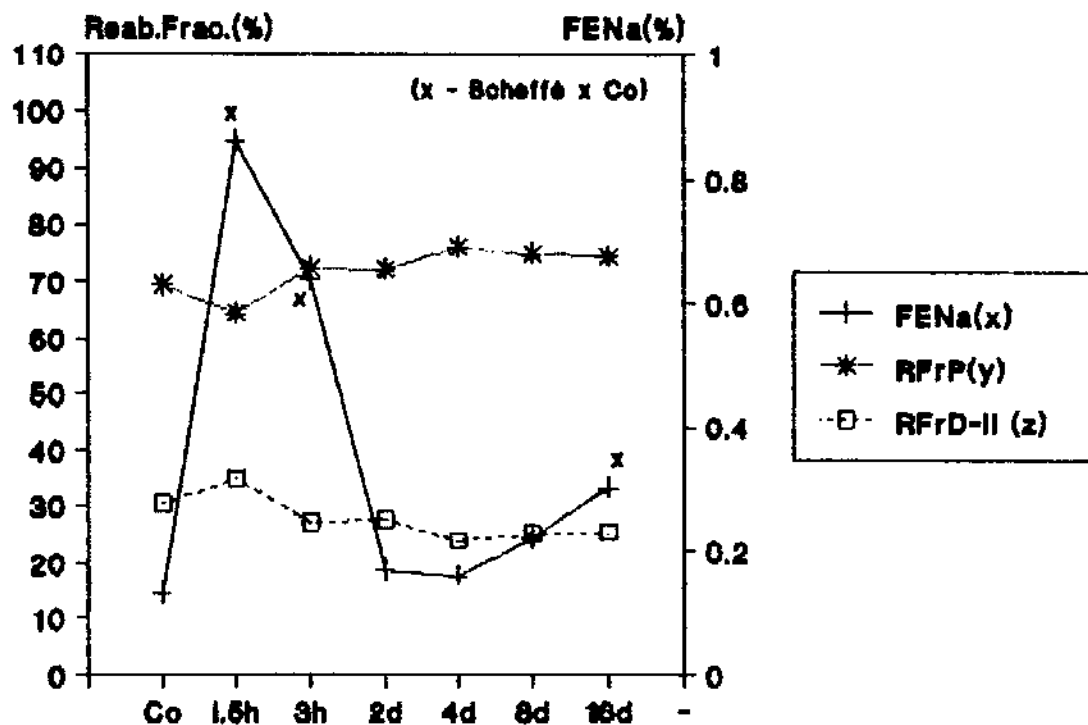


Fig. 8-a : FE x manuseio tubular de Na (Série II).
(FENa, RFRP e RFRD-II - ANOVA $p < 0,001$)

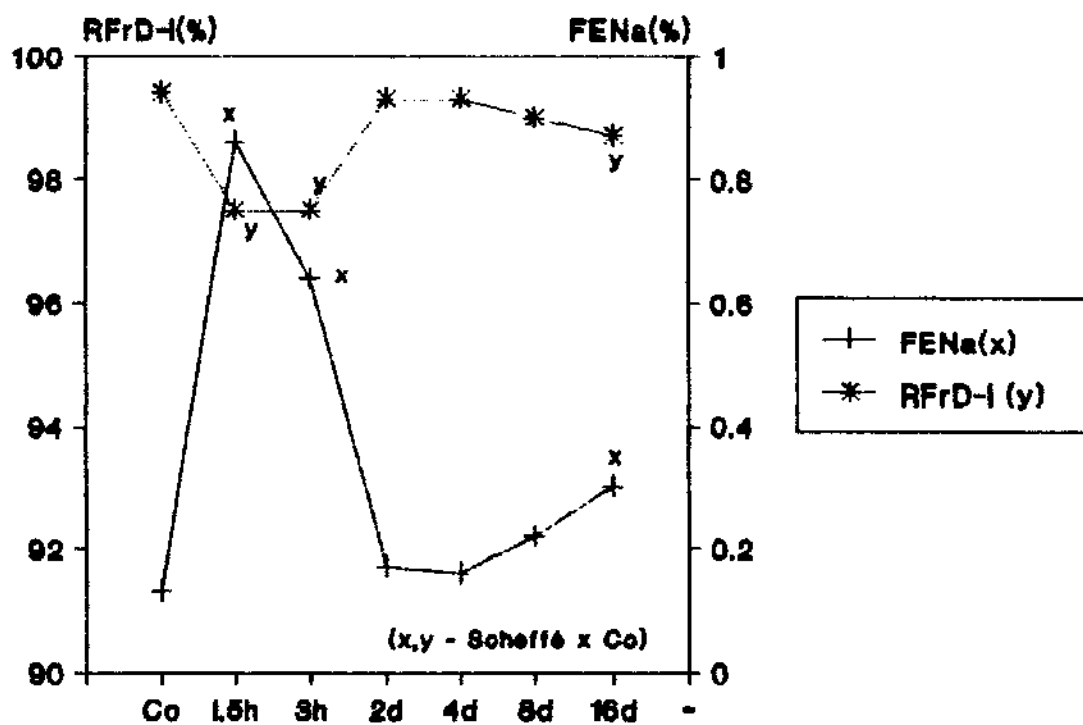


Fig. 8-b : FE x manuseio tubular de Na (Série II).
(FENa e RFRD-I - ANOVA $p < 0,001$)

IV-4) Resultados obtidos na série III (Ami):

As tabelas 6 e 7 e as figuras 9-a, 9-b, 10-a e 10-b mostram os resultados obtidos para esta série de experimentos.

Na tabela 6 está representada a evolução do PRImE nesta série experimental. Pode-se observar um crescimento renal desde 3,0h pós UNx, que se mantém até o 16^a dia.

O comportamento dos parâmetros V', CCr, CLi, CF e AD (tabelas 6 e 7) é semelhante ao observado para as 2 séries anteriores (I e II).

Tabela 6 : resultados do peso corporal (p.c.), peso do rim esquerdo (PRimE), volume urinário minuto (V') e dos clearances de creatinina (CCr) e de lítio (CLi) na séries III (amilorida).

Parâmetros Grupos		p.c.	PRimE	V'	CCr	CLi
III-1 (Co) *	-	271±8	300±6	21,4±0,5	135,5±12,1	32,4±8,4
III-2 (1,5 h)	-	274±8	322±3	44,1±1,6 ^a	210,3±10,6 ^a	85,6±6,0 ^a
III-3 (3,0 h)	-	274±8	327±5 ^a	41,6±1,5 ^a	287,7±30,6 ^a	67,4±5,5 ^a
III-4 (2 d)	-	204±4 ^a	390±6 ^a	40,2±1,5 ^a	221,9±9,6 ^a	83,5±4,2 ^a
III-5 (4 d)	-	253±4	369±5 ^a	42,7±1,7 ^a	201,9±19,8	63,9±4,3 ^a
III-6 (8 d)	-	293±5	361±7 ^a	36,2±0,6 ^a	271,8±18,4 ^a	60,3±2,7 ^a
III-7 (16 d)	-	290±5	395±6 ^a	42,9±1,2 ^a	246,0±18,1 ^a	75,6±2,5 ^a

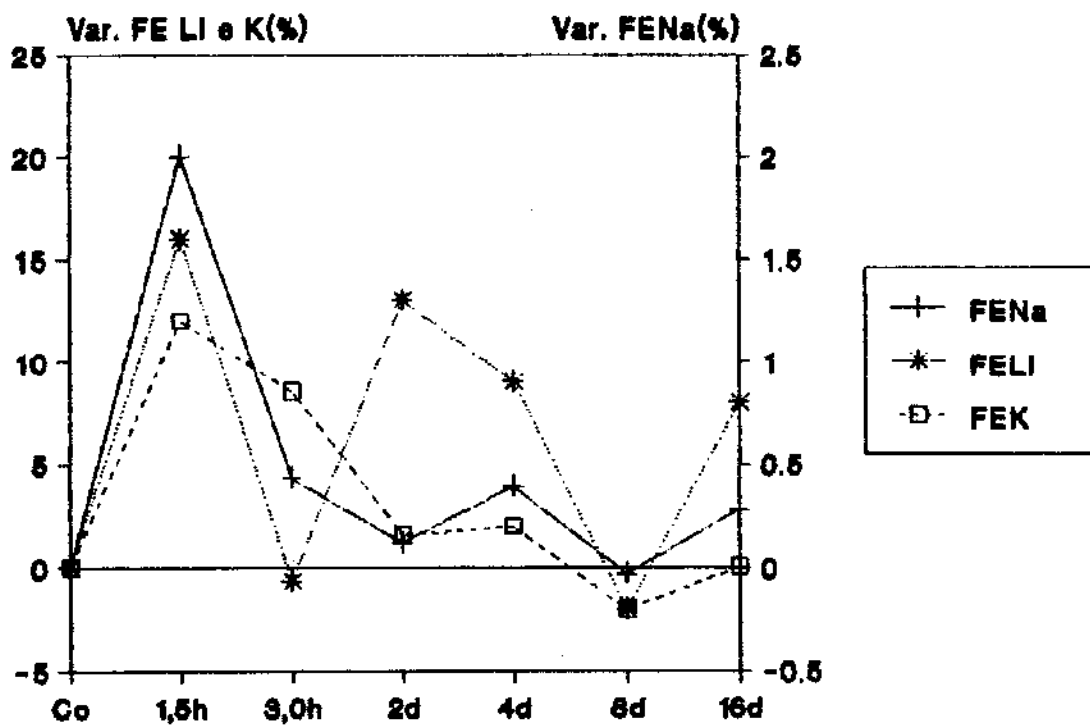
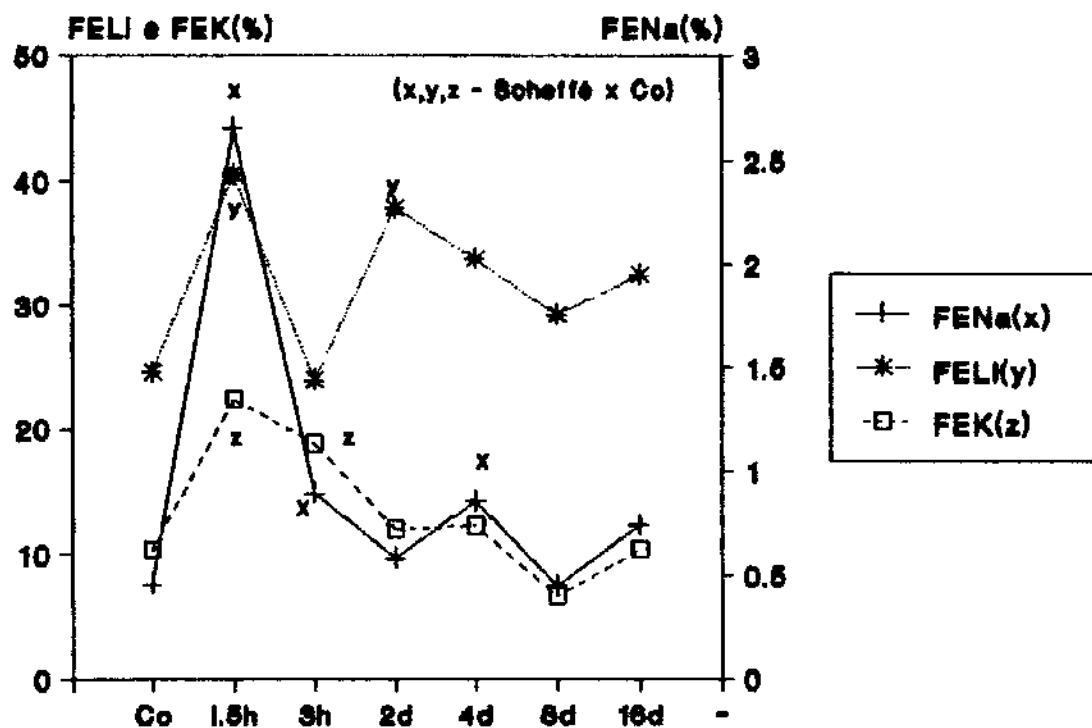
n = 10; $\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - p < 0,05 vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ); Co-controle ;
 * - resultados expressos para 1 rim; p.c. - (g); PRimE-(mg/100 g p.c.);
 V', CCr e CLi - (ul/min/100 g p.c.).

Tabela 7 : resultados do nível plasmático de lítio e do manuseio tubular de sódio na série III (amilorida). Carga filtrada de Na (CF), aporte distal de Na (AD) e lítio no plasma (PLi).

Parâmetros Grupos		CF	AD	PLi
III-1 (Co) *	-	19,5±1,7	4,68±0,3	0,15 (0,12-0,18)
III-2 (1,5 h)	-	30,1±1,5 ^a	12,26±0,8 ^a	0,12 (0,12-0,12)
III-3 (3,0 h)	-	41,7±4,3 ^a	9,78±0,8 ^a	0,16 (0,12-0,18)
III-4 (2 d)	-	32,7±1,3 ^a	12,32±0,6 ^a	0,15 (0,12-0,18)
III-5 (4 d)	-	29,6±2,9 ^a	9,38±0,6 ^a	0,21 (0,18-0,24)
III-6 (8 d)	-	39,4±2,6 ^a	8,70±0,4 ^a	0,24 (0,18-0,30)
III-7 (16 d)	-	36,4±2,7 ^a	11,20±0,3 ^a	0,18 (0,12-0,24)

n = 10 ; $\bar{X} \pm$ EPM ; a - p < 0,05 vs Co (ANOVA + SCHEFFÉ) ; Co - controle; * - resultados expressos para í rim; CF e AD-(μ Eq/min/100 g p.c.); PLi - X em mEq/l, (valôres mínimo e máximo)

As figuras 9-a e 9-b mostram a evolução das FEs de sódio, lítio e potássio nesta série. Pode-se notar que ocorre precocemente um aumento na FENa acompanhada de aumento na FELi e FEK (1,5h pós UNX). No tempo 3,0h a FELi retorna ao nível controle e a FENa apresenta também uma queda mantendo-se, entretanto, pouco acima do nível controle. Em 2 dias pós UNx a FENa retorna ao nível controle enquanto a FELi se eleva significativamente. A partir desta fase da HRC, a FELi tende a cair retornando ao nível controle. A administração de amilorida mostra novamente uma natriurese, de pequena magnitude, no tempo 4 d. A evolução da FEK apresenta o mesmo comportamento descrito para a FENa, exceto por não acompanhar o pequeno aumento da natriurese observado no tempo 4d.



A figura 10-a mostra a evolução temporal da FENa em relação ao manuseio tubular de sódio, avaliado pela RFrP e RFrD-II, após a administração de amilorida. Nota-se que a natriurese inicial, à semelhança das outras 2 séries, se deve a uma diminuição da RFrP que ocorre concomitantemente com um aumento na RFrD-II. O retorno deste 2 parâmetros ao nível controle corresponde à fase de queda da FENa, que retorna ao nível controle no tempo 3,0h. Entretanto, nova queda na RFrP e aumento na RFrD-II, entre 2 e 4 dias não promove natriurese com a administração concomitante de amilorida. A figura 10-b mostra que os níveis da RFrD-I estão diminuídos entre 1,5h e 3,0h, coincidindo com a fase de natriurese precoce, de grande monta. A partir de 2 dias pós UNx este parâmetro se encontra novamente no nível controle, podendo explicar a ausência de natriurese, apesar da queda da RFrP e aumento concomitante da RFrD-II nesta fase da HRC. Entretanto, pequenas oscilações, não significativas estatisticamente, correspondem às alterações discretas da natriurese nos tempos 2d e 4d. Com 8 dias pós UNx a RFrP, RFrD-II e RFrD-I estão em níveis controles, não ocorrendo natriurese.

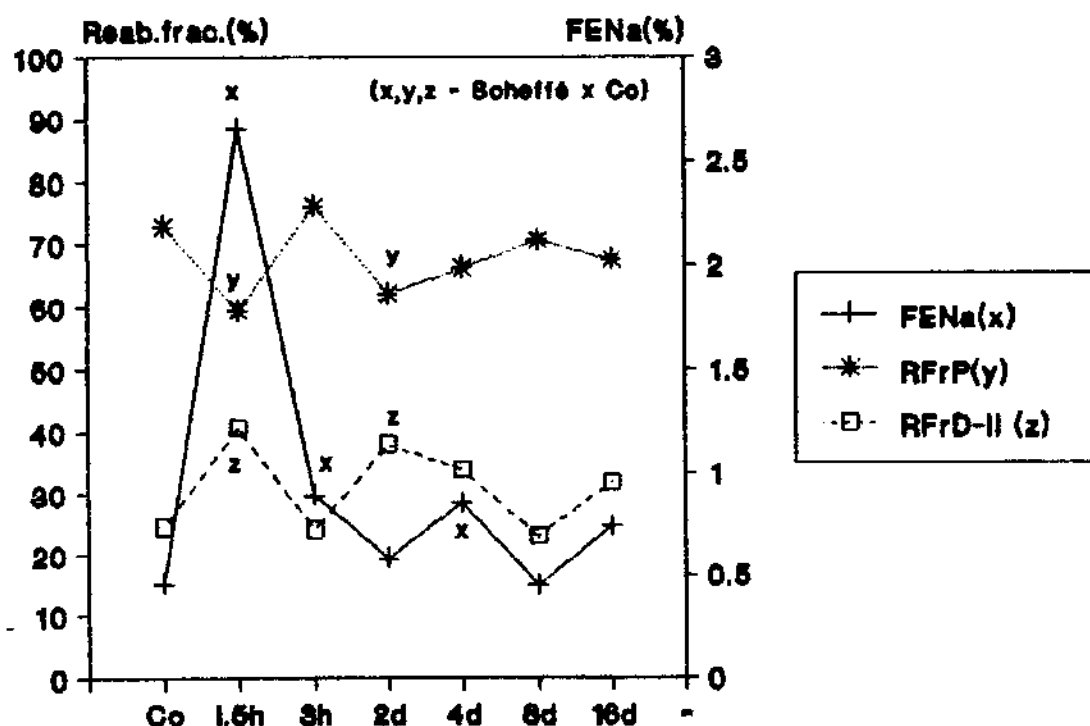


Fig. 10-a : FE x manuseio tubular de Na (Série III).
(FENa, RFRP e RFRD-II - ANOVA $p < 0,001$)

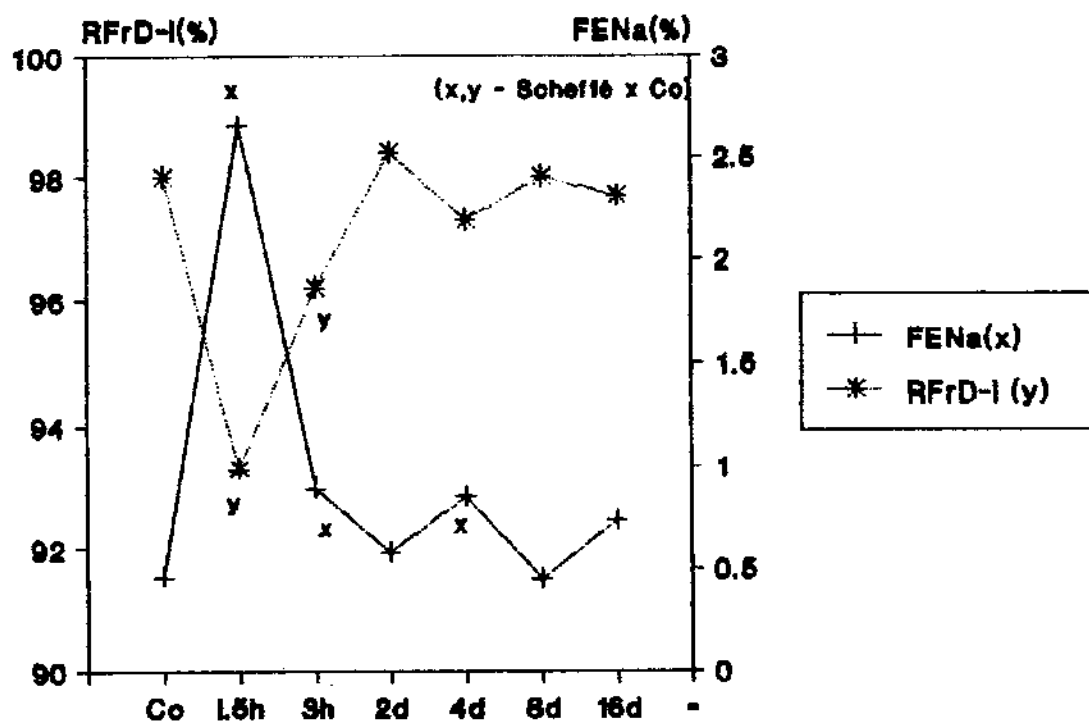


Fig. 10-b : FE x manuseio tubular de Na (Série III).
(FENa e RFRD-I - ANOVA $p < 0,001$)

IV-5) Estudos comparativos entre as 3 séries:

As figuras 11 a 21 mostram a evolução no tempo de cada um dos parâmetros estudados, comparando-se os resultados obtidos nas 3 séries de experimentos. Os resultados que geraram estas figuras estão expressos pela média e erro padrão da média dos incrementos entre os dados dos grupos experimentais (2 a 7) e a média do seu respectivo grupo controle (grupo 1 de cada série) nas tabelas 14 a 24 do apêndice.

Desta forma, nas várias fases da HRC (tempos pós UNx), os efeitos das 3 manobras experimentais eram comparados entre si, quando a análise de variância da médias dos incrementos mostrava diferença estatística. Neste caso, as comparações múltiplas eram avaliadas pelo método de BONFERRONI. Nas figuras estes contrastes estão representados da seguinte forma: $\bar{x}$ (uninefrectomia UNx vs denervados DNx), $\bar{y}$ (uninefrectomia UNx vs amilorida Ami) e $\bar{z}$ (denervados DNx vs amilorida Ami).

IV-5.1) Evolução temporal do PRImE :

A figura 11 mostra uma tendência a aumento progressivo no peso renal, em função do tempo pós UNx, nas 3 séries de experimentos. Houve diferença significativa entre as médias dos incrementos no PRImE em relação ao controle, entre as 3 séries, nos tempos 3,0h,

2d, 8d e 16d . Nos tempos 3,0h e 2d a diferença entre as médias detectadas na análise de variância, deveu-se à diferença entre as médias dos grupos da série III em relação às outras 2 séries (y,z); no tempo 8 dias as 3 médias foram diferentes entre si (x,y,z) e no tempo 16 dias a diferença ficou por conta de uma média menor na série I (x,y).

Para a análise do crescimento renal que ocorre no estabelecimento da HRC a idade do animal, que pode ser inferida pelo peso corporal, representa um fator importante. Neste sentido a análise de variância entre os pesos corporais dos ratos nas 3 séries, em cada tempo experimental (dados de cada grupo mostrados pela média $\pm$ EPM nas tabelas 2, 4 e 6) mostrou-se diferente estatisticamente nos tempos 2d, 4d, 8d e 16d ($p < 0,05$ - ANOVA).

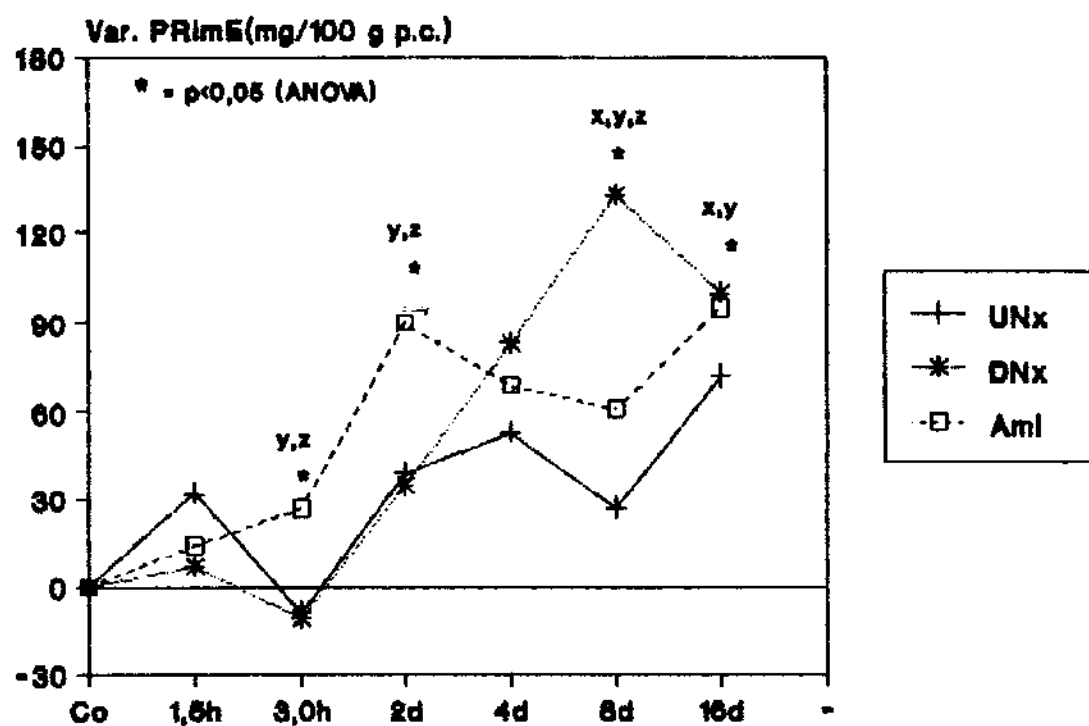


Fig. 11 : Incremento do PRImE nas 3 séries.
 BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.2) Evolução temporal do CCr :

A evolução do CCr nas 3 séries apresenta um comportamento semelhante, com aumento precoce (1,5h pós UNx) mantendo-se em um patamar acima do nível controle até o 16º dia. Entre 2 e 4 dias pós UNx ocorre uma tendência a queda do CCr na série III, significativa aos 4d apenas em relação à série II (z), permanecendo, entretanto, acima do seu nível controle. A partir de 4 dias pós UNx há um maior incremento no CCr na série II, estatisticamente significante aos 16 dias (x,z) - figura 12.

IV-5.3) Evolução temporal da CF :

A figura 13 mostra a evolução do incremento na carga filtrada de sódio nas 3 séries. Como o resultado do CCr influi diretamente no cálculo da CF, visto que o sódio plasmático é igual em todos os grupos, as curvas das CFs nas 3 séries têm o mesmo comportamento das curvas dos CCr, descrito no item IV-5.2.

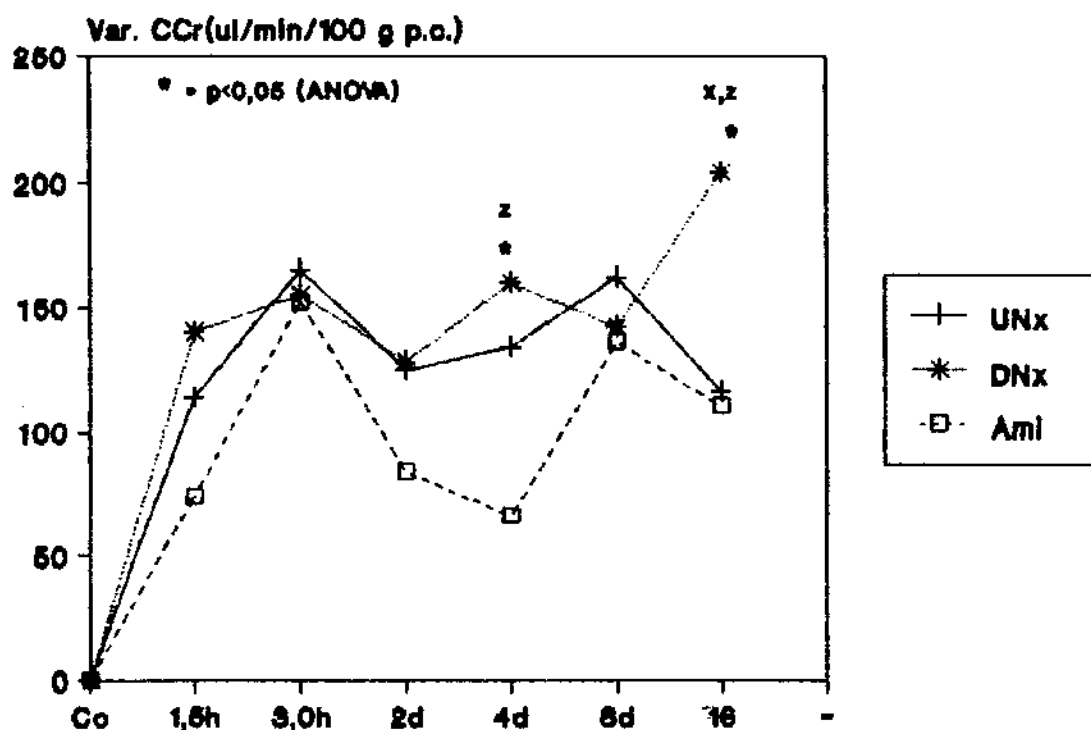


Fig. 12 : Incremento do CCr nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), z (DNx/Aml)

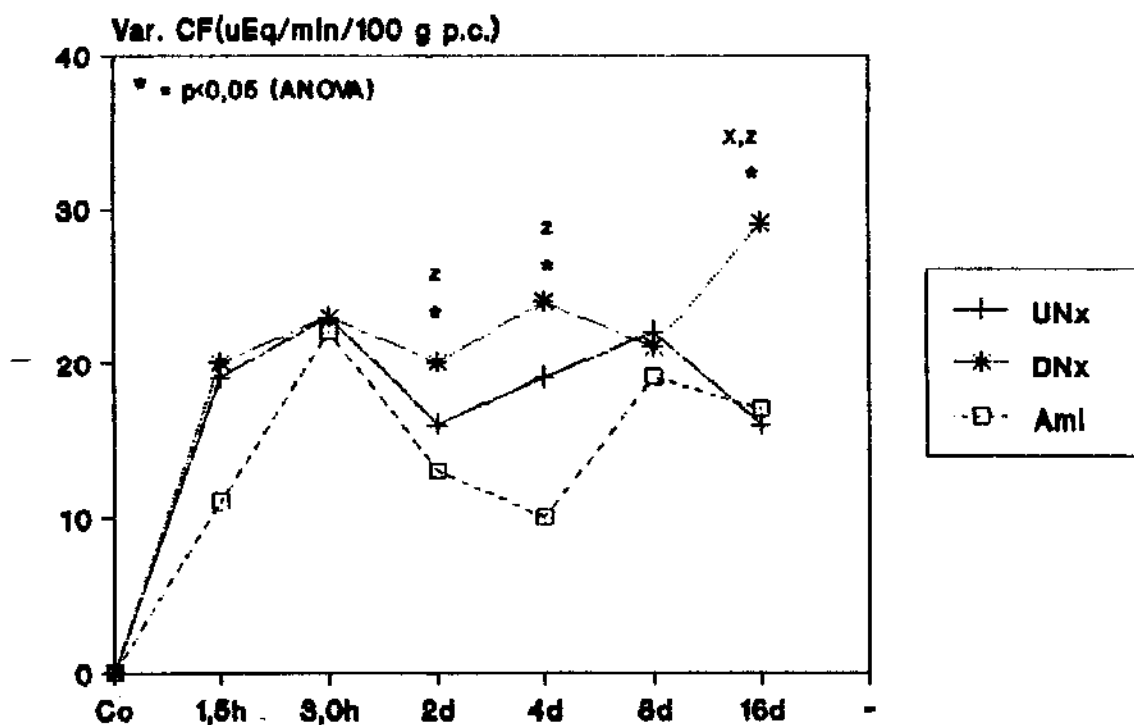


Fig. 13 : Incremento da CF nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), z (DNx/Aml)

IV-5.4) Evolução temporal do CLi :

A figura 14 mostra que a evolução do CLi no tempo, apresenta comportamento semelhante nas 3 séries e ocorre no mesmo sentido que a evolução do CCr. Assim, pode ser observado um incremento do CLi nas 3 séries, no tempo 1,5h, com uma tendência à manutenção neste patamar elevado em relação ao controle até 16 dias pós UNx.

A par desta tendência comum às 3 séries, os resultados da série III mostram um comportamento particular, apresentando uma curva trifásica. Após o aumento inicial em 1,5h, o CLi apresenta uma queda no tempo 3,0h (x). Em 2 dias o CLi volta a subir ficando acima das médias dos outros 2 grupos (estatisticamente significante apenas contra o grupo da série II - z); em 8 dias este parâmetro apresenta nova queda, desta vez acompanhada por uma diminuição do CLi na série II (x,y). Ocorre a seguir uma recuperação do CLi nas séries II e III, de tal maneira que, no 16º dia pós UNx as médias das 3 séries são estatisticamente iguais.

IV-5.5) Evolução temporal do AD :

A figura 15 mostra a evolução do incremento no aporte distal de sódio nas 3 séries. Como o resultado do CLi influi diretamente no cálculo do AD, visto que o sódio plasmático é igual em todos os grupos, as curvas dos ADs nas 3 séries têm o mesmo comportamento das curvas dos CLi, descrito no item IV-5.4.

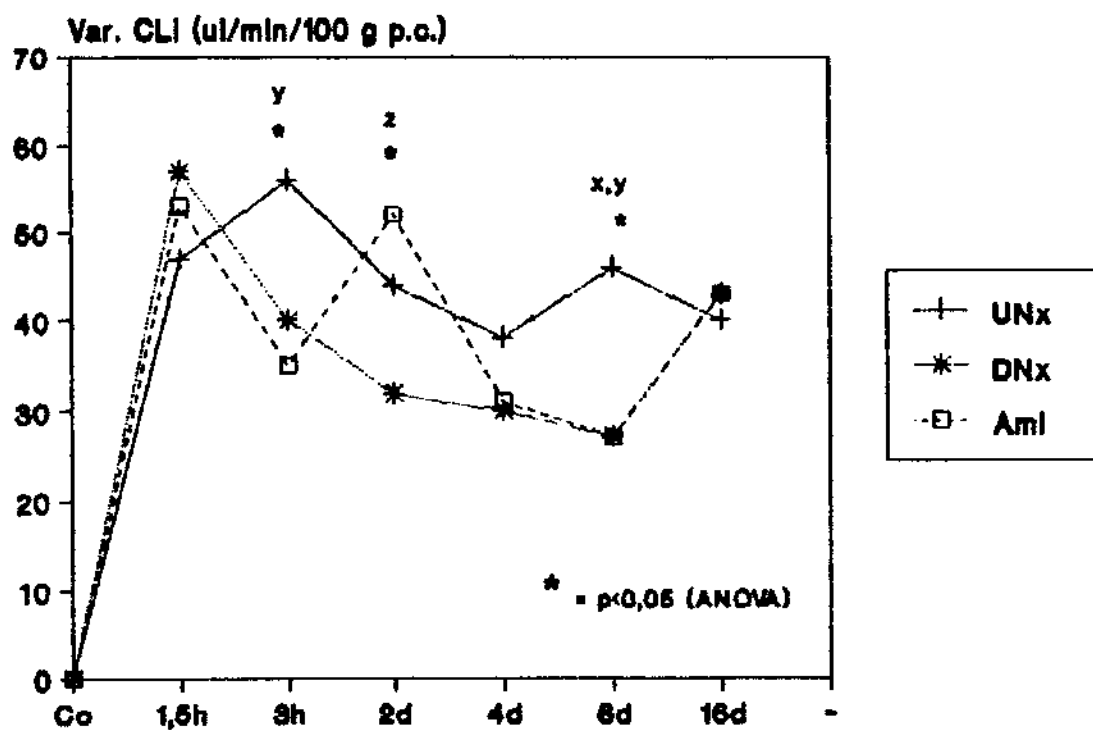


Fig. 14 : Incremento do CLI nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

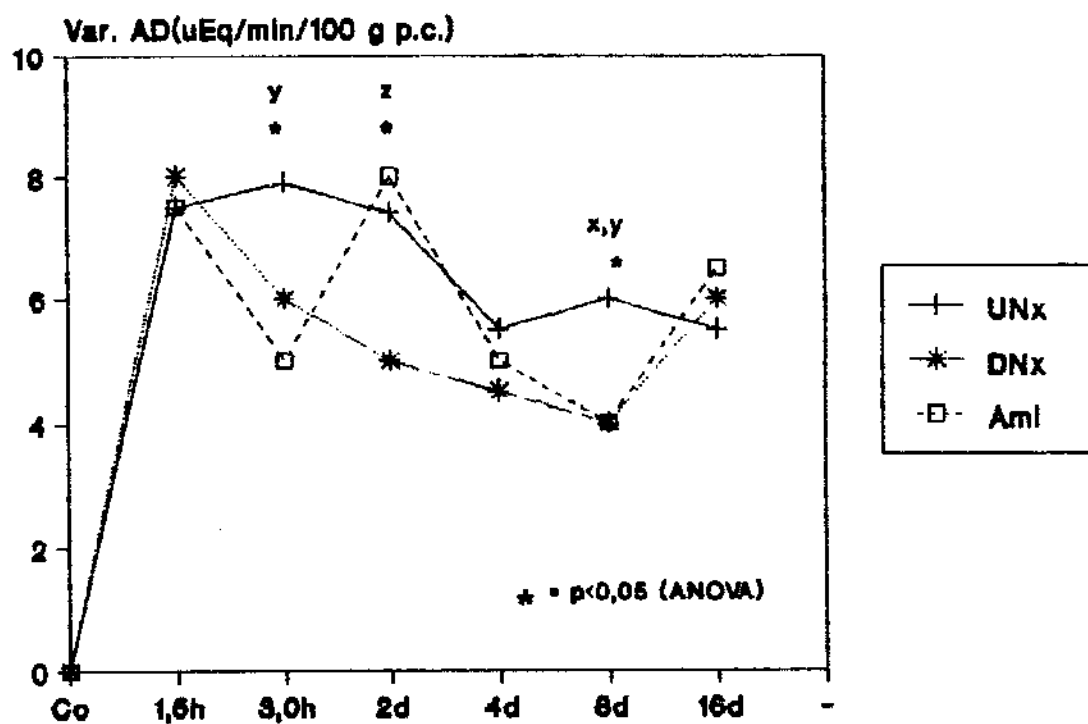


Fig. 15 : Incremento do AD nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.6) Evolução temporal da FELi :

A figura 16 mostra a evolução da FELi nas 3 séries. Basicamente, a tendência é a mesma observada para o CLi; entretanto, a FELi permite avaliar com maior riqueza de detalhes o manuseio tubular de lítio. É interessante ressaltar que a série II parte de uma FELi controle acima do nível das outras 2 séries (estatisticamente significativa apenas contra o grupo correspondente da série I - x; tende a cair a partir de 3,0h e se mantém abaixo do nível controle até o tempo 16d (estatisticamente significativa entre 2d e 16d)).

A série III apresenta a curva trifásica já descrita para o CLi, entretanto não mostra diferença estatística contra os grupos da série I em nenhum dos tempos experimentais. Portanto, parece que a amilorida não exerce nenhum efeito adicional sobre a uninefrectomia, detectável por esta técnica e com este tipo de análise estatística.

As médias das 3 séries são diferentes do ponto de vista estatístico (ANOVA) em todos os tempos experimentais.

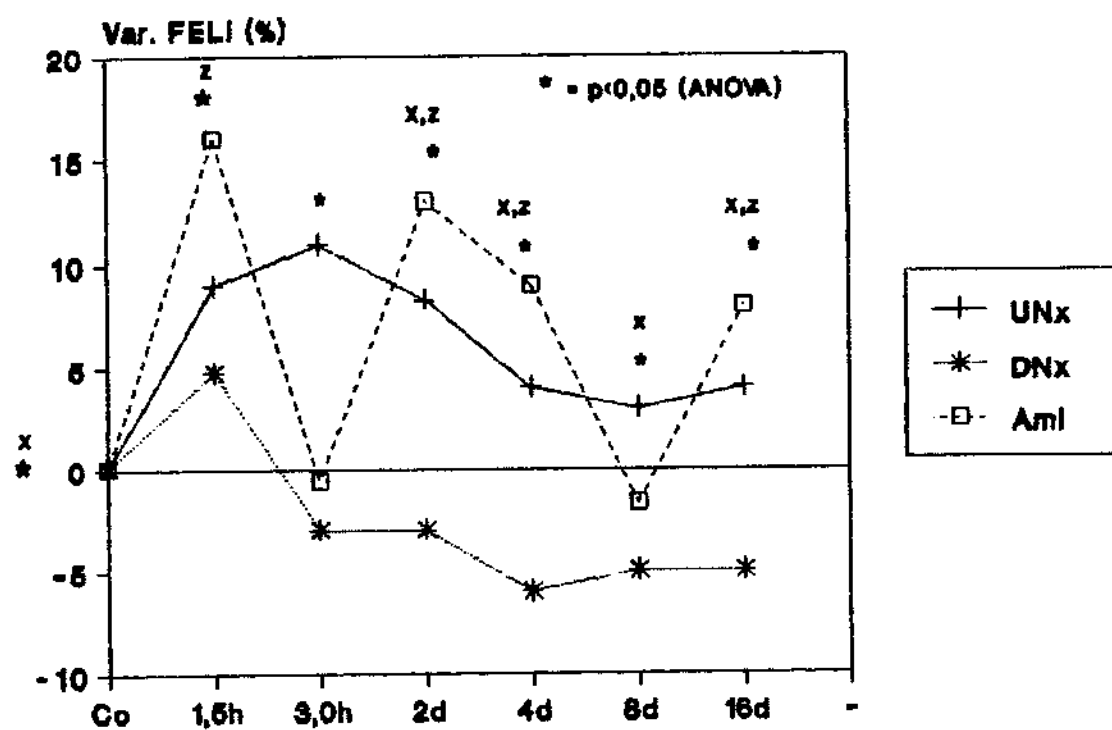


Fig. 16 : Incremento da FELI nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), z (DNx/Aml)

IV-5.7) Evolução temporal da FENa :

A figura 17 mostra a evolução da FENa nas 3 séries. Nota-se que as 3 séries apresentam o mesmo comportamento, representado por um aumento inicial em 1,5h pós UNx, com um decréscimo deste parâmetro a partir de 2d, retornando aos níveis controles. As médias nas 3 séries apresentam diferença estatística (ANOVA) nos seguintes tempos : Co, 1,5h, 2d e 4d. Apenas no tempo 2d ocorre diferença entre as séries I e II (x), nos demais esta se deve à diferença entre as séries I vs III e II vs III (y,z).

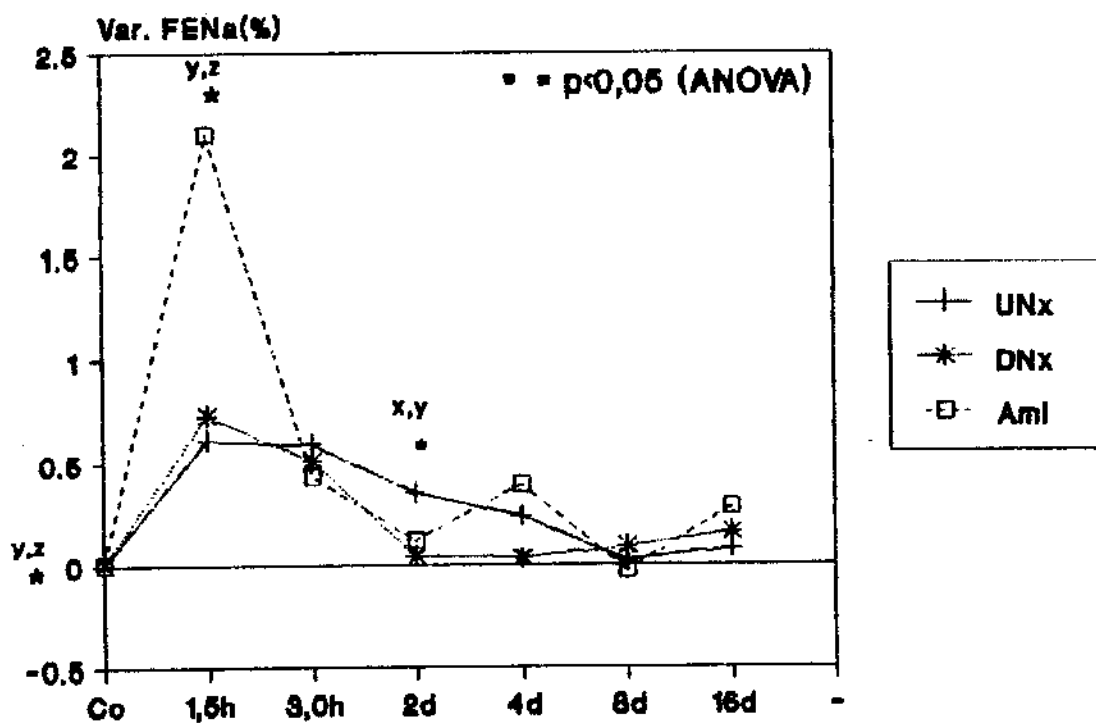


Fig. 17 : Incremento da FENa nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.8) Evolução temporal da FEK :

A figura 18 mostra a evolução da FEK nas 3 séries. Observa-se que na série I a FEK apresenta um aumento a partir de 1,5h, atingindo valor máximo às 3,0h e decrescendo em seguida, quando retorna aos níveis controles. A curva da série II é semelhante em comportamento à da série I, entretanto existe diferença estatística entre suas médias de incrementos (x) nos tempos 1,5h, 3,0h, 2d e 4d. A curva da série III também apresenta semelhança com a da série I, mantendo-se num patamar abaixo daquela em todos os tempos experimentais; são diferentes estatisticamente (y) nos tempos 3,0h e 8d.

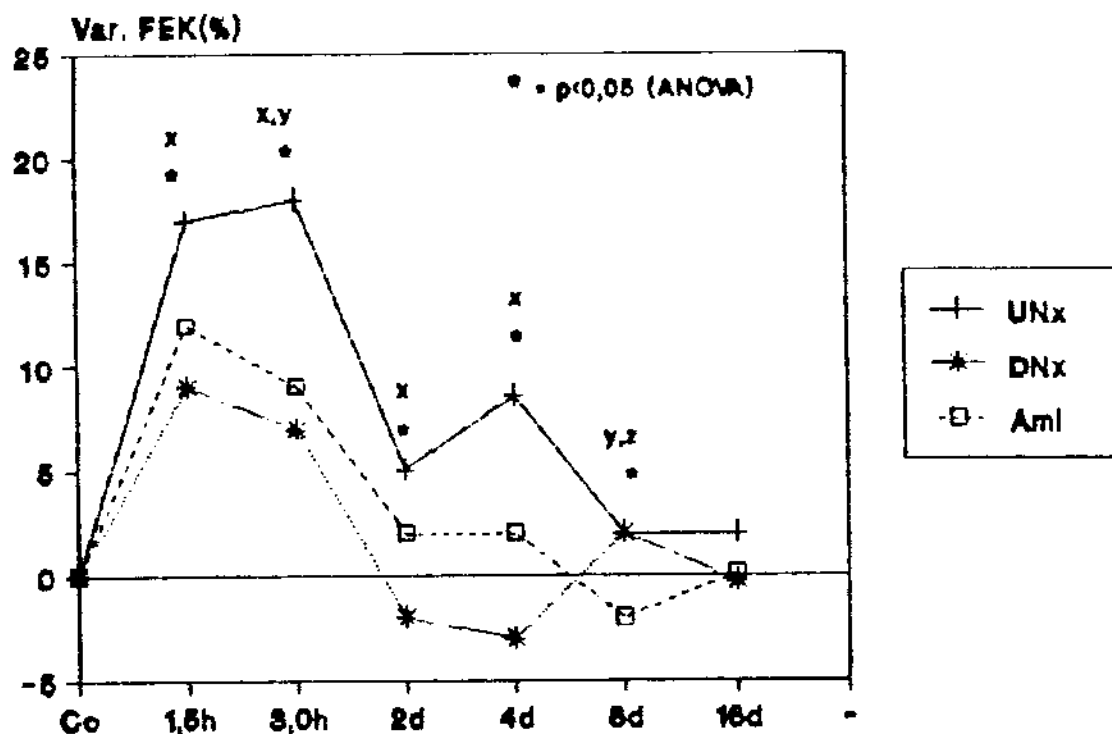


Fig. 18 : Incremento da FEK nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.9) Comportamento da RFrP :

A figura 19 mostra a evolução da RFrP nas 3 séries. Existe diferença estatística entre as médias dos incrementos nas 3 manobras, em todos os tempos experimentais. Nos grupos controles a diferença ocorre entre as séries I e II, com um valor basal negativo da série denervada (x). No tempo 1,5h este parâmetro cai nos 3 grupos, ocorrendo diferença estatística no par z. A seguir o incremento da RFrP, que se mantém num platô, tendendo a valores próximos aos basais, na série I (abaixo do controle) e na série II (acima do controle); são, desta forma, estatisticamente diferentes (x) em todos os tempos. A evolução da RFrP na série III mostra o mesmo comportamento descrito para esta série com relação à FELi.

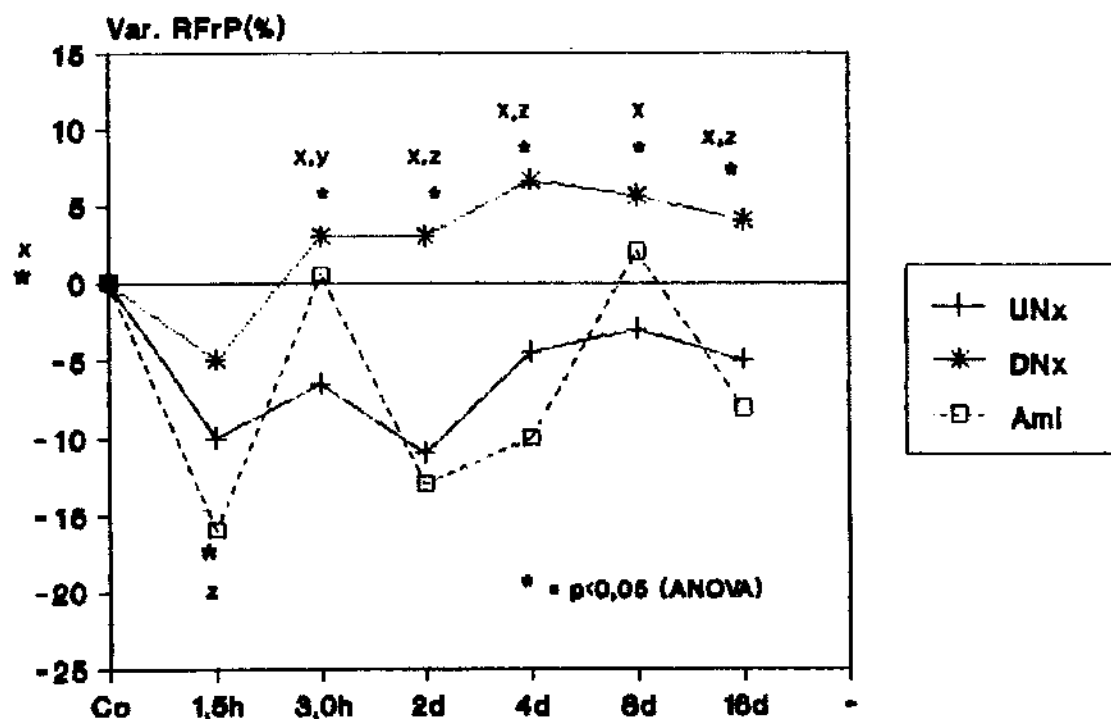


Fig. 19 : Variação da RFrP nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.10) Comportamento da RFrD-I :

A figura 20 mostra o delineamento temporal da reabsorção fracional distal de sódio (em relação ao aporte distal de sódio) nas 3 séries. As médias para as 3 séries são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$ - ANOVA) nos tempos : Co, 1,5h, 2d e 8d.

Observa-se no tempo controle uma RFrD-I menor na série III em relação às outras 2 séries (y,z) mostrando a ação distal da amilorida. Na evolução da HRC o comportamento deste parâmetro é semelhante nas 3 séries (declínio em 1,5h e 3,0h, retornando a valores próximos aos basais em 2 dias). Os contrastes y e z também ocorrem no tempo 1,5h e no tempo 2d todas as médias dos incrementos na RFrD-I são diferentes entre si.

No tempo 8d, embora a ANOVA tenha mostrado diferença entre as médias dos incrementos, os testes de contrastes não identificaram diferenças entre pares específicos.

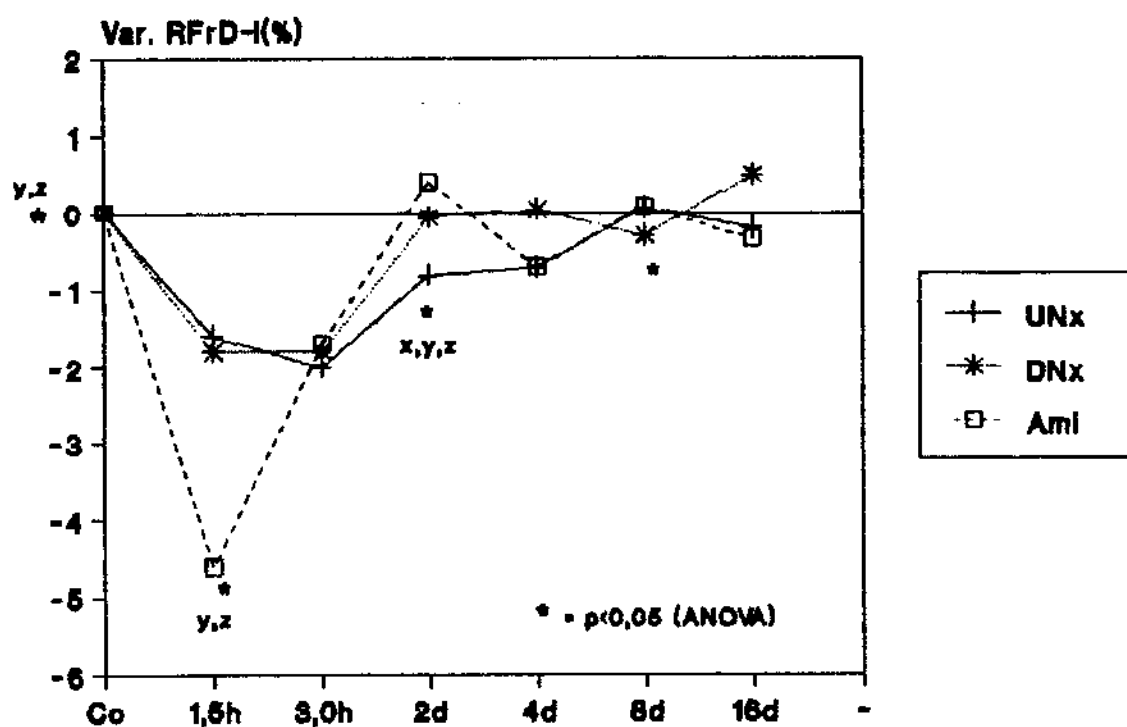


Fig. 20 : Incremento da RFrD-I nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

IV-5.11) Comportamento da RFrD-II :

A figura 21 mostra a evolução temporal da reabsorção fracional distal de sódio (em relação à carga filtrada de sódio-CF) nas 3 séries. Este parâmetro representa a participação dos segmentos distais do néfro na reabsorção tubular total de sódio ($CF = RTNa + UNa.V'$ sendo que a $RTNa = RFrP + RFrD-II$). Portanto a RFrD-II varia de maneira inversamente proporcional à RFrP, podendo-se notar que as curvas representativas da evolução da RFrD-II nas 3 séries, são recíprocas daquelas evidenciadas para a RFrP (figura 19)

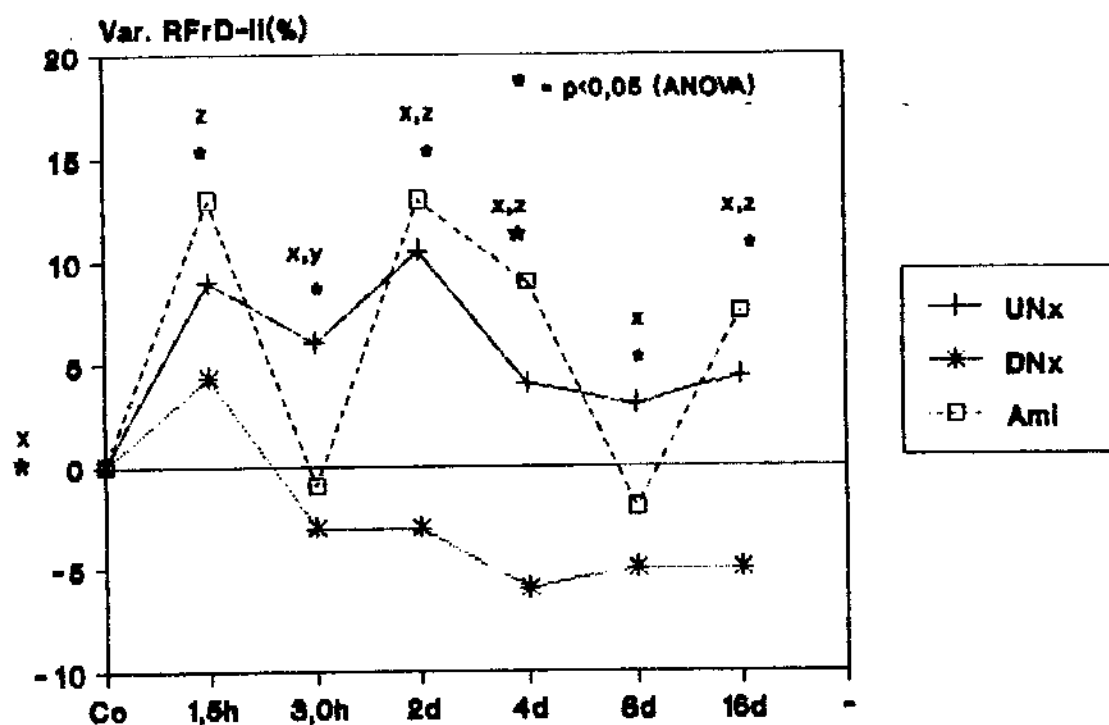


Fig. 21 : Variação da RFrD-II nas 3 séries.
BONFERRONI - x (UNx/DNx), y (UNx/Aml), z (DNx/Aml)

V) DISCUSSÃO :

V-I) Comportamento do volume urinário :
Contribuições do CLi e da diurese aquosa no
estudo da função renal global .

O presente estudo traz informações quanto a adaptação do néfro após UNx e, com respeito ao CLi como metodologia empregada, *in vivo*, na avaliação do transporte tubular de íons e água.

As tabelas 2,4 e 6 apresentam os resultados do volume urinário minuto obtidos nas 3 séries experimentais. A análise destes dados mostra a importância da diurese aquosa, promovida pela sobrecarga hídrica correspondente a 10 % do peso corporal, na interpretação dos resultados.

Do ponto de vista técnico, o grande V' obtido (20,8 ul/min/100 g p.c./1 rim nos grupos controles e 41,3 ul/min/100 g p.c. nos grupos experimentais), resultado do estímulo diurético da SH, é um fator de segurança no cálculo dos demais parâmetros estudados, visto que, eventuais perdas de urina por esvaziamento vesical incompleto, resultariam em menores erros neste cálculo. Na literatura, autores que trabalham com estudos em gaiolas metabólicas sem estímulo diurético, mostram preocupação com os baixos volumes urinários nesta condição experimental e preconizam a confirmação do V' medido, através da correção pela carga excretada de creatinina, no período do estudo (THOMSEN, 1984).

O estudo dos animais em estado vigíl merece uma análise. Assim, trabalhos anteriores compararam o comportamento do V' , filtração glomerular e CL_i , em 3 situações experimentais : 1) ratos acordados e não restritos na gaiola metabólica; 2) ratos acordados mas restritos na gaiola metabólica e 3) ratos anestesiados (THOMSEN e OLESEN, 1981). Nestes estudos ficou demonstrado que no animal anestesiado (ratos Wistar e Sprague-Dawley) ocorria uma queda significativa do V' e dos clearances. Nos animais não anestesiados e não restritos, mas sem estímulo da diurese, o V' esteve na faixa de 4 a 10 $\mu\text{l}/\text{min}/100 \text{ g p.c.}$. Nos animais não anestesiados mas restritos, notou-se um V' bem acima do obtido no grupo não restrito ($\pm 20 \text{ } \mu\text{l}/\text{min}/100 \text{ g p.c.}$), embora os autores não tenham apresentado justificativa plausível para este achado (" efeito psicológico " devido à restrição ?).

Desta forma, neste quarto modelo aplicado no presente trabalho (ratos não restritos, não anestesiados e com estímulo da diurese pela SH), os resultados do V' obtidos no presente trabalho são, portanto, superiores àqueles de ratos acordados, restritos ou não, assim como nos ratos anestesiados, indicando a importância da SH no estudo metabólico em ratos não anestesiados.

Além disto, nas nossas condições experimentais, os grandes volumes urinários obtidos, permitiram uma maior precisão nas dosagens de creatinina e de eletrólitos, pois

não foram necessárias diluições das amostras, o que representaria um outro fator de erro.

Do ponto de vista funcional, a sobrecarga hiposmótica representa um importante fator de sensibilização para os estudos do transporte de água e solutos, pelos segmentos distais do néfro. Neste sentido a promoção do volume urinário máximo, obtido em situação de diurese aquosa pós sobrecarga de água ($V_{max.}$), é aceita como indicativa do aporte distal de água e soluto ($V' = V_{max.} = V_{prox.}$). Neste modelo, a sobrecarga hídrica bloqueia a liberação do hormônio anti-diurético (HAD) e portanto, praticamente não ocorre transporte distal de água e ions (BOER e cols, 1987-a; THOMSEN e SCHOU, 1968).

Recentemente, a partir da constatação de que ocorre transporte distal de água e eletrólitos, mesmo na ausência completa de HAD (1/3 a 1/2 da absorção total), foi recomendado o uso da furosemina, concomitante à sobrecarga hídrica (BARTOLI e cols, 1983; BARTOLI e cols, 1987). Este diurético promove uma diminuição da diluição do fluido tubular nestes segmentos "distais", além de causar um "wash-out" medular, o que torna desprezível a absorção distal de água e solutos HAD independente.

Por outro lado, vários estudos têm mostrado uma boa correlação entre as técnicas de $V_{max.}$ e CLi , como marcadoras da absorção proximal de sódio e água (ROOS e cols, 1985; SHIRLEY e cols, 1983; THOMSEN, 1977; THOMSEN e OLESEN, 1984). Entretanto, os resultados obtidos pela

técnica do V_{max} . representam entre 30 e 50 % do valor obtido para CLi (THOMSEN, 1990). É possível portanto, que o CLi *per se*, possa representar a absorção proximal medida pela técnica do V_{max} . quando adicionado à furosemida. Estudo em humanos têm demonstrado que a SH apenas, não exerce influência significativa sobre o CLi (BOER e cols, 1987-b; THOMSEN e SCHOU, 1968).

As tabelas 3, 5 e 7 mostram que nas 3 séries, houve um aumento na carga filtrada de sódio pós UNx. Estes fatos nos levam a acreditar que a SH pode ter desempenhado um papel importante, no sentido de tornar mais evidentes as alterações nas excreções de sódio e potássio da HRC, desenvolvida neste modelo experimental.

V-2) Avaliação ponderal do rim na HRC .

O peso do rim residual foi utilizado como marcador do crescimento renal na HRC pós UNx. Observou-se um aumento do peso renal, nas 3 séries experimentais (tabelas 2, 4 e 6), em relação ao respectivo controle (peso do rim esquerdo no grupo controle de cada série). Por outro lado, parece existir uma correlação positiva entre o aumento progressivo no PRIME e a fase da HRC (intervalo de tempo entre a UNx e o experimento).

Confirmou-se a observação de que na análise do comportamento do crescimento renal foi importante levar-se em consideração a idade dos animais no momento da UNx. No rato Wistar, com idade superior a 40 dias, o crescimento renal normal e na HRC ocorrem basicamente por hipertrofia celular (HAYSLETT, 1983; HAYSLETT e cols, 1968). Neste sentido, na tentativa de minimizar o efeito do fator 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 PRIME foi expresso em mg de rim para cada 100 g de p.c. relacionando portanto, o peso renal ao peso corporal para todos os animais. O aumento ponderal verificado desta forma para o peso do rim na HRC, correlaciona-se portanto ao aumento real da massa renal e à capacidade de crescimento, maior quanto mais jovem fôr o animal.

A combinação destas duas variáveis pode explicar as oscilações no crescimento renal verificado nas 3 séries, uma vez que o crescimento renal não foi linear em função do tempo de HRC. Assim, na série I (tabela 2), nos tempos 1,5h e 16d, onde foram constatados os maiores incrementos nos pesos renais, os animais eram mais jovens. Três horas pós UNx quando o PRIME ainda era igual ao dos controles, a média dos p.c. tendiam positivamente em relação aos controles ($Co = 265 \pm 18$ g vs $3,0h = 294 \pm 8$ g, não significativo) e em relação ao tempo anterior ($1,5h = 231 \pm 5$ g vs $3,0h = 294 \pm 8$ g, $p < 0,01$). O mesmo fato ocorreu no 2º dia pós UNx.

Apenas no 8º dia o aumento no PRImE não foi significativo (Co = 327 ± 14 g vs 8d = 354 ± 11 g), embora os pesos corporais fossem iguais (Co = 265 ± 18 g vs 8d = 256 ± 5 g).

Na série II (DNx - tabela 4) pode ser observada a mesma tendência. Nos tempos 1,5h e 3,0h os pesos renais são iguais ao peso renal controle, portanto, à primeira vista, não fica demonstrado qualquer crescimento renal. Entretanto, nestes 2 tempos experimentais, os pesos corporais são estatisticamente maiores que o peso corporal controle. Isto sugere que a idade mais avançada nestes grupos experimentais, possa estar mascarando o crescimento renal da HRC. Entre 2d e 16d o aumento do peso renal é praticamente linear e apenas no tempo 8d, o valor obtido é maior que na fase subsequente de HRC (16d), entretanto, o grupo 8d é o mais jovem da série, sendo sua média de p.c. significativamente menor que a do grupo controle (Co = 237 ± 6 g vs 8d = 202 ± 7 g).

Na série III (Ami - tabela 6), em todos os grupos experimentais a partir de 3 horas pós UNx, o PRImE foi maior que no grupo controle. Ao lado disto pode-se também notar uma tendência linear do crescimento renal em função do tempo pós UNx. Assim, apenas nos tempos 2d e 8d, este fato não ficou evidenciado. Da mesma forma que nas outras 2 séries pode-se sugerir a influência da idade nestes resultados, pois no grupo 2d o PRImE é maior que no grupo subsequente (4d), entretanto, aquele grupo é o mais jovem da série (p.c. Co = 271 ± 8 g vs p.c. 2d = 204 ± 4 g e p.c. 4d = 253 ± 4 g).

Prosseguindo neste protocolo nota-se com 8d pós UNx que o PRImE é igual ao do grupo 4d entretanto, o primeiro grupo é mais velho. (p.c. 8d = 293 ± 5 g vs p.c. 4d = 253 ± 4 g). Estes dados podem sugerir que o crescimento renal tenha ocorrido de fato entre os períodos experimentais, embora a simples medida do PRImE não tenha conseguido demonstrá-lo, nestes períodos.

Pode ser observado na figura 11 que, apesar das referidas oscilações nas curvas de crescimento do PRImE, nas 3 séries, provavelmente devidas à influência da idade do animal, há uma tendência ao aumento do peso renal, em função do tempo de HRC. Este incremento apresenta diferenças estatisticamente significantes entre as 3 manobras ($p < 0,05$, ANOVA), nos tempos 3,0h, 2d, 8d e 16d.

Assim, nos tempos 3,0h e 2d, a diferença entre as 3 séries se deve a uma maior elevação do peso renal, nos grupos da série III (Ami), os quais apresentam p.c. menor em relação ao seu controle, quando comparado com as diferenças entre o p.c. dos grupos experimentais em relação aos seus respectivos controles, nas outras duas séries experimentais.

O mesmo fato se observa para o tempo 8d, onde a diferença nos incrementos do PRImE se deve ao maior valor obtido para o grupo II-6, em relação aos grupos I-6 e III-6; também neste caso, o p.c. do grupo denervado é menor em relação ao seu controle, enquanto o grupo uninefrectomizado é igual e o grupo amilorida é maior, em relação aos seus respectivos controles.

Dezesseis dias pós UNx, o crescimento renal foi maior nas séries DNx e Ami, em relação à série UNx, embora o P.C. no grupo UNx fôsse menor em relação ao seu controle, quando comparado com os outros 2 grupos. Não é citada na literatura consultada, diferença no crescimento renal do rim residual denervado em relação ao innervado, entretanto a partir de 4 dias pós UNx, parece haver uma tendência a um maior crescimento renal nesta série, embora esta tendência mostre uma diferença estatisticamente significativa apenas nos tempos 8d e 16d. Com relação à amilorida, como a amilorida foi administrada agudamente, por ocasião dos experimentos, não parece haver uma explicação lógica para o maior incremento no PRImE nesta série. Assim, é possível que variações individuais na capacidade de crescimento, independente da idade do animal, possam estar envolvidas neste processo.

Complementando a discussão, encontramos na literatura sobre a HRC, técnicas mais sofisticadas para avaliar o crescimento renal, como peso seco do rim residual e dosagens de proteína, DNA e RNA neste rim (MALT, 1969). Estas técnicas permitem ainda a avaliação do componente de hipertrofia e hiperplasia contidas neste crescimento renal. Além disto, técnicas como a incorporação de timidina marcada com H3 ao DNA (COE e KARTY, 1967) e a incorporação de colina aos fosfolípides da membrana celular (TOBACK, 1984), conseguem identificar fenômenos ligados ao crescimento renal, quando este crescimento ainda não pode ser detectado

pelo aumento de peso ou pelo aumento da quantidade de proteínas, DNA ou RNA.

No presente estudo, embora utilizando apenas a determinação do peso do rim residual em balança de precisão, ficou comprovado o crescimento renal induzido pela UNx nas 3 séries experimentais. Por outro lado, este crescimento renal foi eficiente como indicador do desenvolvimento da HRC pós UNx, situação proposta para estudar-se a função renal com respeito ao manuseio tubular de sódio e potássio.

V-3) Comportamento da filtração glomerular durante a HRC .

A evolução do CCr nas 3 séries experimentais, mostra basicamente o mesmo comportamento (tabelas 2, 4 e 6 - figura 12). Nota-se um aumento precoce pós UNx, 1,5h após a retirada do rim D e, a partir deste tempo até o final do estudo (16 dias pós UNx), o CCr se mantém elevado, num patamar acima do nível controle.

Esta verificação torna-se importante uma vez que, sendo o sódio plasmático semelhante em todos os grupos, o cálculo da carga filtrada deste íon (CF) mostra um comportamento similar ao CCr na evolução da HRC (figura 13). Isto demonstra neste modelo experimental, observações de literatura onde há um aumento precoce na TFG (ALLISON e cols, 1973; DIEZI e cols, 1976; LUBOWITZ e cols, 1969) e na TFG/N (BRICKER e cols, 1964; HOSTETTER e cols, 1981), sendo o fator desencadeante para a HRC, um aumento da carga filtrada de solutos. Este aumento de demanda promoveria processos adaptativos tubulares especialmente do TF, aumentando sua capacidade absorptiva, o que resultaria em hipertrofia celular (TABELI, 1983).

Entretanto, estes dados se contrapõem a outros trabalhos que demonstram um crescimento renal, sem qualquer modificação na TFG ou na reabsorção de sódio (KATZ e EPSTEIN, 1967). Além disto, em modelo de UNx onde a TFG é

mantida inalterada pelo aumento de pressão do sistema coletor, foi observado um aumento da incorporação de colina nos fosfolípidos de membranas celulares, sem modificação na reabsorção de sódio (KATZ e cols, 1976). Especula-se que diferenças nas técnicas de medida da filtração glomerular, possam ser as responsáveis pelos dados discrepantes apresentados por estas duas correntes e que as alterações no metabolismo das membranas celulares não sejam marcadores adequados de crescimento (FINE, 1986).

No presente estudo, a TFG 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 compara o CCr 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. Experimentalmente utiliza-se o CIn ou o clearance de creatinina exógena como marcadores da filtração glomerular, embora a razão CCr/CIn esteja entre 1 - 1,97 para as concentrações plasmáticas fisiológicas de creatinina. Apenas em concentrações de creatinina no plasma 100 vezes superiores à normal a secreção tubular de creatinina passa a ser desprezível e esta relação se aproxima de 1 (GLASSER, 1961). Recentemente MOTOJIMA e cols (1991) mostraram uma relação CCr endógena / CIn pouco superior a 1, com coeficiente de correlação (r) de 0,966 entre as duas técnicas.

Todavia, a proposta básica deste estudo, foi avaliar as possíveis alterações no manuseio tubular de sódio e potássio da HRC, em condições próximas às fisiológicas (ratos não anestesiados, não restritos, sem procedimentos cirúrgicos de preparação para os estudos de clearance, etc.). Além do mais, os resultados dos grupos são tomados de forma comparativa entre si, portanto as possíveis interferências na TFG determinadas pelo CDr endógena, seriam similares para todos os grupos. Portanto, nestas condições, os resultados relativos deste clearance, podem ser aceitos como próximo do real.

V-4) Excreção de lítio e o CLi como marcadores do manuseio renal de sódio na HRC.

A validade do CLi como marcador da reabsorção de sódio e água pelo TP, baseia-se em resultados de estudos comparativos àqueles realizados pela técnica de micropunção, V_{max} , sob diurese aquosa e através do uso de diuréticos com sítios de ação conhecidos no néfro. Estes estudos sugerem uma provável reabsorção distal de lítio que parece ocorrer em situações de grande avidez por sal. Assim, em modelos experimentais com ratos submetidos cronicamente a dieta pobre em sal, foi descrito uma queda no CLi, abolida pela

administração de amilorida (KIRCHNER, 1987). Este fato sugere que o referido aumento na reabsorção de lítio ocorra nos segmentos distais do néfro, através dos canais amilorida-sensíveis.

No presente estudo, esta participação do néfro distal sobre a reabsorção de lítio é improvável, uma vez que os animais foram alimentados com dieta normossódica, desde o desmame até 14 h antes dos experimentos. Adicionalmente, estudos em ratos têm demonstrado que, apenas dietas contendo menos que 50 mmol Na/dia, promovem uma queda de até 10 X no CLi. Esta queda é tanto maior quanto menor o teor de sódio na dieta (THOMSEN e LEYSSAC, 1986).

Neste protocolo, a administração de amilorida, na dose de 30 ug/100 g p.c. exerceu uma ação natriurética significativa (FENa no grupo I-1 = $0,09 \pm 0,009$ vs $0,46 \pm 0,04$ no grupo III-1, $p < 0,01$), sem entretanto apresentar qualquer modificação no CLi, em relação ao grupo controle (CLi no grupo I-1 = $30,8 \pm 2,28$ vs $32,4 \pm 2,68$ no grupo III-1). Estes dados sugerem que parece não haver reabsorção distal de lítio, e reafirmam a validade do CLi como marcador da reabsorção proximal de sódio, em dieta normossódica.

O estudo do comportamento do CLi em função do tempo de HRC, mostra um aumento precoce neste parâmetro (1,5h pós UNx), o qual se mantém praticamente num patamar, acima do nível controle, até 16 dias pós UNx. Isto se deve, em parte, ao aumento da carga filtrada de lítio, resultando

num acréscimo do CLi concomitante ao aumento da filtração glomerular (figura 14).

Os movimentos deste cátion ao longo do TP e ND, assim como seus possíveis mecanismos de transporte durante o desenvolvimento da HRC, podem ser melhor avaliados pela análise da sua fração de excreção (figura 16). Neste caso, pode-se notar que a evolução da excreção de lítio, tem características peculiares em cada uma das 3 séries experimentais.

As figuras 5-a e 5-b mostram que a FELi tende a acompanhar o aumento do CLi entre 1,5h e 2d pós UNx (aumento da FELi não significativo estatisticamente). Esta tendência a elevação da FELi poderia refletir um acréscimo na excreção de lítio, maior que aquele demonstrado para a carga filtrada, portanto mostrando uma quebra do BGT.

A partir do 82 dia da HRC observa-se uma nova tendência a elevação da FELi, de pequena magnitude e não significativo, que poderia ser decorrente de uma queda na CF (figura 13). Possivelmente isto seja devido a uma readaptação da filtração glomerular nesta fase da HRC, resultando em um novo ponto de equilíbrio hemodinâmico, embora ainda significativamente acima dos níveis controles.

Na HRC desenvolvida na série de animais denervados (figuras 7-a e 7-b), a evolução na excreção de lítio apresenta padrão diferente daquele apresentado pela série de animais apenas uninefrectomizados. Apesar do aumento da carga filtrada de lítio, a excreção fracional de lítio se

mantém inalterada em 1,5h pós UNx, em relação à série I (figura 16).

Por outro lado, a FELi do grupo denervado controle é significativamente maior que no controle da série I (grupo I-1 $23,0 \pm 1,05$ X vs $30,7 \pm 2,15$ X no grupo II-1). Assim, ao que parece, a denervação renal promove uma alteração no manuseio tubular de lítio, semelhante àquela promovida precocemente pela uninefrectomia, qual seja, o rato denervado apresenta uma queda na reabsorção proximal de lítio, com quebra do BGT. Estes resultados confirmam a natriurese ipsolateral descrita após denervação renal e, que parece ser devida a uma diminuição da atividade aferente (HUMPHREYS e cols, 1991) ou eferente (DIBONA, 1982) simpática renal.

Após a UNx dos animais denervados, há um aumento na carga filtrada de lítio, que não promove qualquer elevação na sua fração de excreção. Isto sugere que a tendência a acréscimo na ULiV ocorrida em 1,5h pós UNx em animais inervados depende, em parte, do aumento da carga filtrada, mas também poderia pressupor a presença de um fator mediador natriurético que está ausente no animal denervado. HUMPHREYS e cols mostraram através de uma elegante série de trabalhos (vide introdução, p. 10), que a denervação renal suprime a via aferente de um arco reflexo, visto como possível responsável pela natriurese pós UNx. Portanto, na série II a interrupção deste arco reflexo não promoveria a liberação do peptídeo hipofisário - gamaMSH, provável mediador da natriurese pós UNx. Os resultados para

a litiurese no presente trabalho sugerem que uma eventual ação natriurética do gamaMSH, deve se dar a nível do TP.

Entre 3,0h e 8d pós UNx + DNx observa-se uma rápida queda na excreção lítio, abaixo do nível observado para a série I (figura 16), sugerindo um acréscimo na reabsorção proximal acima daquele verificado para a carga filtrada, refletindo talvez a tentativa do restabelecimento do BGT.

Esta queda da FELi parece sugerir que, os mecanismos de adaptação da HRC, no sentido de aumentar a capacidade absorptiva do TP, se desenvolvem plenamente na ausência de inervação renal. Além disto, estes mecanismos são potentes o suficiente para contraporem-se a uma diminuição da reabsorção proximal de lítio promovida pela denervação. Na figura 16 nota-se que a queda no incremento da FELi da série II tende a ocorrer precocemente e com maior intensidade em relação à série I. Se esta queda representa um aumento na atividade absorptiva proximal, para compensar o aumento da carga filtrada e restabelecer o BGT, então pode-se dizer que a denervação exerce um efeito facilitatório sobre os mecanismos de compensação, envolvidos na HRC.

A evolução da FELi entre o 8d e 16d dia pós UNx, nos animais denervados manteve-se constante, com um aumento proporcional dos CLi e o CCr. Este dado se contrapõe à queda no CLi e à queda ainda maior na filtração glomerular, observada neste mesmo período na série I e que resultou numa elevação da FELi. Parece, portanto, que o rim denervado

apresenta um aumento compensatório na IFG, por um tempo superior àquele apresentado pelo rim inervado. No mesmo sentido, o aumento de peso renal do rim denervado, também foi maior que o observado na série I, especialmente no período entre 4 e 16 dias pós UNx (figura 11)

Se, por um lado, a análise da FELi na série II pode sugerir o grau de participação da inervação renal no manuseio tubular de lítio (e sódio) na HRC, o uso da amilorida (série III) permite a discussão dos possíveis locais do néfro e dos prováveis mecanismos de transporte iônico, envolvidos neste manuseio.

As figuras 9-a e 9-b apresentam os resultados obtidos para a FELi após amilorida. Nesta série o aumento inicial da FELi (1,5h pós UNx) é estatisticamente significativo, ao contrário da série I onde parece haver um aumento neste parâmetro, que entretanto não é significativo. Entre o 4º e o 16º dia pós UNx a FELi se mantém em um nível constante nesta série, semelhante ao controle.

Em 3h após uninefrectomia FELi da série III, retorna aos níveis controles, ao contrário da série I onde, neste mesmo tempo, a FELi aparentemente continua elevada. Portanto, nesta fase da HRC a amilorida poderia estar promovendo uma queda na FELi, que retorna aos valores controles. As diferenças relativas entre as série I e III, ficam mais evidentes, quando se observa que na fase seguinte da HRC (2d), a FELi volta a se elevar significativamente na

série III. Em seguida, entre o 4º e o 16º dia pós UNx a FELi volta a cair e se mantém em um nível semelhante ao controle.

A análise de variância mostra diferença estatística entre as 3 séries, em todos os tempos experimentais, entretanto, estas diferenças são estatisticamente significantes (Método de BONFERRONI) apenas entre as séries I e II (nos tempos Co, 2d, 4d 8d e 16d) e entre as séries II e III (nos tempos 1,5h, 2d, 4d e 16d).

Sabe-se que a amilorida exerce seu efeito natriurético, em condições fisiológicas, principalmente através do bloqueio de canais de sódio no néfro distal. Este bloqueio ocorre com baixas concentrações de amilorida no fluido tubular ($<1 \mu\text{M}$), conforme demonstram estudos de microperfusão (GARTY e BENOS, 1988; COSTANZO, 1984). A diferença na FENa entre os grupos I-1 e III-1 (figura 17), provavelmente se deve ao bloqueio da reabsorção de sódio pelos canais amilorida-sensíveis, situados no túbulo coletor cortical. Este podem ser modulados pela aldosterona e HAD, assim como pela oferta de sódio ao néfro distal e concentração do sódio citosólico (GARTY e BENOS, 1988; SARAH e BENOS, 1986).

Como discutido anteriormente, a sobrecarga hídrica, nos moldes deste protocolo e dos estudos de V_{max} , bloqueia a liberação de HAD.

Quanto à aldosterona, em consequência da natriurese ocorrida em 1,5h pós UNx na série III (figura 17), é possível que seu nível plasmático esteja elevado,

embora as respostas de hormônios do tipo aldosterona, levam um maior período de tempo para exercer seu efeito fisiológico. Portanto, este intervalo (entre 90 e 180 min pós UNx) corresponde à transição da fase de latência para a de uma possível ação precoce da aldosterona, de maneira que parece ser pouco provável uma influência importante deste hormônio, sobre a reabsorção de sódio (e lítio ?) nesta fase da HRC. Nestas condições, a natriurese observada pode estar ocorrendo apenas por propriedades intrínsecas celulares distais que regulam a absorção de sódio (ex: fluxo tubular, canais de sódio, potencial elétrico, pH, etc.).

Seguindo esta linha de raciocínio, a elevação das cargas filtradas de sódio e lítio pós UNx, pode ter promovido um aumento da atividade dos canais de sódio amilorida-sensíveis, gerando uma maior FELi quando estes canais estão bloqueados pelo diurético. Desta forma, esta observação, poderia indicar uma reabsorção distal de lítio nesta fase da HRC, o que tornaria o CLi inadequado para o estudo do manuseio tubular de sódio, a exemplo do que ocorre em ratos submetidos cronicamente a dieta hipossódica.

Por outro lado, o crescimento renal da HRC está correlacionado com aumento da atividade do antiporte Na/H em diversos segmentos do néfro, com elevação do sódio intracelular e secundariamente a um acréscimo na atividade da Na/K ATPase (FINE e NORMAN, 1989), aumento do cálcio citosólico (OLIVER e VILLAREAL, 1983) e aumento da amônia

intracelular (FINE e NORMAN, 1989; TOLINS e cols, 1987; NATH e cols, 1989). Foi descrito recentemente, que o aumento da atividade do antiporte Na/H pode ser detectado com 15 min pós UNX (SALIHAGIC e cols, 1988). Além disto, vários estudos demonstram que o lítio e a amônia podem competir com o sódio pela ligação com o antiporte Na/H (KINSELLA e ARONSON, 1981; MAHNENSMITH e ARONSON, 1985).

A atividade do antiporte Na/H sofre ainda influência do gradiente de pH transmembrana (NORD e cols, 1985), podendo também ser bloqueada pela amilorida, quando esta droga está presente no fluido tubular em concentrações acima de 1 μ M (GARTY e BENDS, 1988) ou pelo acúmulo de sódio (ou lítio) intracelular (KINSELLA e ARONSON, 1981; MAHNENSMITH e ARONSON, 1985).

Estes conhecimentos permitem especular que a maior FELi observado no tempo 1,5h da série III, em relação ao controle, representaria uma diminuição da reabsorção proximal de lítio (e sódio), induzido pela amilorida. Esta diminuição de atividade absorptiva proximal seria devida a um bloqueio do antiporte Na/H, com uma diminuição da reabsorção de lítio e sódio, tanto pela via transcelular quanto pela via paracelular.

Não foi descrito até o momento, um canal de extrusão de lítio no pólo basolateral da célula epitelial dos túbulos renais e, ao contrário do que ocorre com o sódio, a Na/K ATPase apresenta baixa afinidade para o lítio. Isto poderia levar a um aumento do lítio intracelular com

uma diminuição da reabsorção de sódio (e lítio). Portanto, este aumento do lítio intracelular poderia causar um bloqueio da reabsorção de lítio pelos canais de sódio amilorida-sensíveis do túbulo coletor ou através do bloqueio do antiporte Na/H no túbulo proximal, modificando inclusive a acidificação do fluido tubular neste segmento (MAC LAUGHLIN e DE MELLO AIRES, 1990). Além do mais, LOPES e MALNIC (1988) mostraram que o íon lítio pode bloquear a Na/K ATPase da porção inicial de túbulos distais de ratos, levando a um aumento do sódio intracelular, com consequente diminuição da secreção de H⁺ por provável bloqueio do antiporte Na/H.

O transporte paracelular bem desenvolvido no TP e a impermeabilidade ao transporte iônico do túbulo coletor, sugerem que o acúmulo intracelular de lítio, tenderia a bloquear de maneira mais importante a reabsorção deste íon no néfro distal, ao inibir sua única via provável de reabsorção.

Portanto, é possível que nos experimentos em que houve um aumento do CLi pela administração de amilorida e o aumento do CLi na fase inicial da HRC, sejam decorrentes, ao menos em parte, de um bloqueio do antiporte Na/H, ou por uma diminuição da permeabilidade da via paracelular ao sódio (e ao lítio ?) (WILCZEWSKI e cols, 1974); neste caso, o CLi continuaria a ser uma técnica adequada para o estudo do manuseio proximal de sódio, nestas condições experimentais.

Nos tempos 2d, 4d e 16d pós UNx a maior FELi da série III em relação à série I, não foi estatisticamente significativa, embora estes resultados nos grupos que receberam amilorida, sejam superiores àqueles da curva controle. Neste protocolo pode-se considerar que a liberação do HAD deve estar bloqueada pela sobrecarga hídrica. Entretanto, é possível que nestes grupos experimentais, os animais possam apresentar maiores níveis de aldosterona, como resposta à natriurese inicial e que esta esteja aumentando a atividade dos canais de sódio do ND. Portanto, essa tendência a elevação da FELi por ação da amilorida, poderia representar um bloqueio dos canais de sódio amilorida-sensíveis do túbulo coletor (que também são mediados pela aldosterona) e/ou bloqueio do antiporte Na/H no TP.

Por outro lado, a manipulação tubular de lítio pode sofrer influência de um aumento da amônia intracelular, que poderia acompanhar ou iniciar o crescimento renal compensatório. Assim, o fluxo passivo da amônia em direção luminal ligando-se ao H⁺ formaria NH₄⁺, um íon que compete com Na⁺ e Li⁺ pelo antiporte Na/H (KINSELLA e ARONSON, 1981). Desta forma, parte da litiurese observada a partir de 1,5h pós UNx na série I, pode ser devida ao deslocamento do Li⁺ pelo NH₄⁺. Portanto, de alguma forma, a ampliação da litiurese após a administração de amilorida, na fase 1,5h da HRC, sugere a participação de mecanismos de transporte de lítio, que podem ser bloqueados por este diurético.

No intervalo de tempo entre 1,5h e 3,0h da HRC, a amilorida promove o retorno da FELi ao nível controle de sua série, ficando abaixo da FELi da série I. Parece que nesta fase da HRC, os mecanismos de transporte envolvidos no processo adaptativo, não são amilorida-sensíveis. Neste período experimental, o incremento da FELi na série III foi semelhante ao da série II, sugerindo que a amilorida esteja bloqueando a liberação de fatores natriuréticos como o gama MSH ou sua ligação com o receptor.

Paradoxalmente, 1,5h pós UNx onde se observa uma grande natriurese, fatores físicos poderiam estar implicados na estimulação sinérgica da reabsorção de água e solutos por via paracelular. Embora nesta fase esteja ocorrendo um aumento na atividade paracelular, esta não foi suficiente para compensar o aumento agudo da carga filtrada de lítio pós UNx (FELi aumentada no grupo I-3), podendo demonstrar um bloqueio no transporte de sódio pela via paracelular, após administração de amilorida (WILCZEWSKI e cols, 1974). Este mecanismo poderia ocorrer de maneira preferencial sobre a reabsorção de sódio e correlacionar-se à grande desproporção entre as concentrações lúminais de sódio e lítio (grupo III-1 : $CFNa = 19,5 \pm 1,78$ μ Eq/min vs $CFLi = 0,02 \pm 0,02$ μ Eq/min).

No 16º dia pós UNx a FELi da série III encontra-se próxima ao controle, indicando aumento da reabsorção proximal de solutos, proporcional ao aumento da carga filtrada, restabelecendo-se o BGT. Neste mesmo tempo, a FELi

no grupo II-6 mostra a mesma tendência, o que sugere uma absorção proximal aumentada, inclusive em relação ao período controle e à carga filtrada pós UNx.

Estes dados indicam, para esta fase da HRC que :

1 - a diferença entre as séries II e III se deve a um aumento desproporcional da capacidade absorptiva no néfro denervado, que influi no CLi independentemente de fatores tipo gamaMSH, uma vez que em ratos denervados agudamente não se observou aumento deste peptídeo pós UNx (HUMPHREYS, 1991);

2 - a diferença entre as séries I e II é inferior à observada no tempo 3,0h, o que sugere uma menor participação de fatores natriuréticos tipo gamaMSH e/ou da via paracelular.

O menor incremento da FELi, por influência da amilorida, nas fases 3,0h e 8d, reforça a hipótese de que não deve ocorrer reabsorção de lítio pelo ND, mesmo com o aumento da oferta distal de lítio e sódio uma vez que o acréscimo na FELi na série III foi menor do que na série I.

V-5) Excreção de sódio na HRC pós UNx .

A evolução da excreção de sódio pós UNx apresentou um comportamento semelhante nas 3 séries experimentais (figura 17).

Inicialmente, no tempo 1,5h nota-se um grande aumento da FENa, seguido no processo adaptativo do néfro a uma tendência à queda, retornando-se ao nível controle no 8º dia pós UNx. Esta tendência à queda da FENa após o pico em 1,5h, ocorre em tempos diferentes da HRC, em cada uma das 3 séries. Assim, na série I, a FENa de 3,0h é semelhante à obtida em 1,5h e apenas no 2º dia pós UNx pode-se notar uma queda significativa da natriurese. Na série II esta diminuição da natriurese ocorre precocemente, sendo que com 3,0h esta é inferior à de 1,5h e, aos 2 dias pós UNx a excreção de sódio já se encontra no nível controle. Na série III esta queda da FENa é ainda mais precoce, retornando para próximo do nível controle em 3,0h.

A análise destes dados sugere que a natriurese precoce, a 1,5h pós UNx, provavelmente deva-se a um aumento na carga filtrada de sódio, em consequência de fatores hemodinâmicos ativados pela UNx e que resultaram em um aumento da TFG. Este aumento da carga filtrada de sódio é parcialmente compensado pelo aumento da reabsorção absoluta de sódio pelo TP, de tal maneira que ocorre uma queda na reabsorção proximal fracional de sódio, com quebra do RGT. O CLI tornou possível a determinação deste componente

proximal e pós-proximal da manipulação de sódio pelos túbulos renais.

Esta menor reabsorção proximal de sódio e o maior aporte distal de sódio, permite demonstrar a utilização da reserva funcional deste último segmento, pelo aumento de sua capacidade absorptiva absoluta. Entretanto, este aumento da reabsorção absoluta distal de sódio, não foi proporcional ao acréscimo do aporte distal, observando-se uma queda na reabsorção distal fracional de sódio, e consequentemente uma elevação da natriurese (figuras 6-b, 8-b, 10-b e 20).

O incremento similar da FENa nas 3 séries experimentais sugere que a natriurese observada nesta fase da HRC, independe da inervação renal e que os canais amilorida-sensíveis desempenham um papel pouco importante na tentativa de compensar o aumento da CF de sódio.

É possível que a ativação de mecanismos de transporte de sódio amilorida-sensíveis no TP, como o antiporte Na/H, representem um papel quantitativamente pequeno, ou que o bloqueio destes transportadores pela amilorida, cause um aumento do AD compensado parcialmente pela reabsorção de sódio no ND, de maneira que, o aumento da natriurese por influência da amilorida, não seja significativo.

Convém relembrar que a amilorida promoveu uma tendência a ampliação da litiurese, neste tempo de 1,5h pós UNx, em relação à série I (figura 16). Isto reforça a hipótese de que pode estar havendo ativação de mecanismos de

transporte amilorida-sensíveis, nesta fase da HRC. Neste caso, a amilorida, ao bloquear estes transportadores, levaria a um aumento no AD de sódio e lítio. O aumento da oferta de sódio poderia estar sendo compensado parcialmente pelo ND, enquanto o de lítio resultaria em litiurese de maior intensidade, na série III em relação à série I.

Na fase seguinte da HRC, parece haver uma tendência em aumentar a capacidade absorptiva proximal (figura 19), no sentido de se restabelecer o BGT, como sugerido na discussão sobre a evolução da litiurese pós UNx. Isto poderia explicar a queda na FENa observada nas 3 séries. O atraso na normalização da FENa na série I em relação à série II, sugere que a natriurese na série I possa estar sendo mediada por hormônios ou peptídeos, como por exemplo o gamaMSH. Na fase mais tardia da HRC, com 8 dias pós UNx, outros mecanismos adaptativos conseguiriam suplantar o efeito natriurético destes fatores humorais.

Entre o 8º e o 16º dia da HRC, nota-se novamente uma tendência a um pequeno aumento na excreção de sódio nas 3 séries (significativo apenas na série II), embora este aumento seja de pequena magnitude, quando comparado ao observado no tempo 1,5h. Possivelmente esta diminuição na reabsorção fracional proximal, deve estar ligada a mudanças nas forças físicas peritubulares, em consequência de fenômenos hemodinâmicos envolvidos na queda da TFG, observada nesta fase da HRC.

Na série II, nota-se que esta tendência em aumentar progressivamente a excreção de lítio e sódio, se inicia mais precocemente, a partir de 4 dias pós UNx, de tal maneira que aos 16 dias a excreção de lítio é estatisticamente igual ao controle. Nesta série a TFG e o CLi, continuam a aumentar por um tempo maior que na série I, tendendo a restabelecer o BGT que estava alterado no sentido de uma maior reabsorção proximal, conforme sugerido por uma queda na FELi, nas fases iniciais da HRC no animal denervado. O aumento da excreção de sódio acompanha o aumento na FELi a partir de 4d, indicando que ambos dependem de uma menor reabsorção proximal, embora o aumento da FENa seja significativo apenas no 16º dia da HRC.

Parece, portanto que, nesta fase da HRC dos animais denervados, ocorre uma diminuição da RFRP, que estava inicialmente aumentada pela UNx pós denervação, com retorno deste parâmetro ao nível controle. Entre o 8º e o 16º dia pós UNx, esta maior rejeição proximal ao sódio é compensada parcialmente por um aumento da reabsorção distal (figura 20), de tal modo que, a natriurese resultante é menor quando comparada ao controle.

O presente estudo sugere que embora os animais uninefrectomizados mantenham seu balanço de sódio às custas de uma atividade absorptiva aumentada, estes apresentam uma reserva funcional limitada, respondendo de maneira inadequada a eventuais alterações da filtração glomerular e/ou sobrecarga de solutos (MAC LAUGHLIN e cols, 1990).

SHIRLEY e WALTER (1991) mostraram, em estudo de micropunção de ratos submetidos a UNx, que o aporte distal de fluidos, mas não de sódio, continua aumentado até 30 dias após a cirurgia, sugerindo que a natriurese deve ser devida a uma queda na reabsorção pós proximal e que a caliurese deve estar relacionada a este aumento de fluxo tubular distal.

Desta forma, embora a natriurese observada em 16 dias pós UNx seja semelhante nas séries I e II (figura 17), os mecanismos envolvidos parecem ser diferentes, nos animais inervados e denervados. Na série I, parece que fatores hemodinâmicos e forças físicas peritubulares alteram a TFG, a reabsorção proximal e a excreção de lítio e sódio. Estes fenômenos parecem depender da inervação renal intacta ou de fatores integrados neuro-humorais.

A amilorida praticamente não interferiu na excreção de lítio e sódio nesta fase da HRC. Isto sugere que o néfro não utiliza canais amilorida-sensíveis na tentativa de compensar o aumento da oferta distal destes íons, que acaba resultando no aumento da excreção dos mesmos.

V-6) Manuseio tubular de sódio.

As características do transporte de lítio pelos túbulos renais, levaram ao desenvolvimento do CLi como marcador da reabsorção proximal de sódio e água. Assim,

foram definidas fórmulas matemáticas que permitem avaliar o manuseio de sódio ao longo do néfro. A aplicação desta técnica possibilita avaliar a excreção de sódio em situações tais como a natriurese pós UNx e torna-se possível verificar as alterações na reabsorção proximal e na reabsorção distal deste íon, responsáveis pelo aparecimento desta natriurese.

Considerando-se a $RTTNa$ como a soma da reabsorção de sódio pelo TP e pelo ND, a $RFrP$ representa a participação do TP enquanto a $RFrD-II$ a do ND ($RTTNa = RFrP + RFrD-II$ e $CF = RTTNa + CE$). Um aumento da $RFrD-I$ representa a utilização da reserva funcional do ND, com a ativação dos mecanismos de transporte de sódio, quando houver um aumento da oferta deste íon ao ND.

A aplicação destes conceitos no presente trabalho mostrou que, a natriurese observada na fase inicial da HRC, se deve a uma queda na reabsorção proximal de sódio e a uma maior participação do ND na $RTTNa$ (aumento da $RFrD-II$). Ao mesmo tempo observou-se uma queda na $RFrD-I$, mostrando que o aumento da participação do ND na reabsorção de sódio, consegue compensar apenas parcialmente o aumento do AD. Esta combinação de eventos ocorreu nas 3 séries experimentais (figuras 6-a, 6-b, 8-a, 8-b, 10-a e 10-b).

Portanto, a natriurese precoce pós UNx, depende de uma quebra do RGT, demonstrado pela diminuição da $RFrP$, associada a uma diminuição da capacidade absorptiva distal, demonstrada pela queda da $RFrD-I$ (capacidade absorptiva

distal em relação ao AD), em função do aumento da oferta de sódio a estes segmentos do néfro.

A fase de normalização da natriurese, entre o 2º e o 8º dia pós UNx, se deve a um aumento na capacidade absorptiva do TP, demonstrada pelo retorno da RFrP ao nível controle. Nesta fase, o aumento da participação do TP na RTTNa promove uma queda proporcional da RFrD-II.

Entre 8 e 16 dias pós UNx parece ocorrer uma readaptação hemodinâmica, dependente da inervação renal, que leva a uma queda de pequena monta na RFrP. Esta queda na reabsorção proximal promove um aumento na oferta distal de sódio, compensada parcialmente pelo ND, como demonstra o aumento na RFrD-I. A combinação destas observações parece ser responsável por uma natriurese de pequena magnitude, inferior àquela observada precocemente pós UNx (figuras 19, 20 e 21).

V-7) Excreção de potássio na HRC pós UNx.

Geralmente a natriurese pós UNx é acompanhada de caliurese. No entanto, diversos estudos têm demonstrado que a participação do peptídeo gamaMSH ou de outros fatores humorais, no aparecimento desta caliurese não está bem

definida, uma vez que, em alguns modelos experimentais ocorre uma elevação do γ_{AMSH} , concomitante ao aparecimento da natriurese mas sem caliurese (HUMPHREYS e cols, 1991). Desta forma, a caliurese observada poderia ser devida apenas às interações iônicas nas células dos túbulos renais.

A análise das figuras 5-a, 7-a e 9-a mostra que o delineamento das curvas da natriurese é acompanhado por aquelas referentes à caliurese. Além disto, pode-se notar que a FEK retorna ao nível controle na fase 2d da HRC, permanecendo nesta posição até 16 dias pós UNx. A figura 18 mostra a diferença de comportamento deste parâmetro nas 3 manobras experimentais.

Na série III a excreção de potássio foi sempre inferior à observada na série I, exceto nos grupos controles (FEK: grupo I-1 = $10,4 \pm 1,69$ vs grupo III-1 = $10,3 \pm 1,03$). Isto está de acordo com o conhecido efeito "poupador de potássio" da amilorida. A amilorida altera a diferença de potencial transepitelial no túbulo coletor cortical, invertendo a eletronegatividade luminal, determinante primário para a secreção de potássio.

Portanto, fatores envolvidos na HRC, que influem na secreção de potássio como, o aumento do fluxo tubular e da oferta distal de sódio, a elevação da oferta distal de ânions e uma provável liberação de aldosterona, poderiam estimular o aumento de secreção de potássio, mesmo na

presença de amilorida. Entretanto, o grau de caliurese observada na série III é inferior em relação à série I.

Os resultados dos grupos controles (I-1 vs III-1) sugerem que, em condições basais, a secreção de potássio ligada à reabsorção de sódio através dos canais amilorida-sensíveis, é quantitativamente pouco importante, de tal maneira que, o efeito poupador de potássio pela amilorida não se manifesta. Isto poderia ser devido, ao menos em parte, à diminuição da reabsorção distal de solutos pela sobrecarga hídrica.

É interessante observar que a excreção de potássio na série II é menor que nas séries I e III. A partir da constatação de uma menor excreção de lítio, nos animais denervados (queda da FELi nas fases iniciais da HRC, ao contrário das outras séries), é possível que o decréscimo na excreção de potássio nestes animais, esteja ligada a uma associação de fatores como a menor queda na reabsorção proximal de potássio e sódio, resultando numa diminuição do estímulo secretor distal de potássio, independente da aldosterona. Além disto, a denervação renal poderia dificultar a ativação de reflexos neuro-humorais, os quais levariam à liberação de hormônios ou peptídeos que participam da modulação da secreção de potássio, como a aldosterona e eventualmente o gamaMSH.

V-8) CONCLUSÕES:

A análise e a discussão dos resultados obtidos no presente trabalho, levaram às seguintes conclusões :

1) A sobrecarga hídrica prévia facilita tecnicamente e sensibiliza fisiologicamente, o estudo de parâmetros de função renal global em gaiola metabólica. Estes estudos simulam uma situação próxima à fisiológica, pois não exigem procedimentos anestésicos, cirúrgicos ou restrição de movimentos nos animais de experimentação.

2) O modelo da UNx foi eficiente em promover o crescimento renal compensatório. Este crescimento foi demonstrado em rins residuais innervados e denervados. Após um período inicial de "latência", a denervação parece exercer um efeito facilitatório sobre o crescimento renal.

3) As alterações na excreção de sódio e potássio que ocorrem no desenvolvimento da HRC, ficaram demonstradas neste modelo de estudo em gaiola metabólica. O rim denervado mostrou comportamento semelhante ao rim innervado, com relação a esse aspecto da HRC.

4) As alterações observadas na excreção de sódio e potássio foram : natriurese e caliurese precoces (1,5h e 3,0h pós UNx), com normalização destes parâmetros

fisiológicos em torno do 8º dia de HRC. Entre 8 e 16 dias pós UNx, os animais tendem a apresentar uma natriurese discreta, significativa no grupo denervado.

5) O estudo com amilorida, no grupo controle, mostrou que o CLi pode ser utilizado como marcador da reabsorção proximal de sódio, nestas condições experimentais.

6) O uso concomitante da amilorida e da técnica do CLi no estudo da HRC, permitiu a discussão especulativa, dos possíveis mecanismos de transporte de sódio, envolvidos no aparecimento e compensação da natriurese pós UNx.

7) Através da técnica do CLi foi possível avaliar o manuseio de sódio pelo TP e ND nas várias fases da HRC. Assim :

a - a fase de natriurese precoce coincide com um aumento na TFG e queda na capacidade absorptiva proximal e distal. Nesta fase ocorre uma quebra do RGT e parecem estar envolvidos, principalmente fatores hemodinâmicos e talvez outros fatores natriuréticos peptídicos ou hormonais.

b - na fase de restabelecimento do RGT parecem estar envolvidos fatores que tendem a aumentar a capacidade absorptiva proximal (forças físicas peritubulares e mecanismos de transporte ativo amilorida-sensíveis, como o antiporte Na/H), contrabalançados por fatores natriuréticos humorais.

c - na fase entre 8 e 16 dias pós UNx parece ocorrer uma readaptação nos fatores hemodinâmicos, com pequena queda na TFG, levando a nova quebra do BGT e reaparecimento de uma natriurese discreta, com participação da inervação renal..

V) BIBLIOGRAFIA :

- ALLISON, M.E.M.; LIPHAM, E.M.; LASSITER, W.E.; GOTTSCHALK, C.W. - The acutely reduced kidney. Kidney Int. 3 : 354-363, 1973.
- ARGILES, A.; MOURAD, G.; BASSET, N.; AXELRUD-CAVADORE C.; HAIECH, J.; MIDN, C.; CAVADORE, J.C.; DEMAILLE, J.G. - Acute adaptative changes to unilateral nephrectomy in humans. Kidney Int. 32 : 714-720, 1987.
- ARISZ, L.; DONKER, A.J.M.; BRENTJENS, J.R.H.; van der HEM, G.K. - The effect of indometacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. Acta Med. Scand. 199: 121-125, 1976.
- ATHERTON, J.C.; GREEN, R.; HIGGINS, A.; LARGE, A.; McNICHOLAS, C.; PARKER, D.; PEMPKOWIAK, L.; RAJANI, K.; SMITH, J. - Lithium clearance in healthy humans : Effects of sodium intake and diuretics. Kidney Int. 37: 536-538, 1990.
- ATHERTON, J.C.; GREEN, R.; HUGHES, S.; MCFALL, V.; SHARPLES, J.A.; SOLOMON, L.R.; WILSON, L. - Lithium clearance in man : effects of dietary salt intake, acute changes in extracellular fluid volume, amiloride and furosemide. Clin. Sci. 73 : 645-651, 1987.

- AYUS, J.C.; HUMPHREYS, M.H. - Hemodynamic and renal changes after acute unilateral nephrectomy in the dog : Role of carotid sinus baroreceptor. Am. J. Physiol. 242 :F181-F189, 1982.
- AZAR, S. ; JOHNSON, M. A. ; HERTEL, B. ; TOBIAN, L. - Single-nephron pressures , flows and resistance in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. Kidney Int. 12 : 28-40, 1977.
- BARTOLI, E.; BRANCA, G.F.; SATTI, A.; FAEDDA, R. - Sodium reabsorption by the Henle loop in humans. Nephron 46 : 288-300, 1987.
- BARTOLI, E.; SATTI, A.; FAEDDA, R.; OLMEDO, N.A.; SOGGIA, G.; BRANCA, G.F. - A furosemide test in the functional evaluation of the human nephron in vivo. J. Clin. Pharmacol. 23 : 56-64, 1983.
- BELLO-REUSS, E.; COLINDRES, R.E.; PASTORIZA-MUNOS, E.; MUELLER, R.A.; GOTTSCHALK, C.W. - Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. J. Clin. Invest. 56 : 208-217, 1975.

BIDANI, A.K.; MITCHELL, K.D.; SCHWARTZ, H.M.; NAVAR L.G.,
LEWIS E.J. - Absence of glomerular injury on nephron
loss in a normotensive rat remnant kidney model. Kidney
Int. 39 : 29-38, 1990.

BOER, W.H.; BEUTLER, J.J.; DOROUTH MEES, E.J. - Comparison
of the effect of bumetanide, furosemide and ethacrynic
acid on the lithium clearance in humans. In : PUSCHETT,
J.B.; GREENBERG, A.. Diuretics III : Chemistry,
Pharmacology and Clinical applications. New York,
Elsevier, 1990. p. 31-33.

BOER, W.H.; KOOMANS, H.A.; DOROUTH MEES, E.J. - Lithium
clearance during the paradoxical natriuresis of
hypotonic expansion in man. Kidney Int. 32 : 376-381,
1987-a.

BOER, W.H.; KOOMANS, H.A.; DOROUTH MEES, E.J. - Effect of
water loading on lithium clearance, electrolyte
excretion and renal hemodynamics in man. Kidney Int.
32 : 776-777, 1987-b.

BOER, W.H.; KOOMANS, H.A.; DOROUTH 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 :
279-283, 1988.

- BOER, W.H.; KOOHANS, H.A.; DOROUTH MEES, E.J. - Acute effects of thiazides with and without carbonic-anhydrase inhibiting activity on free water and lithium clearance. Clin. Sci. 76 : 539-545, 1989.
- BONVALET, J.P.; CHAMPION, M.; WANSTOK, F.; BERJAL, G. - Compensatory renal hypertrophy in young rats : Increase in the number of nephrons. Kidney Int. 1 : 391-396, 1972.
- BORLE, A.B.; UCHIKAWA, T. - Effects of parathyroid hormone on the distribution and transport of calcium in cultured kidney cells. Endocrinol. 102 : 1725-1732, 1978.
- BRADLEY, S.E.; STÉPHAN, F.; COELHO, J.B.; RÉVILLE, P. - The thyroid and the kidney. Kidney Int. 6 : 346-365, 1974.
- BRAUN-MENENDEZ, E. - Evidence for renotropin as causal factor in renal hypertension. Circulation 17 : 696-701, 1958.

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. New Engl. J. Med. 307 : 652-659, 1982.

BREYER, J.; HARRIS, R. - EGF binds to specific EGF receptors and stimulates mitogenesis in renal medullary interstitial cells. Kidney Int. 33 : 255 (abstract), 1988.

BRICKER, N.S.; KLAHR, S.; RIESELBACH, R.E. - The functional adaptation of the diseased kidney : I . Glomerular filtration rate. J. Clin. Invest. 43 : 1915-1921, 1964.

BROD, J. - Methods for the examination of renal function . In : The kidney. London, Butterworth, 1973. Appendix 1, p. 608.

BURROWS, G.D.; DAVIES, B.; KINCAID-SMITH, P. - Unique tubular lesions after lithium. Lancet 17 : 1310, 1978.

CELSI, G.; SAVIN, V.J.; HENTER, J.I.; SOHTELL, M. - The contribution of ultrafiltration pressure for glomerular hyperfiltration in young nephrectomized rats. Acta Physiol. Scand. 141 : 483-487, 1991.

CHRISTENSEN, S. - Furosemide effect during volume expansion : Evidence against lithium transport in the loop. Kidney Int. 37 : S45-S51, 1990.

CHRISTIANSEN, J.S.; GAMMELGAARD, J.; ORSKOV, H.; ANDERSEN, A.R.; TELMER, S.; FARVING, H-H. - Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. Eur. J. Clin. Invest. 11 : 487-490, 1981.

CIABATTONI, G.; CINDOTTI, G.A.; PIERUCCI, A.; SIMONETTI, B.M.; MANZI, M.; PUGLIESI, F.; BARSOTTI, P.; PECCI, G.; TAGGI, F.; PATRONO, C. - Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. New Engl. J. Med. 310 : 279-283, 1984.

COE, F.; KORTY, F.R. - Protein synthesis during compensatory renal hypertrophy. Am. J. Physiol. 213 : 1585-1592, 1967.

- COHN, D.E.; HRUSKA, K.A.; KLAHR, S.; HAMMERMAN, M.R. - Increased Na-H exchange in brush border vesicles from dogs with renal failure. Am J Physiol. 243 : F293-F299, 1982.
- COSTANZO, L.S. - Comparison of calcium and sodium transport in early and distal tubules : effect of amiloride. Am J Physiol. 246 : F937-F945, 1984.
- DEEN, W.M.; MADDOX, D.A.; ROBERTSON, C.R.; BRENNER, B.M. - Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. Am J Physiol. 227 : 556-562, 1974.
- DIBONA, G.F. - The functions of the renal nerves. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 94 : 76-180, 1982.
- DICKER, S.E.; GREENBAUM, A.L.; MORRIS, C.A. - Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. J Physiol. 273 : 241-253, 1977.
- DIEZI, J.; MICHOU, P.; GRANDCHAMP, A.; GIEBISH, G. - Effects of nephrectomy on renal salt and water transport in the remaining kidney. Kidney Int. 10 : 450-462, 1976.

- DIEZI, J.; MICHOUUD-HAUSEL, P.; NICOLAS-BUXCEL, N.- Studies on possible mechanisms of early functional compensatory adaptations in the remaining kidney. Yale J Biol Med . 51 : 265-270, 1978.
- DIRKS, J.H.; WONG, N.L.M. - Acute functional adaptations to nephron loss: Micropuncture studies. Yale J Biol Med . 51 : 255-263, 1978.
- EPSTEIN, F.H.; CHARNEY, A.N.; SILVA, P.-Factors influencing Na-K ATPase in compensatory renal hypertrophy. Yale J Biol Med . 57 : 365-372, 1978.
- FALKEHEDEN, T.- Renal function following hypophysectomy in man. Acta Endocrinol . 42 : 571-590, 1963.
- FINE, L.G.; BADIE-DEZFOOLY, B.; LOWE, A.G.; HAMZEN, A.; WELLS, J.; SALEHMOGHADAM, S.- Stimulation of Na/H antiport is an early event in hypertrophy of renal proximal tubular cells. Proc Natl Acad Sci . 82 : 1736-1740, 1985-a.

FINE, L.G.; HOLLEY, R.W.; NASRI, H.; BADIE-DEZFOOLY, B. -
 BSC-1 growth inhibitor transforms a mitogenic stimulus
 into a hypertrophic stimulus for renal proximal tubular
 cells : Relationship to Na/H antiport activity. Proc.
Natl. Acad. Sci. 82 : 6163-6166, 1985-b.

FINE, L.G. - The biology of renal hypertrophy. Kidney Int.
 29 : 619-634, 1986.

FINE, L.G.; NORMAN, J. - Cellular events in renal hypertro-
 -phy. Annu. Rev. Physiol. 51 : 19-32, 1989.

GARTY, H.; BENOS, D.J. - Characteristics and Regulatory
 Mechanisms of the amiloride-blockable Na channel.
Physiol. Rev. 68 : 309-373, 1988.

GLASSER, L. - Renal excretion of creatinine in the rat.
Am. J. Physiol. 200 : 167-169, 1961.

GANGULI, M.C.; SMITH, J.D.; HANSON, L.E. - Sodium
 metabolism and its requirement during reproduction in
 female rats. J. Nutrition 99 : 225-234, 1969.

GODINICH, M.J.; BATLLE, D.C. - Renal tubular effects of
 lithium. Kidney Int. 37 : 552-557, 1990.

- GREGER, R. - Possible site of lithium transport in the nephron. Kidney Int. 37 : S26-S30, 1990.
- GRUNERT, R.R.; MEYER, J.H.; PHILLIPS, F.H. - The sodium and potassium requirements of the rat for growth. J. Nutrition 42 : 609-618, 1950.
- HARRIS, R.H.; HISE, M.K.; BEST, C.F. - Renotrophic factors in urine. Kidney Int. 23 : 616-623, 1983.
- HARRIS, R.C.; MEYER, T.W.; BRENNER, B.M. - Nephron adaptation to renal injury. In : BRENNER, B.M.; RECTOR, F.C.. The kidney. 3. ed. . Philadelphia, Saunders, 1986. cap. 36, p. 1558.
- HARRIS, R.C.; SEIFTER, J.L.; BRENNER, B.M. - Adaptation of Na-H exchange in renal microvillus membrane vesicles. Role of dietary protein and nephrectomy. J. Clin. Invest. 74 : 1979-1987, 1984.
- HAYSLETT, J.P. - Effect of age on compensatory renal growth. Kidney Int. 23 : 599-602, 1983.
- HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M. - A micropuncture study of the renal handling of lithium. Electrolytes arch. 380 : 159-163, 1979.

- HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M.; EPSTEIN, F.H. - Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. J. Clin. Invest. 47 : 998-1006, 1968.
- HOLLEY, R.W.; ARMOUR, R.; BALDWIN, J.H.; BROWN, K.D.; YEH, Y.C. - Density-dependent regulation of growth of BSC-1 cells in cell culture : control of growth by serum factors. Proc. Natl. Acad. Sci. 74 : 5046-5050, 1977.
- HOLSTEIN-RATHLOU, N-H. - Lithium transport across biological membranes. Kidney Int. 37 : S4-S9, 1990.
- HOLSTEIN-RATHLOU, N-H.; CHRISTENSEN, P.; LEYSSAC, P.P. - Effects of halothane-nitrous oxide inhalation anesthesia and inactin on overall renal and tubular function in Sprague-Dawley and Wistar rats. Acta. Physiol. Scand. 114 : 193-201, 1982.
- HOSTETTER, T.H.; OLSON, J.L.; RENNKE, H.G.; VENKATACHALAN, M.A.; BRENNER, B.M. - Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. Am. J. Physiol. 241 : F85-F93, 1981.
- HULLIN, R.P.; COLEY, V.P.; BIRCH, N.J.; THOMAS, T.H.; MORGAN, D.B. - Renal function after long-term treatment with lithium. British Med. J. 1 : 1457-1459, 1979.

- HUMPHREYS, M.H.; AYUS, J.C. - Role of hemodynamics changes in the increased cation excretion after acute unilateral nephrectomy in the anesthetized dog. J.Clin. Invest. 61: 590-596, 1978.
- HUMPHREYS, M.H.; LIN, S-Y.; WIEDEMANN, E.-Renal nerves and the natriuresis following unilateral renal exclusion in the rat. Kidney Int. 39 : 63-70, 1991.
- ICHIKAWA, I.; HOYER, J.R.; SEILER, M.W.; BRENNER B.M. - Mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogenous glomerular injury. J. Clin. Invest. 69 : 185-198, 1982.
- JOBIN, J.; TAYLOR, G.M.; CAVERZASIO, J.; BONJOUR, J.P. - Calcium restriction and parathyroid hormone enhance renal compensatory growth. Am. J. Physiol. 246 : F685-F690, 1984.
- JOHNSON, J.P.; MCCAULEY, C.R.; COPLEY, J.B. - The quality of life of hemodialysis and transplant patients. Kidney Int. 22 : 286-291, 1982.
- KANDA, S.; NOMATA, K.; SAHA, P.K.; NISHIMURA, N.; YAMADA, J.; KANETAKE, H.; SAITO, Y. - A study of growth regulator of renal cortical tubular cells in the rabbit liver. Kidney Int. 37 : 875-879, 1990.

KATZ, A.I.; EPSTEIN, F.H. - Relation of glomerular filtration rate and sodium reabsorption to kidney size in compensatory renal hypertrophy. Yale J. Biol. Med. 40: 222-230, 1967.

KATZ, A.I.; TOBACK, G.; LINHEIMER, M. - Independence of onset of compensatory kidney growth from changes in renal function. Am. J. Physiol. 230 : 1067-1071, 1976.

KAUFMAN, J.M.; HARDY, R.; HAYSLETT, J.P. - Age-dependent characteristics of compensatory renal growth. Kidney Int. 8 : 21-26, 1975.

KINSELA, J.L.; ARONSON, P.S. - Interaction of NH_4^+ and Li^+ with the renal microvillus membrane Na-H exchanger. Am. J. Physiol. 253 : C220-C226, 1981.

KIRCHNER, K.A. - Lithium as a marker for proximal tubular delivery during low salt intake and diuretic infusion. Am. J. Physiol. 253 : F188-F196, 1987.

KIRSCHENBAUM, M.A.; SERROS, E.R. - Effect of prostaglandin inhibition on glomerular filtration rate in normal and uremic rabbits. Prostaglandins 22 : 245-254, 1981.

- KNEPPER, M.A.; BURG, M.B.- Increased fluid absorption and cell volume in isolated rabbit proximal straight tubules after *in vivo* DOCA administration. Am. J. Physiol. 241 : F502-F508, 1981.
- KOCH, K.S.; LEFFERT, H.L. - Increased sodium influx is necessary to initiate rat hepatocyte proliferation. Cell 18 : 153-163, 1979.
- 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 : 2-12, 1989.
- LEATHEM, J.H. - The plasma protein concentration and organ weights in rats on a high protein diet. Endocrinol. 37: 157-164, 1945.
- LEYSSAC, P.P. - Validity of the lithium clearance concept assessed with micropuncture studies. Kidney Int. 37 : S17-S21, 1990.
- LIN, S-Y.; CHAVES, C.; WIEDEMANN, E.; HUMPHREYS, M.H. - A Gama-Melanocyte stimulating hormone-like peptide causes reflex natriuresis after acute unilateral nephrectomy. Hypertension 10 : 619-627, 1987-a

LIN, S-Y.; HUMPHREYS, M.H.-Centrally administered naloxone blocks reflex natriuresis after acute unilateral nephrectomy. Am. J. Physiol. 249: F390-F395, 1985.

LIN, S-Y.; WIEDEMANN, E.; DESCHEPPER, C.F.; ALPER, R.H. ; HUMPHREYS, M.H.-Prevention of reflex natriuresis after acute unilateral nephrectomy by neonatal administration of MSG. Am. J. Physiol. 252 : F276-F282, 1987-b.

LIN, S-Y.; WIEDEMANN, E.; HUMPHREYS, M.H. - Role of the pituitary in reflex natriuresis following acute unilateral nephrectomy. Am. J. Physiol. 249: F282-F290, 1985.

LIPPMANN, S. - Lithium's effect on the kidney. Postgrad. Med. 71 : 99-108, 1982.

LOPES, M.J.; MALNIC, G. - Sodium dependence of early distal H⁺ secretion in rat kidney. Brazilian J. Med. Biol. Res. 21 : 1065-1068, 1988.

LOWENSTEIN, L.M.; STERN, A. - Serum factor in renal compensatory hyperplasia. Science 142 : 1479-1480, 1963.

LUBOWITZ, H.; PURKERSON, M.L.; SUGITA, M.; BRICKER, N.S. - GFR per nephron and per kidney in the chronically diseased (pielonephritic) kidney of the rat. Am. J. Physiol. 217 : 853-857, 1969.

- MACKAY, K.; STRIKER, L.J.; STAUFFER, J.W.; AGODOA L.Y.; STRIKER, G.E. - Relationship of glomerular hypertrophy and sclerosis : Studies in SV40 transgenic mice. Kidney Int. 37 : 741-748, 1990.
- MAC LAUGHLIN, M.; ALTENBERG, G.; GIOIOSO, E.; AMORENA, C.E.; TAQUINI, A.C. - Natriuretic response to saline load in one-kidney / one-clip hypertensive rats. Renal Physiol. Biochem. 13 : 200-205, 1990.
- MAC LAUGHLIN, M.; DE MELLO AIRES, M. - Impairment of renal tubular acidification by lithium : A microperfusion study in the rat. Kidney Int. 37 : S75-S77, 1990.
- MAHNENSMITH, R.L.; ARONSON, P.S. - Interrelationships among Quinidine, Amiloride and lithium inhibitors of the renal Na-H exchanger. J. Biol. Chem. 260 : 12586 - 12592, 1985.
- MALT, R.A. - Compensatory growth of the kidney. New Engl. J. Med. 280 : 1446-1459, 1969.
- MENDLEY, S.R.; TOBACK, F.G. - Autocrine and paracrine regulation of kidney epithelial cell growth. Annu. Rev. Physiol. 51 : 33-50, 1988.

- MICHAEL, A.F.; KEANE, W.F.; RAIJ, L.; VERNIER, R.L.; MAUER, S.M. - The glomerular mesangium. Kidney Int. 17: 141-154, 1980.
- MISKELL, C.A.; SIMPSON, D.P. - Hyperplasia precedes increased glomerular filtration rate in rat remnant kidney. Kidney Int. 37 : 758-766, 1990.
- MOGENSON, C.E.; STEFFES, M.W.; DECKERT, T.; CHRISTIANSEN, J.S. - Functional and morphological renal manifestations in diabetes. Diabetologia 21 : 89-93, 1981.
- MORDAN, L.G.; TOBACK, F.G. - Growth of kidney epithelial cells in culture : Evidence for autocrine control. Am. J. Physiol. 246 : C350-C354, 1984.
- 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 : 461-469, 1991.
- MUJAIS, S.K.; SABATINI, S.; KURTZMAN, N.A. - Pathophysiology of the uremic syndrome. In : BRENNER, B.M. ; Rector, F.C.. The Kidney. 3 ed.. Philadelphia, Saunders, 1986. cap. 37. p. 1589.

- MYERS, J.B.; MORGAN, T.O.; CARNEY, S.L.; RAY, C. - Effects of lithium on the kidney. Kidney Int. 18 : 601-608, 1980.
- NATH, K.A.; HOSTETTER, M.K.; HOSTETTER, T.H. - Ammonia-complement interaction in the pathogenesis of progressive renal injury. Kidney Int. 36:552-554, 1989.
- NEUGARTEN, J.; FEINER, H.D.; SCHACHT, R.G.; BALDWIN, D.S.- Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. Kidney Int. 24 : 595-601, 1983.
- NOMURA, K.; PUETT, D.; NICHOLSON, W.E.; LIDDLE, G.W. - Partial purification and characterization of a renotropic factor from ovine pituitaries. Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 6675-6679, 1982.
- NORD, E.P.; HAFEZI, A.; KAUNITZ, J.; TRIZNA, W.; FINE, L.G. - pH gradient dependent increased Na-H antiport capacity of the rabbit remnant kidney. Am. J. Physiol. 249 : F90-F98, 1985.
- OBERTOP, H.; MALT, R.A. - Lost mass and excretion as stimuli to parabiotic compensatory renal hypertrophy. Am. J. Physiol. 232 : F405-F408, 1977.

- OLIVER, W.E.; VILLAREAL, M.L. - Afflux of ⁴⁵Ca from human fibroblasts in response to serum or growth factors. J. Cell Physiol. 117 : 23-29, 1983.
- OLSEN, S. - Renal histopathology in various forms of acute anuria in man. Kidney Int. 10 : S2-S8, 1976.
- OLSON, J.L.; HOSTETTER, T.H.; RENKE, H.G.; BRENNER, B.M.; VENKATACHALAN, M.A. - Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int. 22 : 112-126, 1982.
- FABICO, R.C.; McKENNA, B.A.; FREEMAN, R.B. - Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. Kidney Int. 8 : 166-175, 1975.
- PETERS, G. - Compensatory adaptation of renal functions in the unanesthetized rat. Am. J. Physiol. 205 : 1042-1048, 1963.
- PREUSS, H.G.; GOLDIN, H. - A renotropic system in rats. J. Clin. Invest. 57 : 94-101, 1976.
- PROPPER, D.J.; WHITING, P.H.; MACKAY, J.; CATTO, G.R.D. - Glomerulotubular function in long-term renal allograft recipients. Transplantation 50 : 72-75, 1990.

PURKERSON, M.L.; HOFFSTEN, P.E.; KLAHR, S.-Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. Kidney Int. 9 : 407-417, 1976.

RIBSTEIN, J.; HUMPHREYS, M.H. - Renal nerves and cation excretion after acute reduction in functioning renal mass in the rat. Am. J. Physiol. 246 : F260-F265, 1984.

ROOS, J.C.; KOOMANS, H.A.; DORHOUT MEES, E.J.; DELAWI, I. M.K. - Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal and extremely high sodium supplies. Am. J. Physiol. 249 : F941-F947, 1985.

ROSS, J.; GOLDMAN, J.K. - Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. Endocrinology 87 : 620-624, 1970.

SALIHAGIC, A.; MACKOVIC, M.; BANFIC, H.; SABOLIC, J. - Short term and long term stimulation of $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchange in cortical brush-border membranes during compensatory growth of the rat kidney. Eur. J. Physiol. 413 : 190-196, 1988.

SARAH, S-S.; BENOS, D.J. - The amiloride sensitive sodium channel. Am. J. Physiol. 250 : C175-C190, 1986.

SCHLONDORFF, D.; TRIZNA, W.; DeROSIS, E.; KORTH-SCHUTZ, S. -

Effect of testosterone on compensatory renal hypertrophy in the rat. Endocrinology 101 : 1670-1675, 1977.

SCHOU, M. - Biology and pharmacology of the lithium ion.

Pharmacol. Rev. 9 : 17-58, 1957.

SHIRLEY, D.G.; WALTER, S.J. - Acute and chronic changes in

renal function following unilateral nephrectomy. Kidney Int. 40 : 62-68, 1991.

SHIRLEY, D.G.; WALTER, S.J.; THOMSEN, K. - A comparison of

micropuncture and lithium clearance methods in the assesement of renal tubular function in rats with diabetes insipidus. Pflügers Arch. 399 : 266-270, 1983.

TABEI, K.; LEVINSON, 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 : 871-881, 1983.

THOMSEN, K. - The renal handling of lithium : Relation

between lithium clearance, sodium clearance and urine flow in rats with diabetes insipidus. Acta Pharmacol. Toxicol. 40 : 491-496, 1977.

- THOMSEN, K. - Lithium clearance : A new method for determining proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. Nephron 37 : 217-223, 1984.
- THOMSEN, K. - Lithium clearance as a measure of sodium and water delivery from the proximal tubules. Kidney Int. 37 : S10-S16, 1990.
- 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 : F348-F355, 1981.
- THOMSEN, K.; LEYSSAC, P.P. - Effect of dietary sodium content on renal handling of lithium. Experiments in conscious diabetes insipidus rats. Pflügers Arch. 407 : 55-58, 1986.
- THOMSEN, K.; OLESEN, O.V. - Effect of anaesthesia and surgery on urine flow and electrolyte excretion in different rat strains. Renal Physiol. 4 : 165-172, 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 : 158-161, 1984.

- THOMSEN, K.; SCHOU, M. - Renal lithium clearance in man. Am. J. Physiol. 215 : 823-827, 1968.
- THOMSEN, K.; SCHOU, M.; STEINESS, I.; HANSEN, H.E. - Lithium as an indicator of proximal sodium reabsorption. Pfugers Arch. 308 : 180-184, 1969.
- TOBACK, F.G.; HAVENER, L.J.; SPARGO, B.H. - Stimulation of renal phospholipid formation during potassium depletion. Am. J. Physiol. 233 : E212-E218, 1977.
- TOBACK, F.G. - Phosphatidylcholine metabolism during renal growth and regeneration. Am. J. Physiol. 246:F249-F259, 1984.
- TOLINS, J.P.; HOSTETTER, M.K.; HOSTETTER, T.H. - Hypokalemic nephropathy in the rat. Role of ammonia in chronic tubular injury. J. Clin. Invest. 79 : 1447-1458, 1987.
- TRIZNA, W.; YANAGAWA, N.; BAR-KHAYIM, Y.; HOUSTON, B.; FINE, L.G. - Functional profile of the isolated uremic nephron. Evidence of proximal tubular "memory" in experimental renal disease. J. Clin. Invest. 61: 760-767, 1981.

- TUCKER, R.F.; SHIPLEY, G.D.; MOSES, H.L.; HOLLEY, R.W. -
Growth inhibitor from BSC-1 cells closely related to
platelet type B transforming growth factor. Science
226 : 705-707, 1984.
- VANDURA, P.; MILLER, W.L.; LITTLE, J.W.; MALT, R.A. -
Contribution of glomerular and tubular RNA synthesis to
compensatory renal growth. Am. J. Physiol. 219 : 78-83,
1970.
- VOLLMER, W.M.; WAHL, F.W.; BLAGG, C.R. - Survival with
dialysis and transplantation in patients with end-stage
renal disease. N. Engl. J. Med. 308 : 1553-1558, 1983.
- WALSH-REITZ, M.M.; TOBACK, F.G. - Kidney epithelial cell
growth is stimulated by lowering extracellular
potassium concentration. Am. J. Physiol. 244:C429-C432,
1984.
- WALSH-REITZ, M.M.; GLUCK, S.L.; WAACK, S.; TOBACK, F.G. -
Lowering extracellular Na concentration releases auto-
crine growth factor from renal epithelial cells. Proc.
Natl. Acad. Sci. 83 : 4764-4768, 1986.
- WALTER, F.; ADDIS, T. - Organ work and organ weight. J. Exp.
Med. 69 : 467-483, 1939.

- WEBER, H.; LIN, K-Y.; BRICKER, N.S. - Effect of sodium intake on single nephron glomerular filtration rate and sodium reabsorption in experimental uremia. Kidney Int. 8 : 14-20, 1975.
- WEINMAN, E.J.; RENQUIST, K.; STROUP, R.; KASHGARIAN, M. - HAYSLETT, J.P. - Increased tubular reabsorption of sodium in compensatory renal growth. Am. J. Physiol. 224 :565-571, 1973.
- WILCZEWSKI, T.W.; OLSON, A.K.; CARRASQUER, G. - Effect of amiloride, furosemide and ethacrynic acid on Na transport in the rat kidney. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145: 1301-1305, 1974.
- WILLIAMS, G.W.; WELLER, J.M.; FERGUSON, C.W.; FORSYTHE, S.B.; WU, S-C. - Survival of endstage renal disease patients : Age adjusted differences in treatment outcomes. Kidney Int. 24 :691-693, 1983.
- WISEMAN, M.J.; SAUNDERS, A.J.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C. - Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. New Engl. J. Med. 312 : 617-621, 1985.

WOLF, G.; NEILSON, E.G. - Molecular mechanisms of tubulo-interstitial hypertrophy and hyperplasia. Kidney Int. 39 : 401-420, 1991.

YAMAMOTO, N.; KANETAKE, H.; YAMADA, J. - *In vitro* evidence from tissue cultures to prove existence of rabbit and human renotropic growth factor. Kidney Int. 23 : 624 - 631, 1983.

VI) APÊNDICE :

Este apêndice contém tabelas com os dados das médias $\pm$ EPM, relativos aos parâmetros apresentados apenas na forma de figuras no texto principal.

Tabela 8 : resultados das FEs de Na, Li e K na série I.

Parâmetros Grupos	!	FENa	FELi	FEK
I-1 (Co) *	-	0,09±0,009 ^a	23,0±1,05	10,4±1,69 ^a
I-2 (1,5h)	-	0,70±0,13 ^a	32,8±2,92	28,0±2,32 ^a
I-3 (3,0h)	-	0,67±0,09 ^a	30,9±3,31	31,6±4,04 ^a
I-4 (2 d)	-	0,40±0,07 ^a	32,1±2,88	15,0±1,49
I-5 (4 d)	-	0,33±0,10	27,4±2,52	18,9±4,17
I-6 (8 d)	-	0,10±0,02	25,6±1,91	12,6±1,38
I-7 (16 d)	-	0,19±0,02	30,0±1,62	13,8±1,54

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - $p < 0,05$ X Co (ANOVA e SCHEFFÉ), n = 10;
Co - controle; FE - fração de excreção (%).

Tabela 9 : resultados do manuseio tubular de sódio (RFRP, RFRD-I e RFRD-II) na série I.

Parâmetros	!	RFRP	RFRD-I	RFRD-II
Grupos	!			
I-1 (Co) *	-	77,1±1,04	99,5±0,03	22,9±1,06
I-2 (1,5h)	-	67,3±2,89 ^a	97,8±0,30 ^a	31,9±2,82 ^a
I-3 (3,0h)	-	69,0±3,31 ^a	97,3±0,43 ^a	28,7±2,46
I-4 (2 d)	-	67,8±2,88 ^a	98,6±0,19 ^a	33,4±2,87 ^a
I-5 (4 d)	-	72,5±2,52	98,7±0,29	27,1±2,49
I-6 (8 d)	-	74,3±1,92	99,5±0,06	25,9±1,78
I-7 (16 d)	-	69,9±1,63	99,2±0,06 ^a	27,5±1,41

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - p < 0,05 X Co (ANOVA e SCHEFFÉ), n = 10;
Co - controle; RFR - reabsorção fracional (%): P = proximal,
D-I = distal em relação ao AD e D-II = distal em relação à
Carga Filtrada.

Tabela 10 : resultados das FEs de Na, Li e K na série II.

Parâmetros Grupos	!	FENa	FELi	FEK
I-1 (Co) * (n=10)	-	0,13±0,03	30,7±2,15	11,2±1,22
I-2 (1,5h) (n=10)	-	0,86±0,10 ^a	35,5±1,90	19,8±1,60 ^a
I-3 (3,0h) (n= 9)	-	0,64±0,07 ^a	27,7±1,40	18,5±1,70 ^a
I-4 (2 d) (n= 9)	-	0,17±0,03	27,8±1,28	9,2±0,68
I-5 (4 d) (n= 8)	-	0,16±0,05	24,0±2,48	8,0±0,88
I-6 (8 d) (n= 9)	-	0,22±0,04	25,1±1,35	13,3±1,28
I-7 (16 d) (n= 9)	-	0,30±0,04 ^a	25,7±1,26	10,8±1,10

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - $p < 0,05$ X Co (ANOVA e SCHEFFÉ) ;

Co - controle FE - fração de excreção (%).

Tabela 11 : resultados do manuseio tubular de sódio (RFRP, RFRD-I e RFRD-II) na série II.

Parâmetros Grupos		RFRP	RFRD-I	RFRD-II
I-1 (Co) * (n=10)	-	69,3±2,15	99,4±0,09	30,3±2,35
I-2 (1,5h) (n=10)	-	64,4±1,98	97,5±0,27 ^a	34,7±1,96
I-3 (3,0h) (n= 9)	-	72,2±1,46	97,5±0,26 ^a	27,1±1,45
I-4 (2 d) (n= 9)	-	72,1±1,28	99,3±0,13	27,6±1,28
I-5 (4 d) (n= 8)	-	75,9±2,49	99,3±0,15	23,8±2,43
I-6 (8 d) (n= 9)	-	74,9±1,35	99,0±0,16	24,9±1,34
I-7 (16 d) (n 9)	-	74,3±1,26	98,7±0,16 ^a	25,3±1,26

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - $p < 0,05$ (ANOVA e SCHEFFÉ); Co - controle;
RFR - reabsorção fracional (%): P = proximal, D-I = distal
em relação ao AD e D-II = distal em relação à CF.

Tabela 12 : resultados das FEs de Na, Li e K na série III.

Parâmetros Grupos	!	FENa	FELi	FEK
I-1 (Co) *	-	0,46±0,04	24,6±1,73	10,3±1,03
I-2 (1,5h)	-	2,65±0,10 ^a	40,5±1,89 ^a	22,4±1,80 ^a
I-3 (3,0h)	-	0,89±0,11 ^a	23,9±1,00 ^a	18,8±1,59 ^a
I-4 (2 d)	-	0,58±0,04 ^a	37,8±1,71	11,9±1,67
I-5 (4 d)	-	0,85±0,11	33,8±3,11	12,2±1,96
I-6 (8 d)	-	22,8±1,27	0,42±0,03	8,5±0,67
I-7 (16 d)	-	0,74±0,11	32,5±2,90	10,3±1,09

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - $p < 0,05$ X Co (ANOVA e SCHEFFÉ), n = 10;
Co - controle; FE - fração de excreção (%).

Tabela 13 : resultados do manuseio tubular de sódio (RFrP, RFrD-I e RFrD-II) na série III.

Parâmetros Grupos		RFrP	RFrD-I	RFrD-II
I-1 (Co) *	-	75,5±1,74 ^a	98,1±0,16 ^a	24,1±1,70 ^a
I-2 (1,5h)	-	59,4±1,88	93,3±0,30 ^a	37,9±1,83
I-3 (3,0h)	-	76,0±0,99 ^a	96,2±0,35 ^a	23,0±0,93
I-4 (2 d)	-	62,1±1,70	98,4±0,07	37,2±1,69 ^a
I-5 (4 d)	-	66,2±3,10	97,3±0,33	32,9±3,07
I-6 (8 d)	-	77,2±1,26	98,0±0,10	22,4±1,24
I-7 (16 d)	-	67,5±2,89	97,6±0,18	31,7±2,82

$\bar{X} \pm \text{EPM}$; a - $p < 0,05$ X Co (ANOVA e SCHEFFÉ), $n = 10$;
Co - controle; RFr - reabsorção fracional (%): P = proximal,
D-I = distal em relação ao AD e D-II = distal em relação à
CF.

Tabela 14 : Resultados dos incrementos no Peso do rim residual (esquerdo, PRimE), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		32,1± 8,28	7,1±11,80	14,0±3,85
3 (3,0h) -		-9,7± 5,21	-11,7± 9,76	27,5±5,66
4 (2 d) -		39,5±18,70	35,6± 6,00	90,1±6,38
5 (4 d) -		53,7± 4,58	83,5±14,00	69,3±5,31
6 (8 d) -		27,0±11,90	133,1±11,70	61,6±7,91
7 (16 d) -		72,8± 3,35	100,3± 8,26	95,6±6,86

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 15 : Resultados dos incrementos no Clearance de Creatinina (CCr), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		114,9±16,58	140,0±31,01	74,8±11,23
3 (3,0h) -		165,1±13,57	155,7±11,48	152,2±32,26
4 (2 d) -		125,5±18,19	128,9±14,00	84,9±11,10
5 (4 d) -		134,5±30,18	160,2±18,10	66,4±20,90
6 (8 d) -		162,4±10,56	142,2±11,70	136,3±19,40
7 (16 d) -		116,8±15,72	204,9±26,16	110,5±18,16

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 16 : Resultados dos incrementos na Carga Filtrada (CF), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros Grupos		UNx (série I)	UNx+DNx (série II)	UNx+Ami (série III)
2 (1,5h) -		18,6±2,63	20,0±4,43	10,6±1,53
3 (3,0h) -		23,2±2,07	22,6±1,63	22,2±4,42
4 (2 d) -		16,3±1,51	19,7±2,00	13,2±1,37
5 (4 d) -		18,7±4,15	23,8±2,36	10,1±2,92
6 (8 d) -		22,2±1,48	20,9±3,51	18,7±2,35
7 (16 d) -		15,8±2,20	28,6±3,13	16,9±2,72

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 17 : Resultados dos incrementos no Clearance de Lítio (CLi), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		47,4±3,38	57,3±13,00	53,2±6,01
3 (3,0h) -		56,0±5,34	40,2± 5,28	35,0±5,60
4 (2 d) -		44,9±6,26	32,6± 4,83	52,5±3,35
5 (4 d) -		38,4±4,77	30,5± 8,33	31,4±4,36
6 (8 d) -		46,2±4,39	27,0± 3,31	27,9±2,71
7 (16 d) -		40,0±6,83	43,2± 5,09	43,2±2,54

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 18 : Resultados dos incrementos no Aporte Distal (AD), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		7,4±0,56	8,1±1,83	7,5±0,85
3 (3,0h) -		7,9±0,76	5,8±0,76	5,1±0,80
4 (2 d) -		7,6±1,03	5,0±0,72	7,6±1,90
5 (4 d) -		5,4±0,71	4,5±1,20	4,7±0,65
6 (8 d) -		6,3±0,62	3,9±0,49	4,1±0,40
7 (16 d) -		5,4±0,93	6,3±0,74	6,5±0,36

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 19 : Resultados dos incrementos na Fração de Excreção de Lítio (FELi), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		9,8±2,63	4,8±1,96	15,9±1,86
3 (3,0h) -		11,8±5,94	-2,9±1,38	-0,6±0,98
4 (2 d) -		8,3±3,32	-2,8±1,26	13,2±1,70
5 (4 d) -		4,4±2,53	-6,6±2,33	9,2±3,10
6 (8 d) -		3,0±1,79	-5,5±1,41	-1,7±1,26
7 (16 d) -		4,7±1,43	-5,0±1,26	7,9±2,87

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 20 : Resultados dos incrementos na Fração de Excreção de Sódio (FENa), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		0,61±0,13	0,73±0,10	2,10±0,10
3 (3,0h) -		0,59±0,09	0,51±0,06	0,43±0,11
4 (2 d) -		0,35±0,08	0,04±0,03	0,12±0,03
5 (4 d) -		0,24±0,10	0,03±0,05	0,39±0,10
6 (8 d) -		0,01±0,01	0,09±0,04	-0,03±0,03
7 (16 d) -		0,08±0,01	0,17±0,03	0,28±0,11

- $\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 21 : Resultados dos incrementos na Fração de Excreção de Potássio (FEK), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -		17,5±2,32	8,6±1,67	12,00±1,80
3 (3,0h) -		18,0±1,61	7,3±1,61	8,50±1,58
4 (2 d) -		4,8±1,77	-1,9±0,66	1,60±1,64
5 (4 d) -		8,5±4,17	-3,1±0,83	1,90±1,96
6 (8 d) -		2,4±1,37	2,1±1,13	-1,80±0,66
7 (16 d) -		1,9±1,13	-0,3±1,10	0,05±1,07

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 22 : Resultados dos incrementos na Reabsorção Fracional Proximal (RFRP), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros	!	UNx	UNx+DNx	UNx+Ami
Grupos	!	(série I)	(série II)	(série III)
2 (1,5h) -	-	- 9,7±2,89	- 4,8±1,96	-16,0±1,86
3 (3,0h) -	-	- 6,4±2,43	2,9±1,36	0,5±0,98
4 (2 d) -	-	-11,0±2,91	2,8±1,20	-13,3±1,70
5 (4 d) -	-	- 4,5±2,50	6,6±2,33	- 9,2±3,10
6 (8 d) -	-	- 3,1±1,77	5,6±1,41	1,7±1,23
7 (16 d) -	-	- 4,8±1,42	3,8±1,33	- 7,9±2,87

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 23 : Resultados dos incrementos na Reabsorção Fracional Distal, em relação ao aporte distal (RFRD-I), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros Grupos	!	UNx (série I)	UNx+DNx (série II)	UNx+Ami (série III)
2 (1,5h) -	-	- 1,60±0,30	- 1,80±0,27	- 4,60±0,30
3 (3,0h) -	-	- 2,10±0,41	- 1,80±0,25	- 1,70±0,34
4 (2 d) -	-	- 0,80±0,18	- 0,07±0,13	0,40±0,07
5 (4 d) -	-	- 0,70±0,29	0,03±0,05	- 0,60±0,31
6 (8 d) -	-	0,05±0,06	- 0,34±0,17	0,06±0,10
7 (16 d) -	-	- 0,20±0,05	0,54±1,06	-0,34±0,18

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.

Tabela 24 : Resultados dos incrementos na Reabsorção Fracional Distal, em relação à carga filtrada (RFRD-II), nas 3 manobras experimentais (UNx, UNx + DNx e UNx + Ami).

Parâmetros Grupos	!	UNx (série I)	UNx+DNx (série II)	UNx+Ami (série III)
2 (1,5h) -		9,0±2,81	4,3±1,96	13,8±1,83
3 (3,0h) -		5,8±2,43	- 3,1±1,36	- 1,0±0,91
4 (2 d) -		10,5±2,84	- 2,6±1,26	13,1±1,67
5 (4 d) -		4,2±2,49	- 6,4±2,30	8,8±3,06
6 (8 d) -		3,0±1,77	- 5,3±1,41	- 1,7±1,23
7 (16 d) -		4,6±1,39	- 4,9±1,23	7,6±2,81

$\bar{X} \pm$ EPM dos incrementos ("delta") obtidos entre cada animal dos grupos experimentais (2 a 7) e a média de seu respectivo grupo controle (1). Grupos das séries I e III : n = 10; Série II : grupos 1 e 2 : n = 10; grupos 3, 4, 6 e 7 : n = 9 e grupo 5 : n = 8.