

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA



ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS RENAIIS DECORRENTES
DA INFUSÃO ENDOVENOSA DE ADRENALINA E NORADRENALINA
EM CÃES UNINEFRECTOMIZADOS

Dissertação de Mestrado

Maria Isabel Albano Edelweiss

Prof. Orientador: Dr. Cesar Amaury Ribeiro da Costa

Porto Alegre, 1983

Aos meus filhos Mância e Rogério,
pela compreensão infantil,

Ao Vitor, pelo amor, estímulo e fê.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
1 - INTRODUÇÃO	7
2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 - MATERIAL E MÉTODO	28
3.1 - Esquema sumário do projeto de pesquisa	28
3.2 - Material	29
3.2.1 - Animais	29
3.2.2 - Soluções e substâncias utilizadas	30
3.3 - Método	33
3.3.1 - Nefrectomia unilateral à direita (pri- meira etapa)	33
3.3.2 - Infusão (segunda etapa)	33
3.4 - Apresentação dos resultados	38
3.5 - Análise estatística	38
4 - RESULTADOS	40
4.1 - Histopatologia	40
4.1.1 - Necrose tubular focal	40
4.1.2 - Necrose tubular difusa	40
4.1.3 - Edema intersticial	45
4.1.4 - Hemorragia intersticial	45
4.1.5 - Degeneração epitelial	45
4.1.6 - Dilatação tubular	47
4.1.7 - Cilindros hialinos	47

4.1.8 - Cilindros celulares	47
4.1.9 - Cilindros hemáticos	47
4.1.10 - Infiltração inflamatória intersticial	50
4.1.11 - Pielite crônica	50
4.1.12 - Aumento da celularidade mesangial glo- merular	50
4.1.13 - Retração do tufo capilar glomerular ..	50
4.2 - Volume urinário	53
4.3 - Peso do rim remanescente em relação ao rim con- trole histológico	55
4.4 - Alterações sistêmicas	57
5 - DISCUSSÃO	58
6 - RESUMO	68
7 - CONCLUSÕES	69
8 - SUMMARY AND CONCLUSIONS	70
9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
ANEXO I - ASPECTOS MACROSCÓPICOS	88
ANEXO II - ASPECTOS MICROSCÓPICOS	90

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas e instituições contribuíram decisivamente para que este trabalho pudesse ser realizado.

Neste momento agradeço:

- ao Dr. Cesar Amaury Ribeiro da Costa, orientador desta dissertação, modelo pessoal e profissional, pelo apoio e orientação recebidos;
- à Dra. Lenita Wannmacher, pelo auxílio no planejamento e execução da fase experimental e pelo fornecimento de grande parte do instrumental e fârmacos necessários;
- ao Dr. Edgar Mário Wagner, pela orientação e análise estatística dos resultados;
- à direção do Biotério do Instituto de Biociências da UFRGS, na pessoa do Dr. Amando Augusto da Motta Neto, pela obtenção dos animais necessários;
- à direção do Hospital de Clínica Veterinária, na pessoa do Dr. Antônio de Pádua F. da Silva Filho, pela cedência dos canis, salas de cirurgia, materiais e instrumental cirúrgicos e pessoal auxiliar;
- ao Dr. José Roberto Mello, pelo auxílio prestado na realização das nefrectomias da primeira etapa;
- ao Departamento de Patologia da UFRGS, pela concessão

de dispensa de carga didática durante a execução da etapa final do trabalho;

• aos meus colegas de Departamento, pela substituição em aulas, compreensão e apoio na fase final de elaboração desta dissertação, em especial à Dra. Ligia Maria Barbosa Coutinho, pelo auxílio na documentação fotográfica;

• ao Dr. Hugo Benno Haase, pelo exemplo pessoal e por tu do que me ensinou até hoje em Patologia;

• às técnicas do Departamento de Patologia, pela execução rápida e correta das lâminas histológicas.



1 - INTRODUÇÃO

A Adrenalina (A) e a Noradrenalina (NOR) são duas catecolaminas secretadas pelos feocromócitos na medula supra-renal, ou fora dela por outros grupos celulares da parte simpática do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) como os corpúsculos para-aórticos (órgãos de Zuckerkandl) e os paragânglia ou paragânglios cromafínicos (51, 132, 133, 136, 155, 159).

As catecolaminas são orto-dihidro-fenóis com um grupo amino apenas a uma cadeia lateral. Sua formação ocorre a partir da transformação de tirosina em dihidroxifenilalanina, que é descarboxilada, formando a Dopamina. Da oxidação da cadeia lateral da Dopamina resulta a NOR e da metilação do grupo terminal desta cadeia lateral resulta a Adrenalina.

A Adrenalina constitui o produto principal da medula supra-renal e, juntamente com a NOR, é armazenada nesta em uma proporção de 9:1. Ambas estão ligadas à adenosina trifosfato (ATP) nos feocromócitos, onde formam grânulos que são responsáveis pela reação cromafínica positiva, obtida após a fixação da glândula em uma solução de sais de cromo (133).

Após sua liberação, as catecolaminas são metabolizadas, e os produtos finais principais são a metanefrina, a normetanefrina e o ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (VMA), que são liberados livres ou conjugados na urina. Apenas uma pequena quantidade de catecolamina inalterada é excretada livre na urina (25, 52, 136, 155, 159).

A estimulação de fibras prē-ganglionares colinērgicas do SNA, inervando a medular supra-renal, leva à liberação de A e NOR. A estimulação nervosa prolongada pode diminuir a presença de grânulos cromafīnicos que foram associados à presença e reserva de catecolaminas (133) nas cēlulas cromafīnicas. A administração de insulina conduz a uma eliminação das granulações secretoras nas cēlulas produtoras de A (51).

A NOR ē o agente neurotransmissor humoral das fibras adrenērgicas do SNA (44, 159). Ocorre em associaçāo com a Dopamina que ē sua precursora (133). Sua açāo ē proeminente nos alfa receptores (155).

A A constitui 80% do conteūdo de catecolaminas das glândulas supra-renais (133, 155). Atua sobre os alfa receptores, causando vasoconstricçāo da pele, vīsceras (64, 100, 159) e a produçāo de midriase; e sobre os beta receptores, causando vasodilataçāo das coronārias (159), mūsculos esquelēticos (108, 159) e dilataçāo dos brōnquios (4, 11, 62, 108, 155, 159). É a fraçāo principal dos efeitos pressores obtidos de extratos de medular supra-renal por Oliver e Schāfer nas suas investigaçōes, em 1895 (133, 159).

Os efeitos fisiolōgicos das catecolaminas diferem em grau, sendo a NOR tão potente quanto a A nas suas açōes excitatōrias, mas mais atenuada nas inibitōrias (133). Ambas contraem a musculatura lisa, aumentam a força e grau dos batimentos cardīacos e aumentam a glicogenólise no fīgado e nos mūsculos. Em geral, a principal açāo de A ē metabōlica, aumenta o consumo de oxigēnio e promove a glicogenólise, enquanto a NOR faz os ajustes necessārios circulatōrios para a manutençāo da pressāo arterial (51, 133, 159).

Para o tecido renal, foi observado que existem recepto-

res tipo beta 2, e a resposta a esta estimulação com A e NOR é a secreção de renina aumentada no aparelho justa-glomerular (4, 5, 16, 30, 50, 62, 64, 85, 95, 105, 108, 135, 150, 153, 159).

A A e NOR causam um decréscimo no fluxo sanguíneo renal, que é dose dependente (24, 85, 90, 107, 108, 148, 159). Uma dose de 4 μ g de NOR poderá aumentar a resistência renal em 50% sem alterar a pressão arterial sistêmica (64, 95, 159).

Doses de A de 3 a 23 μ g/min endovenosa têm pouco efeito sobre a pressão arterial sistêmica, mas provocam um aumento consistentemente importante na resistência vascular renal. Todos os segmentos da vascularização renal contribuem para este aumento (95, 159).

Rector e cols. (95) não encontraram alterações na distribuição fracional do fluxo sanguíneo cortical renal, durante a administração de NOR, embora o fluxo renal tenha diminuído 48% (26, 79, 94, 95, 148, 159). Hester e cols. (17) verificaram, em estudos com cães e coelhos, que a artéria renal é também mais sensível à NOR do que à Dopamina (3, 4, 17, 24, 39, 65, 75, 137).

A filtração glomerular mantém-se apesar da diminuição do fluxo sanguíneo (25, 159). Desde que a filtração glomerular seja apenas leve ou variavelmente alterada, a fração de filtração está sempre elevada com os dois agentes, o que sugere constrição preferencial da circulação pós-glomerular (95). O aumento da fração de filtração é notado na vascularização de nefrons superficiais tão bem (95) como nos dados de depuração total (64, 113). Baixas doses de A e NOR podem inclusive aumentar a filtração glomerular (95).

As capacidades tubulares de reabsorção e excreção permanecem inalteradas (9, 11, 64, 95, 113, 159), embora a excreção de

sódio (15, 66, 138, 141, 146), potássio (15) e cloro (99) possa estar diminuída e o volume urinário aumentado, diminuído ou inalterado (4).

Os efeitos farmacológicos das catecolaminas também são importantes. Por exemplo, a injeção de uma alta concentração de A pode ser seguida por uma necrose dos tecidos da área afetada (133).

Barger e Dale (159), em 1910, estudaram uma série de aminas sintéticas relacionadas com a A, designando sua ação de simpaticomimética. Estes estudos determinaram que as aminas simpaticomiméticas tinham um efeito qualitativamente similar, mas com consideráveis diferenças quantitativas. Estas diferenças observadas, entretanto, não se restringiam somente ao efeito quantitativo, porque a A age diretamente sobre a célula (76), enquanto outras aminas simpaticomiméticas agem também liberando NOR endógena (36, 74, 159).

As diferentes ações farmacológicas de A e NOR têm sido extensivamente comparadas "in vivo" (62, 108) e "in vitro" (36). No rim, a NOR tem um efeito menos potente nos beta receptores. Há igualmente um fluxo arterial diminuído e uma marcada constrição das veias (159).

Devido à facilidade de medida do fluxo sanguíneo em cães, o rim tem servido como protótipo para a investigação de numerosas drogas vasoativas (1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 17, 27, 28, 31, 43, 49, 53, 62, 65, 66, 68, 69, 75, 76, 87, 90, 94, 100, 103, 118, 119, 123, 127, 131, 145, 146).

Tais investigações apresentam interesse eminentemente farmacológico. Apesar das vantagens de usar a rede vascular, há, entretanto, certas limitações para o seu uso. Por exemplo, um

agente infundido intra-arterialmente pode não ser distribuído na mesma proporção através do parênquima renal, e uma substância vasoativa, normalmente derivada do rim, pode não entrar no compartimento onde é formada endogenamente (150, 159). A observação de uma alteração hemodinâmica renal, após a administração de uma droga vasoativa, limita-se a demonstrar que existe um receptor dentro da vasculatura renal para este composto em estudo. Logo, é preciso ter cautela para evitar deduções errôneas através de estudos deste tipo (159). Deve-se levar em conta ainda o fenômeno denominado auto-regulação do fluxo sanguíneo renal (8, 10, 32, 41, 66, 91, 111, 127, 139).

Os efeitos da infusão de A e NOR sobre a morfologia renal têm sido objeto de muitos trabalhos nos últimos anos (5, 44, 45, 46, 49, 68, 90, 93, 108, 146, 148, 159). Tais procedimentos são reconhecidos pelo organismo como uma diminuição do fluxo sanguíneo, denominada isquemia (48, 77, 93, 94, 136).

A redução do fluxo sanguíneo renal leva à hipóxia tecidual (62, 77, 91, 92, 117), principalmente a nível de células epiteliais tubulares que entram em processos degenerativos com numerosas alterações tubulares que incluem no citoplasma: microvacuolização (por degeneração hidrópica), gotículas hialinas (por reabsorção dos restos protéicos e celulares) e esteatose (por bloqueio da oxidação celular). A nível do núcleo, as alterações são gradativamente mais proeminentes, culminando com morte celular: picnose nuclear (retração da cromatina), cariorrexis (ruptura do núcleo), cromatólise (lise da cromatina) e cariólise (lise do núcleo) (44, 136).

O reconhecimento de alterações morfológicas específicas na isquemia renal levou muitos grupos de investigadores, por meio de diferentes modelos experimentais, a indicar a isque-

nia cortical como o fator mais importante na origem e manutenção da severa redução na filtração que caracteriza esta condição (8, 26, 41, 55, 63, 66, 79, 89, 90, 94, 106, 109, 111, 134, 151). Observações similares também foram feitas no homem (35, 63, 79, 86, 92, 94, 95, 115, 149).

A infusão de Nor em cães surgiu com a busca de um modelo para avaliar o mecanismo de oligúria da Insuficiência Renal Aguda (IRA) na qual se observasse uma prolongada e intensa vasoconstrição (44). Cox e cols. (44) usaram uma infusão intra-arterial de NOR, unilateral, por duas horas, na dose de 0,75 µg/kg/min. No rim controle, o fluxo aumentava 32% e, no rim experimental, este diminuía significativamente. O exame histológico, após 48 horas de infusão, evidenciava alterações morfológicas no rim experimental, caracterizadas por necrose tubular difusa, dilatação tubular e alterações epiteliais degenerativas. À microscopia eletrônica de transmissão e de varredura observavam-se alterações glomerulares, juntamente com edema intersticial (44, 45, 95, 142). No rim controle, a morfologia e a função eram normais (44, 46, 93). Doses menores de NOR, nas mesmas condições, em trabalhos prévios de Cox e cols. (44), mostram diminuição da resistência vascular e do fluxo, com sua redistribuição, mas sem relato de alterações morfológicas.

Tais aspectos foram observados também por Knapp e cols., em 1972, citados por Cox (44).

Mais recentemente, Cronin e cols. (46), em 1978, baseados em estudos de outros autores, apresentaram um modelo experimental, que acrescentava a nefrectomia prévia unilateral a um dos grupos, variando o tempo de infusão intra-arterial (147). Nesta situação, foi observado que, com o tempo de 40 minutos, na mesma dose, nos animais previamente uninefrectomizados, ob

tinha-se uma IRA com curso reversível, mesmo sem deixar sequelas morfológicas, após oito semanas.

No grupo com animais intactos, após a infusão de NOR por duas horas, depois de oito semanas, o rim infundido apresentava alterações irreversíveis, com marcada redução no seu peso e função. Nestes casos, o rim contralateral não apresentava particularidades quando o tempo de infusão era de duas horas ou de 40 minutos (46).

Alguns trabalhos (98, 103) ainda descrevem que a infusão endovenosa de A em cães revela o aparecimento de crescentes epiteliais, procurando demonstrar que alterações morfológicas podem ocorrer precocemente, até com seis horas de infusão, de vidas a alterações hemodinâmicas.

A esplenectomia em cães determina um mecanismo protetor desconhecido para a ação da infusão com A, quando realizada com prazo longo antes do experimento (esplenectomia "crônica") (103).

No modelo da NOR, observa-se ainda que a administração prévia de prostaglandinas E_2 atenua os efeitos desta infusão. A bradicinina e a secretina (vasodilatadores), quando infundidas previamente à NOR, mostram um efeito protetor semelhante à prostaglandina, mas muito mais evidenciado com a primeira. Ambas, entretanto, aumentavam o fluxo sanguíneo renal (61). O manitol e o furosemide (diuréticos) atenuavam a queda de depuração da inulina (45, 49, 68), enquanto a clorotiazida e a benzolamida (drogas natriuréticas) não tinham efeito protetor, sendo também vasoconstritoras (31, 128).

Estes estudos demonstram que há muitos tipos de agentes farmacológicos capazes de modificar a magnitude da diminuição

da função e morfologia renais resultantes de uma isquemia. Entretanto o mecanismo exato de proteção destes agentes ainda não está bem claro (128).

Vários modelos animais têm sido usados para estudar a necrose tubular aguda e IRA comparativamente com esta condição no homem. Mas, no modelo em que a NOR é infundida por 120 minutos ou 40 minutos (24, 44, 45, 46, 49, 64, 68, 90, 94, 118, 146, 147) no cão, não se observam muitas semelhanças com a necrose tubular aguda no homem (142). Difere desta porque, no primeiro tempo (120 minutos), ocorre necrose hemorrágica cortical difusa, anúria completa, insuficiência renal irreversível, ficando o rim com seqüelas morfológicas. No segundo tempo (40 minutos), ocorre também necrose tubular extensa e aparecem alterações no desenrolar da insuficiência renal muito semelhantes às descritas para a IRA no homem (46). Diferem apenas na extensão das lesões, que no homem são mais focais (142).

Nos dois tempos de infusão, se realizada unilateralmente, o animal não se torna urêmico, sendo portanto, nesta situação, comparável às observações feitas em humanos. O período de tempo para regressão destas anormalidades no cão é semelhante ao observado na doença humana, prevalentemente no grupo de infusão por 40 minutos (9, 46, 97). Tais alterações também foram observadas em ratos (49, 148) e macacos (31).

Outros modelos experimentais isquêmicos são o do clameamento arterial do pedículo renal, o do choque hemorrágico e o da vasoconstrição reflexa devido a traumatismo, como compressão muscular de um membro. A infusão de sangue hemolizado é usada para agravar as lesões (95).

O clameamento da artéria renal, usando diferentes tempos de isquemia, foi utilizado em cães (8, 10, 44, 46, 73, 95,

134), primatas (23, 148), coelhos uninefrectomizados (81, 142) e ratos uninefrectomizados (7, 21, 89, 94, 95, 109, 142, 148, 154).

O clampeamento da veia cava supra-renal (19, 20) e infra-renal (74), em ratos, leva também a uma diminuição marcada da função renal.

A adrenalectomia pode levar a um mecanismo de isquemia renal com marcada redução no fluxo sanguíneo em ratos (129).

Os achados patológicos nos modelos que usam o clampeamento arterial são muito semelhantes aos observados no homem (70, 86, 95, 142).

A lesão causada pela injeção subcutânea ou intramuscular de glicerol em ratos e coelhos (95, 142, 143) resulta em rabdomiólise, hemólise ou em ambos nos locais da injeção. Concomitantemente, há um espasmo das artérias viscerais, incluindo as renais, mioglobulinúria e hemoglobulinúria. Há cilindros hemáticos principalmente no túbulo distal, ocorrendo extensa necrose tubular e infiltração inflamatória intersticial. Tal modelo apresenta semelhanças com a necrose tubular aguda humana em muitos pontos (95, 142, 143).

A injeção de hemoglobina homóloga em ratos desidratados anestesiados com éter (42, 83, 94, 142) também produz alterações semelhantes à IRA humana após reação à transfusão sanguínea incompatível ou outros tipos de episódios hemolíticos. Difere por apresentar extensa necrose tubular e exigir uma desidratação muito severa (142).

O estudo em gatos (55) e em ovelhas (15) mostra que a isquemia provoca lesões renais igualmente importantes como nos cães.

Alguns modelos experimentais nefrotóxicos de necrose tu-

bular aguda também são muito estudados (43, 54, 56, 92, 94, 147, 149). A injeção subcutânea ou endovenosa de cloreto de mercúrio (55, 60, 93, 94, 95, 142), em ratos, causa lesões precoces, com vacuolização do epitélio do túbulo proximal, anormalidades no retículo endoplasmático e nos ribossomas, vendo-se ainda perda da borda em escova. Mais tarde, observa-se ruptura da membrana citoplasmática, inchaço das mitocôndrias, com formação de densidades irregulares da matriz mitocondrial, presumivelmente por presença de cálcio (95). Em doses menores, o cloreto de mercúrio age mais a nível de túbulo proximal.

O nitrato de urânio, injetado endovenosamente em ratos, na dose de 5 a 20 mg/kg de peso corporal, produz necrose tubular aguda do tipo nefrotóxico. Dentro de poucas horas, há edema e vacuolização celular, degeneração mitocondrial nos túbulos proximais que aparecem colapsados. Dentro de 48 horas, há necrose confluyente no túbulo proximal. Os túbulos distais contém cilindros. Quando a lesão é severa, alterações do tipo isquêmico superpõem-se à lesão nefrotóxica (94, 95, 142, 161).

O uso de aspirina (71, 72) e drogas antiinflamatórias (34) serviu de modelo experimental nefrotóxico em ratos uninefrectomizados. Henry e cols. (71) propuseram um modelo utilizando vários analgésicos e verificando seus efeitos tóxicos. A fenacetina e seus derivados produzem severa necrose do túbulo contorcido proximal, e a aspirina, fenazone, paracetamol e acetaminofem, necroses predominantemente da papila renal (71, 72). Nestes casos, o efeito tóxico é direto sobre a célula e é seguido, secundariamente, de uma isquemia (106, 136).

Muitos outros modelos nefrotóxicos também já foram descritos: o do dicromato (94, 140), que causa severa e difusa necrose das células epiteliais tubulares proximais (pars convo-

luta), que cicatrizam em poucas semanas (95), e o de antibióticos com aminoglicosídeos (gentamicina) em ratos Munich-Wistar (58). Esta droga, ao ser administrada no homem, pode induzir uma IRA.

Noutros modelos, observa-se obstrução tubular por precipitação intratubular de metabólitos, incluindo metahemoglobina, folatos, uratos, anestésicos (69, 136) e dextrano. Nestes casos, essa obstrução pode ser considerada como fator inicial da IRA (57, 58, 95, 142).

Os parágrafos precedentes descreveram estudos de isquemia e nefrotoxicidade em animais, procurando-se estabelecer relações com a prática clínica, na medida que a indução experimental da isquemia no homem é limitada por fatores éticos. Alguns autores, entretanto, discutem a relação da isquemia com alteração morfológica, pois alguns pacientes com IRA podem apresentar pouca ou nenhuma alteração (47, 142, 149).

Num estudo cuidadoso, citado por Hollemberg (77, 78), experientes patologistas renais foram incapazes de identificar tecido renal de pacientes com necrose tubular aguda quando os cortes eram codificados e misturados entre cortes histológicos de pacientes com função renal normal. A necrose tubular não era tão comum ou difusa como o termo necrose tubular aguda (cl clinicamente usado) indicava. Há pacientes, entretanto, em que estas lesões são claramente evidentes (77, 149).

Nos últimos anos, foi proposto por alguns pesquisadores que a insuficiência na regulação do volume celular, secundária a um severo distúrbio nos processos metabólicos celulares, é um fator instrumental no fluxo diminuído observado após a interrupção do fluxo em diferentes tecidos. Foi levantada a

hipótese de que o edema dos elementos celulares observado por uma agressão isquêmica a esses elementos pode comprometer mecanicamente a microcirculação, auxiliando-a na retomada da normalidade após a obstrução a ser removida.

A outra hipótese é a do mecanismo de perpetuação da isquemia que induz ao edema celular, e este gera mais isquemia. Perpetua-se assim um dano hipóxico, onde a circulação fica cada vez mais diminuída, levando a célula à morte. Tais alterações podem se propagar a outras áreas corticais (29, 63, 134).

Os estudos morfológicos mostram as bases estruturais para a observação das lesões causadas pela isquemia. A entidade nosológica mais comum, referindo-se à isquemia, é a necrose tubular aguda (NTA), cuja utilização do termo gera controvérsias. Esta alteração, freqüentemente secundária ao choque (8, 80, 106), à septicemia (6, 106, 115, 151), ao trauma (106), a reações de transfusão (106), à antibioticoterapia com aminoglicosídeos, à estenose ou trombose da artéria renal bilateral (70) e no pós-transplante renal (142), gera uma disputa entre o significado e a extensão das lesões tubulares renais, mais propriamente do que a sua existência. Lesões tubulares morfológicas podem ocorrer nesta síndrome (142), mas são usualmente moderadas no homem em comparação com a necrose difusa de segmentos tubulares inteiros que caracterizam muitos modelos animais (44, 45, 46, 93, 142, 143, 149).

Os aspectos macro e microscópicos observados em todos os segmentos do nefron foram recentemente descritos por Heptinstal (142), em 1983, e podem ser sumarizados como segue.

À microscopia ótica (MO), há pouca ou nenhuma alteração nos glomérulos (14, 29, 35, 44, 86, 89). A presença de tubularização da cápsula de Bowman e o refluxo infraglomerular (95, 124,

142, 143, 144, 158) são outras observações relativas ao glomêrulo. Pode ser encontrada ainda congestão vascular (67, 142), retração do tufo capilar (14, 29, 35, 110, 142) e crescentes epiteliais (98, 103).

Nos túbulos contorcidos proximais, pode ser observada necrose focal (23, 35, 44, 93, 95, 124, 142), necrose difusa (35, 63, 95, 142), tubulorrexis (35, 95, 97, 112, 124, 136, 142), perda difusa de algumas cêlulas (23, 35, 124), dilatação (29, 35, 124), degeneração epitelial com vacuolização, alterações nucleares de generativas e regenerativas, mitoses, perda da borda em escova (144), tumefação epitelial e material eosinófilo com cêlulas degeneradas dentro da luz (35, 86, 124, 142).

Nas alças de Henle, podem ser vistos necrose, tubulorrexis, herniação do túbulo para as veias, granulomas peritubulares (29, 142), comunicações tubulovenosas, cilindros hialinos, pigmentados ou não e celulares (29, 35, 86, 124, 142, 148).

O túbulo contorcido distal é a porção de nefron mais alterada nesta situação (44, 45, 63, 136) e pode apresentar dilatação (23, 56, 103, 142, 143, 144, 148), regeneração epitelial (35, 142, 143), cilindros hialinos, celulares, pigmentados, granulares e hemáticos (93, 95, 121, 142, 148), perda de cêlulas (esvaziamento, necrose focal ou difusa) (35, 44, 45, 142, 143, 144) e oclusão da luz tubular (29, 35, 56, 93, 148).

Os túbulos coletores apresentam cilindros de vários tipos, regeneração epitelial e infiltração com polimorfonucleares (23, 35, 142).

O interstício apresenta edema (23, 29, 35, 44, 86, 134, 142, 143, 144) e, algumas vezes, proliferação fibroblástica, melhor explicada nos estudos de microdissecção, e infiltração infla-

matória (quando intensa é denominada de nefrite túbulo-intersticial) que pode estar ainda associada a uma pielonefrite (29, 35, 95, 142).

A rede vascular não mostra alterações significativas, a não ser quando existam lesões prévias (110), e podem ser observados, nos vasa recta, acúmulos de neutrófilos intravasculares (142).

À microscopia eletrônica de transmissão (ME), os glomêrulos podem estar sem alterações (86, 89, 142). Há aumento do citoplasma da célula epitelial visceral (44, 124) e, às vezes, das células endoteliais e mesangiais (29, 89, 142, 144), formando protuberâncias para a luz vascular (67) e capsular (14). Pode ser observada trombose intracapilar glomerular, gerando uma série de teorias sobre esta presença. Pode ser verificada ainda deposição de fibrina (63, 143).

Nos túbulos, à ME, podem ser vistas células normais (124) e outras alterações mais importantes como as observadas nas mitocôndrias (44, 45, 63, 86, 124, 142, 154), perda ou diminuição da borda em escova do túbulo proximal (44, 45, 124, 154), dissolução da membrana basal, vacuolização citoplasmática e corpúsculos de inclusão (63, 84, 95, 124, 142, 154), considerados mais importantes nos casos de nefrotoxicidade. Observa-se ainda perda das uniões basais das membranas das células e perda do retículo endoplasmático (124, 142, 154).

Na microscopia eletrônica de varredura, muitas são as referências à diminuição da borda em escova do túbulo proximal (14, 44, 63, 86, 95, 142, 154), presença de membranas basais sem revestimento epitelial, achatamento e estiramento das projeções pediosas (ligeira fusão) das células epiteliais glomerulares (14, 44, 63, 86, 95, 124, 142, 144, 154).

A imunofluorescência é, na maioria das vezes, negativa. Alguns autores (56, 142, 143) observaram depósitos mesangiais de C_3 . Raramente pode ser observado fibrinogênio.

Os estudos de Oliver e cols. (142), em 1951, de microdissecção de nefrons adicionaram importantes fatos relativos aos locais do nefron onde ocorrem realmente as lesões na isquemia e na IRA (35, 142). Oliver descreveu dois tipos de lesões tubulares).

A primeira foi a lesão tubulorrética constituída por células tubulares em necrose e ruptura da membrana basal tubular. Esta lesão apresenta reações intersticiais e massas de tecido conjuntivo fibroso firmemente aderidas ao túbulo nas áreas de ruptura (95, 142). A lesão é mais pronunciada em dois locais, na parte reta do túbulo contorcido proximal (na junção córtico-medular) e no túbulo contorcido distal, embora possa ocorrer de uma maneira difusa salpicada no nefron, atingindo-o de diferentes maneiras (56, 95, 136, 142). Tal lesão ocorria em envenenamentos e lesões isquêmicas, sendo a tubulorrexia considerada por Oliver como uma lesão eminentemente isquêmica.

A segunda foi a lesão nefrotóxica, onde somente o túbulo proximal está alterado, mais ou menos em igual grau em todos os nefrons (56, 58, 78, 84, 142). As membranas basais tubulares estão intactas (56, 84, 136, 142), a despeito da lesão epitelial necrótica (56, 58, 84, 95, 142).

Outra observação importante trazida pela microdissecção é a observação de que ocorre realmente obstrução tubular por cilindros ou restos celulares, impedindo o livre fluxo do túbulo. Cilindros grandes e longos foram observados no homem e em modelos animais de IRA pós-isquêmica, sendo então possível

demonstrar que os cilindros de fato obstruem o fluxo, piorando as condições funcionais do rim (142, 148).

Não deve ser esquecido ainda o rápido tempo de vida das células epiteliais tubulares e de sua borda em escova. Às vezes, a ausência de células epiteliais num túbulo não quer dizer necessariamente uma necrose (117, 142, 154).

Um número relevante de observações em pacientes (47, 54, 56, 78, 79, 88, 92, 97, 110, 113, 122, 149, 157) tem servido de base para avaliação dos mecanismos de IRA. A validade das hipóteses derivadas dos modelos animais é especialmente importante porque há pontos diferentes nos processos da IRA humana e aquelas de muitos modelos animais (8, 15, 60, 63, 68, 83, 86, 90, 95, 100, 114).

Tais são os exemplos, observados por Wilkins (159), em 1953, e Homer Smith (159), em 1939, que, usando torniquetes para seqüestrar o sangue nas pernas, conseguiram reduzir o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e também o volume urinário. Estas observações servem para enfatizar a significância da isquemia durante modestas reduções no débito cardíaco na ausência de hipotensão. Por outro lado, estudos sobre hemorragia em cães mostraram que o fluxo sanguíneo renal é normal enquanto a pressão cai. A diferença na resposta renal à insuficiência circulatória pode ser um fator determinante nas diferentes respostas a episódios de alterações hemodinâmicas, levando à IRA no homem (6, 82, 92, 95, 108, 125).

Há, no entanto, evidências contrárias às teorias de que a vasoconstrição renal, predominantemente pré-glomerular, seja a rota comum patogenética de todas as formas de IRA (30, 50, 54, 56, 73, 95, 114, 122, 125, 135, 146, 147, 149).

A infusão com vasodilatadores e outras drogas como a hidralazina (105), manitol (68, 115, 128), acetilcolina (16, 49, 126), histamina (16, 67), furosemide (49, 68, 111, 115, 116), diazoxide (13), secretina (128), prostaglandinas (40, 118, 126, 130), glucagon (13, 111) e dopamina (17, 24, 39, 111, 137, 145), na artéria renal, aumenta o fluxo sangüíneo em pacientes com IRA, mas a oligúria persiste. Estas observações são similares a alguns modelos experimentais que, utilizando vasodilatadores (3, 4, 11, 12, 13, 16, 17, 27, 31, 39, 40, 49, 68, 111, 115, 116, 119, 126, 128, 137, 160), mostram um aumento do fluxo sangüíneo renal.

Trabalhos publicados recentemente mostram ainda que a descarga intra-renal de prostaglandina pode ser um fator media-dor importante na vasodilatação renal e também na redistribuição do fluxo sangüíneo dentro da pressão média de auto-regulação (95, 118, 128). Tais fatores seriam alterados pela infusão de bradicinina intra-arterial, que aumentaria o fluxo, assim como o de um inibidor da prostaglandina sintetase (meclofenamato), que diminuiria o fluxo (61, 111).

Nestes casos, o uso de vasodilatadores restituiria o fluxo sangüíneo por dilatação da arteríola aferente sem restaurar a pressão de filtração glomerular ao normal (92, 128). Não há evidências diretas para esta hipótese ser comprovada, mas as experiências em modelos experimentais mostram consistentemente uma constrição aferente e eferente. Assim, nestes modelos, a falha dos vasodilatadores seria consistente com um decrêscimo no coeficiente de ultrafiltração glomerular, ou com a obstrução tubular, ou com o retorno do filtrado para trás, por intermédio das áreas de necrose epitelial (95, 119).

O uso de expansores plasmáticos serviria também para proteger o rim da isquemia (82).

O mecanismo exato de aumento da resistência vascular renal no homem ainda não é totalmente conhecido na IRA (95, 141), mas já se reconhece que a atividade plasmática da renina aumenta (61, 81, 90, 141, 153) e o fluxo sanguíneo renal diminui acentuadamente com doses subpressóricas de angiotensina (61, 62, 95, 125).

Embora estes fatos sejam compatíveis com a opinião de alguns autores sobre o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina como fator patogênico importante na IRA humana, obviamente não se pode separar ainda causa e efeito (6, 63, 95, 150, 153). Tais observações baseiam-se mais uma vez em fatos verificados em modelos animais (18, 24, 30, 60, 61, 62, 93, 95, 100, 105, 114, 135, 141).

Muitas observações separadas favorecem a visão de que a obstrução tubular ou o retorno do fluxo são importantes na patofisiologia da IRA humana (60, 80, 92, 94, 95, 149). Entretanto, não podem ainda ser tiradas conclusões sobre a gênese da IRA humana, pois trabalhos experimentais recentes mostram que os mecanismos tubulares são os elementos chave nesta patogênese. A lesão celular é a causa direta da obstrução tubular e do retorno para trás do filtrado (60, 92, 93, 95, 100, 142, 148).

Algumas hipóteses sugerem ainda que a lesão tubular determine uma redução do fluxo sanguíneo renal, presente em alguma fase da IRA em muitos modelos animais e no homem (14, 33, 113). A lesão tubular causaria obstrução, que, por sua vez, induziria a uma vasoconstrição arteriolar (15, 80, 95, 104). Se a vasoconstrição (125) é mediada por mecanismos outros que não a lesão tubular, o conflito entre os fatores vasculares e tubulares, exposto na literatura mais antiga, não parece apropriado (18, 117).

Além disso, a lesão glomerular poderia causar uma insuficiente filtração com resultante diminuição do coeficiente de ultrafiltração. Dessa forma, pode-se concluir que o grau de obstrução, o retorno do filtrado, a vasoconstrição e a diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular contribuem indubitavelmente para a insuficiência renal, mas variam de acordo com a causa e a fase da IRA (14, 29, 44, 45, 89, 92, 93, 94, 95, 142, 147, 149).

Os trabalhos de Lindeman (98) e de Cronin (46) serviram de base para a realização desta pesquisa, cujo objetivo geral é a observação de alterações morfológicas renais em cães uninefrectomizados, decorrentes da infusão endovenosa de A e NOR.

A escolha dos trabalhos de Lindeman e Cronin justifica-se porque o primeiro relata o aparecimento rápido de crescentes epiteliais em cães infundidos endovenosamente com A (4 µg/kg/min) e o segundo sugere a nefrectomia prévia, a infusão com NOR e as dosagens funcionais.

Para a montagem do esquema de procedimentos, como não se dispunha do modelo utilizado por Lindeman, procurou-se montar um esquema baseado em vários trabalhos, realizados com outros objetivos, mas que empregaram procedimentos que serviam às presentes finalidades (45, 91, 103, 156).

Uniformizaram-se, dentro do possível, as condições experimentais, descritas detalhadamente no capítulo de Material e Método.

O cão foi escolhido como animal experimental, supondo uma boa correlação com o homem.

Os animais foram todos adultos, sexo feminino e masculino. Não há referências que mostrem diferenças entre os sexos e em relação à idade para a resposta à infusão de A e NOR.

Utilizou-se a infusão de A e NOR endovenosa na dose de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a partir da observação de Lindeman, que, com esta dose, produziu alterações morfológicas renais com A. No trabalho de Cronin, a infusão era realizada com NOR (0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) intra-arterial renal, com doses menores. A via endovenosa foi escolhida devido a sua facilidade de acesso.

Como se desejava um experimento agudo, que permitisse a execução de maior número de animais, optou-se pelo experimento em seis horas, conforme Lindeman, face às dificuldades de acomodação dos cães por um tempo maior, como era preconizado por Cronin.

Como a infusão era sistêmica, e após o término do experimento programou-se o sacrifício do animal, procurou-se observar as repercussões orgânicas deste procedimento. A expectativa enfatizava as alterações morfológicas decorrentes das alterações hemodinâmicas efetuadas, em relação ao coração e pulmão. Buscaram-se, através da necrópsia, ainda, alterações isquêmicas do fígado, baço, trato gastrointestinal e supra-renais e a observância de intercorrências morfológicas com o experimento.



2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

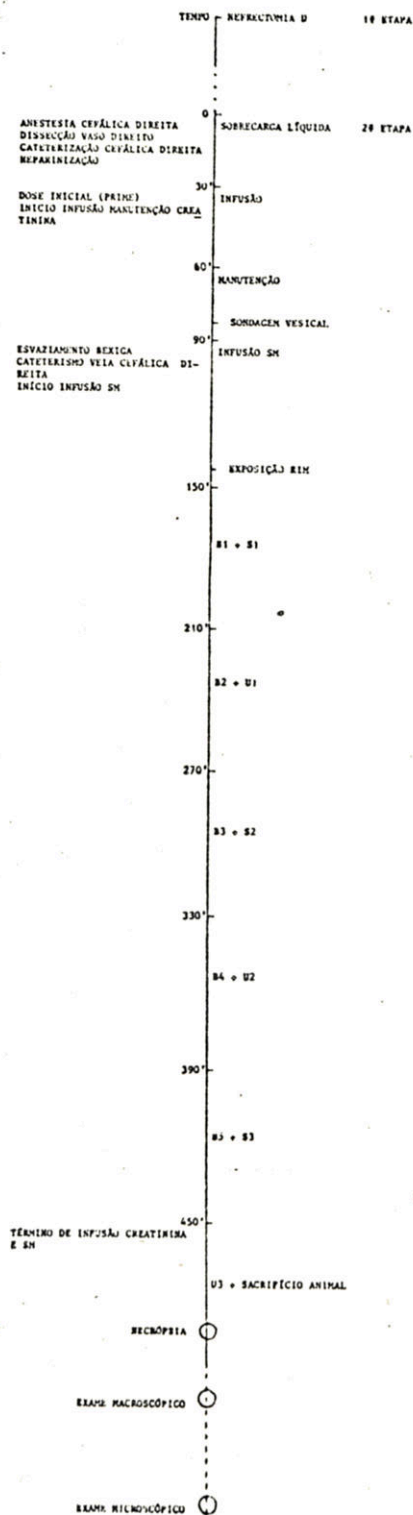
Os objetivos específicos do presente trabalho são:

- Verificação das alterações morfológicas renais decorrentes da infusão endovenosa periférica de adrenalina, noradrenalina e de seu veículo (solução glicofisiológica), em cães uninefrectomizados.

- Verificação, nas mesmas circunstâncias:
 - da variação do volume urinário;
 - da hipertrofia compensadora do rim remanescente;
 - das alterações morfológicas extra-renais.

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1 - Esquema sumário do projeto de pesquisa



3.2 - Material

3.2.1 - Animais

Os experimentos foram realizados com cães mestiços, machos e fêmeas, com peso oscilando entre 7,0 e 20,5 kg, provenientes da coleta de cães errantes em Porto Alegre, realizada pela Brigada Militar. Os animais foram levados para o Biotério do Instituto de Biociências da UFRGS e, posteriormente, transferidos para o Hospital de Clínica Veterinária da UFRGS, onde, em canis coletivos com aproximadamente seis cães cada um, permaneceram até o final do experimento (sacrifício e retirada das vísceras).

A alimentação foi realizada com ração Master Dog¹ (aproximadamente 500 g/dia) misturada com água, além de ser oferecida água à vontade. A composição por quilograma da ração é a seguinte:

Vitamina A	10.200	UI
Vitamina E ₃	1.000	UI
Vitamina E	45	mg
Vitamina K	1,4	mg
Vitamina B ₁₂	50	µg
Riboflavina	4,3	mg
Niacina	43	mg
Colina	1.100	mg
Ácido pantotênico .	5	mg
Folacina	0,2	mg
Piridoxina	3	mg
Manganês	50	mg
Iodo	2	mg
Zinco	80	mg
Ferro	80	mg
Cobre	15	mg

¹Fabricante: Central Soya Alimentos Ltda., Campinas-SP.

Cobalto	5	mg
Selênio	0,1	mg
Tiamina	3	mg
Biotina	0,1	mg
NaCl	5.000	mg
K	7.500	mg
Ácido linolêico ...	2%	
Magnésio	1.700	mg

No dia da primeira nefrectomia (primeira etapa), bem como no primeiro dia pós-operatório, os animais não receberam alimentação. Num período mínimo de 14 e máximo de 42 dias, foram submetidos ao segundo experimento (segunda etapa), após o qual sacrificados com sulfato de magnésio endovenoso.

Para fins deste trabalho, os cães foram divididos em três grupos experimentais:

GC - Grupo Controle;

GA - Grupo com Adrenalina diluída em solução glicofisiológica;

GN - Grupo com Noradrenalina diluída em solução glicofisiológica.

3.2.2 - Soluções e substâncias utilizadas

• Solução glicofisiológica² - preparada de acordo com a seguinte fórmula:

Água destilada	2,0	ℓ
NaCl	4,5%	
Glicose	2,5%	

A dose injetada no grupo controle foi de 0,5 ml/min, e o tempo de infusão, 360 minutos. A dose utilizada para a sobre-

²Laboratório de Farmacologia do Instituto de Biociências da UFRGS.

carga líquida foi de 5 ml/kg/hora, e o tempo de infusão, 30 minutos (38, 152).

• Adrenalina³ - ampolas com 1 ml, cada ml com 1.000 µg. Foi utilizada diluída em solução glicofisiológica.

A dose utilizada foi de 4 µg/kg/min, e o tempo de infusão, 360 minutos. A dose utilizada foi calculada postulando-se que a velocidade de infusão seria de 0,5 ml/min. Multiplicou-se a dose preconizada (4 µg/kg/min) pelo peso do animal e após por 360 minutos de infusão, obtendo-se a dose total a ser utilizada. O cálculo do volume de solução glicofisiológica para diluir a dose total obedeceu à seguinte regra:

$$\begin{array}{ll} 4 \text{ µg/min} & \dots\dots\dots 0,5 \text{ ml} \\ \text{Dose total} & \dots\dots\dots x \text{ ml (volume total)} \end{array}$$

Deste valor diminuiu-se o número de ml obtidos do cálculo da dose total, considerando-se que cada ampola contém 1.000 µg em 1 ml.

• Noradrenalina⁴ - ampolas com 1 ml, cada ml com 1.000 µg. Foi utilizada diluída em solução glicofisiológica, numa dose de 4 µg/kg/min e com tempo de infusão de 360 minutos. O cálculo da dose total administrada foi idêntico ao usado para a Adrenalina.

• Heparina⁵ - foi aplicada a metade da dose preconizada por Stark (156), em 1967. Além disso, tem sido observado que a A acelera a coagulação sanguínea em animais e no homem, devido provavelmente à atividade aumentada do fator V (159). Foi utilizada diluída da seguinte forma: 1 ampola (2,5 ml) de Lique-

³Laboratório Byk - Adrenalina Byk.

⁴Laboratório Byk - Noradrenalina Byk.

⁵Laboratório Roche - Lique mine subcutâneo.

mine adicionada de 25 ml de solução fisiológica, perfazendo uma concentração de 200 U/ml. A dose administrada foi de 100 U/kg.

• Creatinina⁶ - seu emprego visou avaliar a depuração da creatinina exógena através da injeção de uma dose inicial (prime) e de uma infusão de manutenção (96, 102, 104). O cálculo da dose foi realizado da mesma maneira que Wannmacher (156). Por motivos de ordem técnica, tais dosagens não foram avaliadas neste trabalho.

• Anestésicos - para a nefrectomia à direita (primeira etapa) foram utilizados:

- cloridrato de Ketamina a 5%⁷, na dose de 0,4 mg/kg;
- cloridrato de Xilasina a 2%⁸, na dose de 0,1 mg/kg.

Na segunda etapa, usou-se o Pentobarbital sódico⁹, suspenso em solução alcoólica a 10%, com concentração de 30 mg/ml na dose de 30 mg/kg de peso corporal. Wannmacher (156) cita pesquisas que mostram que "a anestesia prolongada não altera a resposta vascular dos cães, ao contrário do que constatarem Rerup e Hedner, em relação a esta resposta em ratos".

Entre o início da anestesia e o começo da infusão de simpaticomiméticos, decorreram 90 minutos, tempo que se julgou necessário para que houvesse uma estabilização do animal. Em casos de posterior superficialização de anestesia, essa foi mantida em níveis intermediários com pequenas doses de Pentobarbital sódico.

⁶Laboratório Merck - Creatinina Merck.

⁷Laboratório Parke-Davis - Ketalar.

⁸Laboratório Bayer - Rompum.

⁹Laboratório Abbott - Nembutal.

3.3 - Método

3.3.1 - Nefrectomia unilateral à direita (primeira etapa)

Todos os animais foram submetidos a uma nefrectomia à direita, com o objetivo de se obter um controle histológico para cada animal. Foram, nesta etapa, anestesiados com Ketalar, na dose de 0,4 mg/kg, e Rompum, na dose de 0,1 mg/kg, e imediatamente colocados em decúbito lateral direito, sendo então submetidos à cirurgia.

No primeiro dia pós-operatório, não recebiam alimentação e, a partir do segundo dia, recebiam 500 g de ração Master Dog e água à vontade. Os que necessitaram reincisão foram novamente anestesiados com Ketalar e Rompum e então suturada a parede. Os rins obtidos de tal procedimento eram numerados e fixados em formalina para posterior exame.

3.3.2 - Infusão (segunda etapa)

Foi observado um prazo de 14 dias, no mínimo, entre a nefrectomia à direita e a segunda etapa, com a finalidade de aguardar a hipertrofia compensadora do rim residual (37). Programava-se então a segunda etapa, subdividida em uma série de procedimentos que obedeciam ao esquema citado anteriormente, com a duração de 450 minutos.

Todos os experimentos iniciavam entre as 7 e 9 horas da manhã.

No tempo zero (0), os cães eram anestesiados com Pentobarbital, na dose de 30 mg/kg de peso corporal, através da injeção endovenosa numa das patas dianteiras.



O início e o término do tempo de cada passo realizado foram anotados.

Uma vez anestesiados, os animais eram colocados em decúbito dorsal, sobre goteiras próprias e contidos pelas quatro patas.

Canulava-se a veia cefálica de uma pata dianteira, através da qual se heparinizava o animal, com uma dose de 100 U/kg de uma solução de Heparina com concentração de 200 U/ml. Quando necessário, doses menores de Heparina eram administradas.

No tempo de 0 - 30 minutos, infundia-se, pela cânula venosa, solução glicofisiológica, na velocidade de 0,5 ml/kg/hora, durante 30 minutos, a fim de garantir um fluxo urinário normal, em torno de 0,1-0,3 ml/min (sobrecarga líquida) (121).

No tempo de 30 minutos, injetava-se, pela mesma veia, a dose inicial de cretinina (prime) (96) e, logo após, era iniciada a infusão de manutenção de creatinina, sô interrompida no término do experimento.

O passo seguinte era a sondagem vesical, através de sonda plástica em machos e sonda metálica reta em fêmeas, lubrificadas com vaselina líquida, afixando-se as sondas, que permaneciam no local até o final do experimento.

No tempo de 60 minutos da injeção do prime, esvaziava-se a bexiga conforme preconiza Malnic (102):

- compressão abdominal para expulsar a urina;
- lavagem vesical com 20 ml de água destilada;
- aspiração suave e/ou compressão abdominal;
- injeção de 20 ml de ar;

- aspiração suave e/ou compressão abdominal;
- anotação do tempo final do esvaziamento.

No tempo de 90 minutos, procedia-se à canulação da outra veia cefálica e iniciava-se imediatamente a infusão com simpaticomimético ou solução glicofisiológica, anotando o tempo de início da infusão.

Os procedimentos subseqüentes desenrolaram-se nos seguintes tempos:

- aos 150 minutos (1ª hora da infusão), biópsia renal (B_1) por exposição do rim com uma incisão para-mediana e colhendo-se a primeira amostra sangüínea (S_1);

- aos 210 minutos (2ª hora da infusão), biópsia renal (B_2) e colheita de urina (U_1), da maneira já demonstrada, anotando-se tempo e volume obtidos;

- aos 270 minutos (3ª hora da infusão), biópsia renal (B_3) e colheita de sangue (S_2);

- aos 330 minutos (4ª hora da infusão), nova biópsia renal (B_4) e colheita de urina (U_2);

- aos 390 minutos (5ª hora da infusão), nova biópsia renal (B_5) e nova colheita sangüínea (S_3);

- aos 450 minutos (6ª hora da infusão), colheita de urina (U_3), anotando-se tempo e volume.

Ao final, procedeu-se ao sacrifício do animal com sulfato de magnésio endovenoso, em quantidade suficiente para tanto. Efetuou-se a necrópsia, anotando-se os achados macroscópicos na ficha de cada animal.

As amostras sangüíneas foram conservadas em geladeira, durante o experimento. Após, eram centrifugadas a 2.000 rpm

por 15 minutos. O plasma era aspirado e envazado em frascos e conservados, juntamente com as amostras de urina, em freezer.

As amostras, obtidas das biópsias renais, nefrectomia e necrópsia, eram fixadas embebidas em solução de formalina neutralizada com tampão de NaOH. A fixação em formol neutro visou eliminar as distorções histológicas causadas pelo pH ácido do formol.

Após a fixação, foram submetidas ao exame macroscópico, com obtenção de medidas e pesos dos rins (direito e esquerdo) e então cortadas amostras para o processamento histológico. O exame microscópico constituiu-se em um exame seqüencial de cada animal, considerando-se o rim direito como controle histológico do rim contralateral.

Para tal exame, observou-se a seguinte rotina: rim direito, B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, rim esquerdo e necrópsia.

Nas amostras de rim, manteve-se também uma ordem de observação: túbulos, glomérulos, interstícios e vasos.

Para aumentar o grupo controle de histologia, utilizaram-se os rins direitos de animais submetidos à nefrectomia e que não foram submetidos à segunda etapa por morte, infecção pulmonar, infestação por sarna e/ou fuga do canil.

Os cortes foram corados pela Hematoxilina Eosina (HE), com uma espessura média de 2 - 4 μ .

Todas as lâminas foram examinadas pela autora em um microscópio binocular Wild, em três oportunidades diferentes:

- inspeção inicial, rápida;
- inspeção detalhada com descrição;
- observação e documentação fotográfica quando necessárias.

Para o estudo histológico dos fragmentos obtidos na nefrectomia à direita, biópsias e necrópsias, foram considerados os seguintes parâmetros histológicos para as observações renais (presença ou ausência):

1 - Necrose tubular focal. Quando ocorreram alterações de morte celular: no núcleo, desde uma simples tumefação até a ruptura (cariorrexis), lise (cariólise) e retração (picnose); no citoplasma, alterações degenerativas. Se a lesão estendia-se apenas a pequenos segmentos do nefron distal, era considerada como necrose focal. Tubulorrexis não foi observada.

2 - Necrose tubular difusa. Quando a lesão estendia-se a vários segmentos do nefron. Se era bastante característica e, por vezes, maciça, denominou-se necrose difusa. Algumas vezes, foi observada tubulorrexis.

3 - Edema intersticial.

4 - Hemorragia intersticial.

5 - Degeneração epitelial. Enquadraram-se as lesões degenerativas mais observadas: degeneração hidrópica, eosinofilia citoplasmática, esteatose e hialinização intracelular com gotículas hialinas.

6 - Dilatação tubular.

7 - Presença de cilindros hialinos, celulares e hemáticos.

8 - Infiltração inflamatória intersticial.

9 - Pielite crônica.

10 - Aumento da celularidade mesangial glomerular.

11 - Retração do tufo capilar glomerular.

Para avaliação da função renal, anotou-se o volume urinário no momento do experimento; e para avaliação da pressão arterial, alguns animais foram cateterizados na carótida externa com manômetro de Ludwig.

3.4 - Apresentação dos resultados

Os dados do presente trabalho resultam de achados histológicos observados em rins, de verificações de volume de urina produzido por minuto, de determinação dos pesos dos rins e de observação de alterações morfológicas sistêmicas em cães submetidos a três condições experimentais, já descritas anteriormente. Os resultados estão apresentados sob a forma de tabelas e de gráficos.

Nas tabelas, registraram-se os percentuais totais de observações histológicas em cada grupo, valores médios dos volumes urinários obtidos a cada duas horas da segunda etapa, aumento percentual compensador em peso dos rins e relação entre peso dos rins, tempo decorrido entre a primeira e a segunda etapa, aumento percentual dos rins de cada animal nos grupos experimentais e alterações morfológicas sistêmicas decorrentes da infusão.

Nos gráficos, expressaram-se os percentuais das observações histológicas analisadas, variação das médias dos volumes urinários obtidos e aumento percentual médio dos pesos dos rins inteiros analisados.

3.5 - Análise estatística

Os achados histológicos foram expressos em percentagem e

os volumes urinários em média e erro padrão; os aumentos percentuais de peso renal, em média e erro padrão; e as alterações sistêmicas, em percentagem.

Os dados de cada uma das amostras de volume urinário e aumento de peso renal foram resumidos mediante médias e erros padrões.

Para comparar as médias de volume urinário produzido, em cada condição experimental, foi utilizada a análise da variância para dois critérios. A comparação múltipla de médias foi efetuada através do teste da diferença mínima significativa.

Na comparação entre as médias dos aumentos percentuais da massa renal do rim remanescente, foi utilizada a análise da variância para um critério de classificação.

Para decidir sobre o nível de significância de diferenças entre médias, foi adotado $\alpha = 0,05$.



4 - RESULTADOS

4.1 - Histopatologia

Os resultados da observação histológica estão sumarizados nas Tabelas 1, 2 e 3, onde foram anotados os percentuais dos totais encontrados para cada condição experimental, em cada lesão histológica.

As alterações histológicas foram as seguintes:

4.1.1 - Necrose tubular focal

Os resultados estão sumarizados na Figura 1. Após duas horas de infusão de A e NOR, pôde-se observar necrose focal importante, enquanto o grupo controle só apresentou esse tipo de alteração após cinco horas da administração de solução glicofisiológica. Ao final do experimento, 100% dos animais injetados com A e NOR apresentavam necrose focal, ocorrendo tal situação em apenas 40% dos componentes do grupo controle.

4.1.2 - Necrose tubular difusa

As observações estão sumarizadas na Figura 2. A partir de três horas, pôde ser notada necrose difusa. Ao final, após seis horas de infusão, 100% dos animais do grupo A apresentavam necrose difusa, enquanto 71,4% do grupo NOR apresentou esta alteração. Tal fato foi significativo em relação ao grupo controle que não apresentou esta alteração em nenhum momento.

Tabela 1 - ACHADOS HISTOLÓGICOS, EM PERCENTAGEM, DECORRENTES DA INFUSÃO COM ADRENALINA

Rim	Procedi- mento	Nº de ca- sas	Necro- se fo- cal	Necro- se difu- sa	Edema	Hemor- ragia	Degen- eração epite- lial	Dilata- ção tú- bular	Cilindros			Infil- tração infla- matória inters- ticial	Pie- lite crôni- ca	+Celula- ridade mesan- gial	Retra- ção tufo
									Hia- lino	Celu- lares	Hemá- ticos				
Direito	Nefrectomia	6	16,7	0,0	0,0	16,7	66,7	0,0	50,0	0,0	0,0	50,0	16,7	16,7	16,7
Esquer- do	Biópsia re- nal B ₁	6	0,0	0,0	33,3	0,0	83,3	0,0	33,3	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	Biópsia re- nal B ₂	6	83,3	0,0	50,0	16,7	83,3	0,0	33,3	0,0	16,7	33,3	0,0	16,7	33,3
	Biópsia re- nal B ₃	5	100,0	40,0	100,0	40,0	100,0	20,0	40,0	40,0	60,0	40,0	0,0	40,0	20,0
	Biópsia re- nal B ₄	5	100,0	40,0	60,0	60,0	100,0	20,0	40,0	40,0	60,0	40,0	0,0	60,0	20,0
	Biópsia re- nal B ₅	3	100,0	33,3	66,7	66,7	66,7	33,3	33,3	66,7	0,0	66,7	33,3	66,7	33,3
Necrópsia		6	100,0	100,0	83,3	83,3	100,0	66,7	33,3	100,0	100,0	33,3	16,7	83,3	100,0

TABELA 2 - ACHADOS HISTOLÓGICOS, EM PERCENTAGEM, DECORRENTES DA INFUSÃO COM NORADRENALINA

Rim	Procedimento	Nº de casos	Necrose focal	Necrose difusa	Edema	Hemorragia	Degeneração epitelial	Dilatação tubular	Cilindros			Infiltração inflamatória intersticial	Pielite crônica	Celularidade mesangial	Retração do tufo
									Hialinos	Celulares	Hemáticos				
Direito	Nefrectomia	7	57,1	0,0	0,0	0,0	71,4	0,0	57,1	0,0	0,0	57,1	28,5	42,8	14,2
	Biópsia renal B ₁	6	16,6	0,0	50,0	0,0	50,0	33,3	16,6	0,0	16,6	50,0	0,0	33,3	33,3
	Biópsia renal B ₂	5	80,0	0,0	60,0	0,0	100,0	0,0	0,0	20,0	20,0	40,0	0,0	40,0	20,0
	Biópsia renal B ₃	4	100,0	50,0	25,0	0,0	100,0	25,0	50,0	50,0	50,0	25,0	0,0	50,0	25,0
	Biópsia renal B ₄	5	100,0	20,0	40,0	0,0	100,0	20,0	20,0	20,0	40,0	40,0	0,0	80,0	20,0
	Biópsia renal B ₅	5	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0	60,0	60,0	60,0	40,0	0,0	0,0	60,0	20,0
	Necropsia	7	100,0	71,4	57,1	42,8	100,0	71,4	71,4	71,4	42,8	28,5	28,5	100,0	42,8
Esquerdo	Nefrectomia	7	100,0	71,4	57,1	42,8	100,0	71,4	71,4	42,8	28,5	28,5	100,0	42,8	
	Biópsia renal B ₁	6	16,6	0,0	50,0	0,0	50,0	33,3	16,6	0,0	16,6	50,0	0,0	33,3	33,3
	Biópsia renal B ₂	5	80,0	0,0	60,0	0,0	100,0	0,0	0,0	20,0	20,0	40,0	0,0	40,0	20,0
	Biópsia renal B ₃	4	100,0	50,0	25,0	0,0	100,0	25,0	50,0	50,0	50,0	25,0	0,0	50,0	25,0
	Biópsia renal B ₄	5	100,0	20,0	40,0	0,0	100,0	20,0	20,0	20,0	40,0	40,0	0,0	80,0	20,0
	Biópsia renal B ₅	5	100,0	40,0	60,0	0,0	100,0	60,0	60,0	60,0	40,0	0,0	0,0	60,0	20,0
	Necropsia	7	100,0	71,4	57,1	42,8	100,0	71,4	71,4	71,4	42,8	28,5	28,5	100,0	42,8

Tabela 3 - ACHADOS HISTOLÓGICOS, EM PERCENTAGEM, DECORRENTES DA INFUSÃO COM SOLUÇÃO GLICOFISIOLÓGICA

Rim	Procedi- mento	Nº de ca- sos	Necro se fò- cal	Necro se dī- fusa	Edema	Hemor- ragia	Degene- ração epite- lial	Dilata- ção tū- bular	Cilindros			Infil- tração infla- matória inters- ticial	Pie- lite crôni- ca	Celula- ridade mesan- gial	Retra- ção tufo
									Hia- lino	Celu- lares	Hemá- ticos				
Direito	Nefrectomia	5	20,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	20,0	0,0	0,0	40,0	20,0	0,0	
Esquer- do	Biõpsia re- nal B ₁	5	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	40,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	
	Biõpsia re- nal B ₂	5	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	20,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	
	Biõpsia re- nal B ₃	5	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0	20,0	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	
	Biõpsia re- nal B ₄	4	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	25,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	
	Biõpsia re- nal B ₅	5	20,0	0,0	0,0	20,0	60,0	0,0	40,0	20,0	20,0	20,0	0,0	0,0	
	Necrõpsia	5	40,0	0,0	20,0	80,0	0,0	80,0	40,0	20,0	20,0	20,0	20,0	0,0	

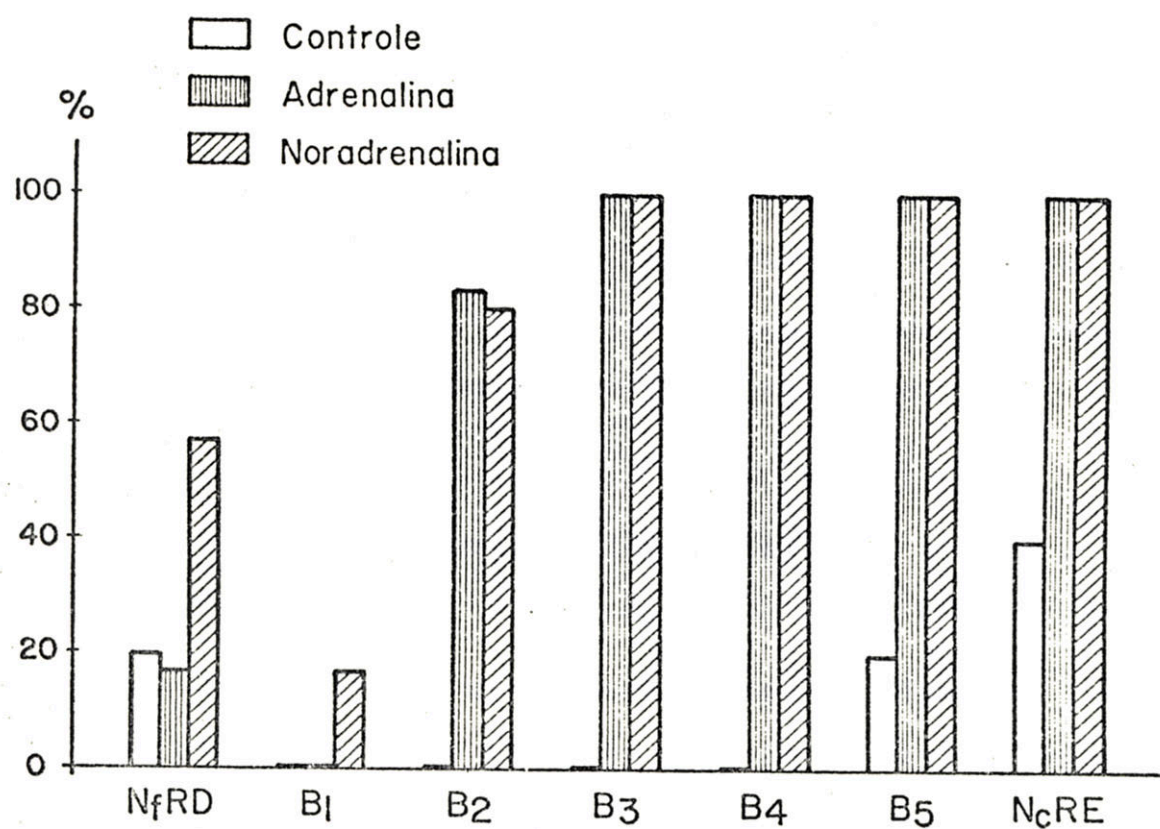


Figura 1 - PERCENTUAIS DE NECRÓSE FOCAL

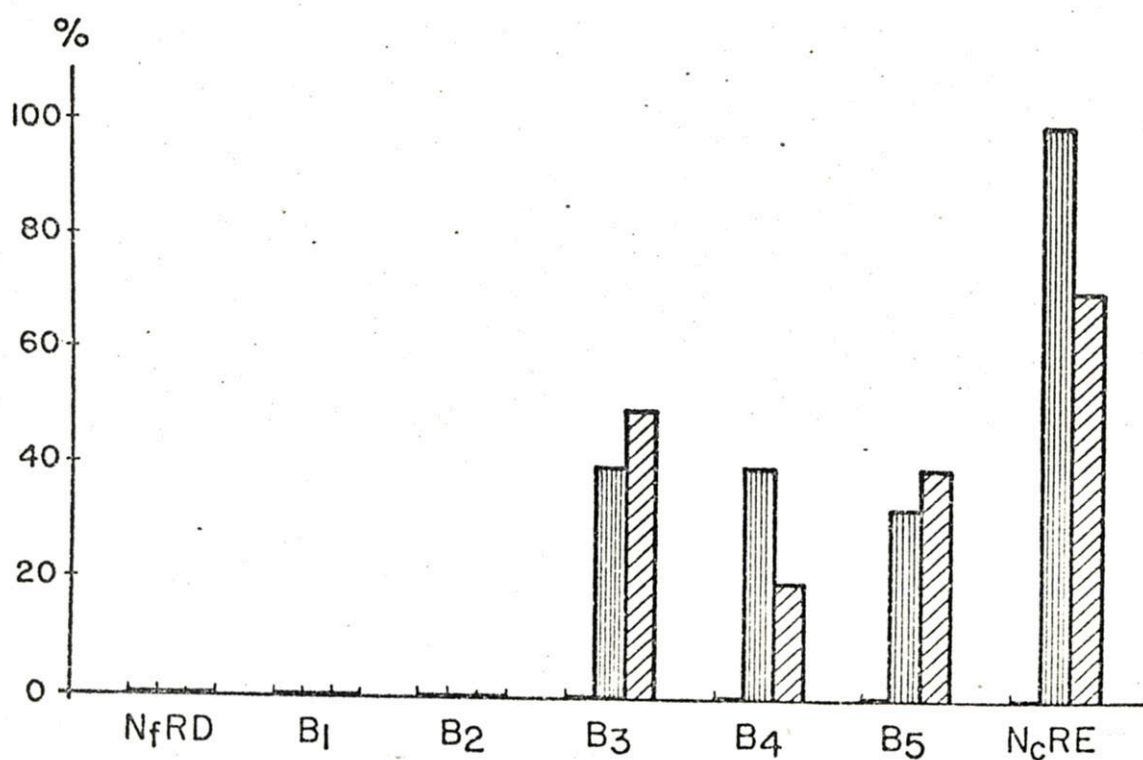


Figura 2 - PERCENTUAIS DE NECROSE DIFUSA

4.1.3 - Edema intersticial

Os resultados estão sumarizados na Figura 3. Houve um aumento do edema às três horas, no grupo A. Nas outras observações, pôde ser notado que, com o decorrer do tempo de infusão, o edema intersticial foi se acentuando lentamente e, ao final, visto, inclusive, no grupo controle.

4.1.4 - Hemorragia intersticial

Os resultados estão sumarizados na Figura 4. Tal fato foi mais importante no grupo A, onde já havia sido observado, a partir de duas horas de infusão; no grupo NOR, observado a partir de quatro horas de infusão. Ao final, os grupos NOR e C também apresentaram hemorragia intersticial não relacionada com área de biópsia numa percentagem não significativamente diferente.

No caso 10 do grupo A, na necrópsia, observou-se hematoma subcapsular não relacionado com as áreas de biópsia.

4.1.5 - Degeneração epitelial

Os resultados estão sumarizados na Figura 5. A degeneração citoplasmática foi um fator significativamente presente no desenrolar do experimento, tendo sido observado, ao final, em 100% dos grupos A e NOR e em 80% do grupo controle.

As alterações foram notadas, inicialmente, nos túbulos proximais e, após, nos distais e restante do nefron. Raras vezes, foi observada degeneração hidrópica nos segmentos das alças de Henle.

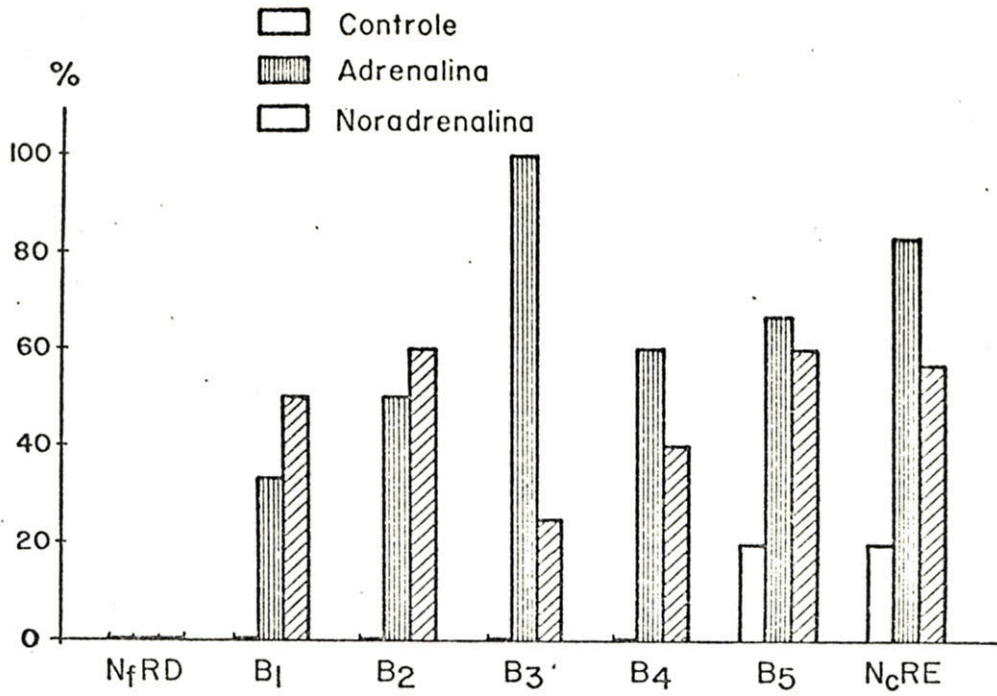


Figura 3 - PERCENTUAIS DE EDEMA INTERSTICIAL

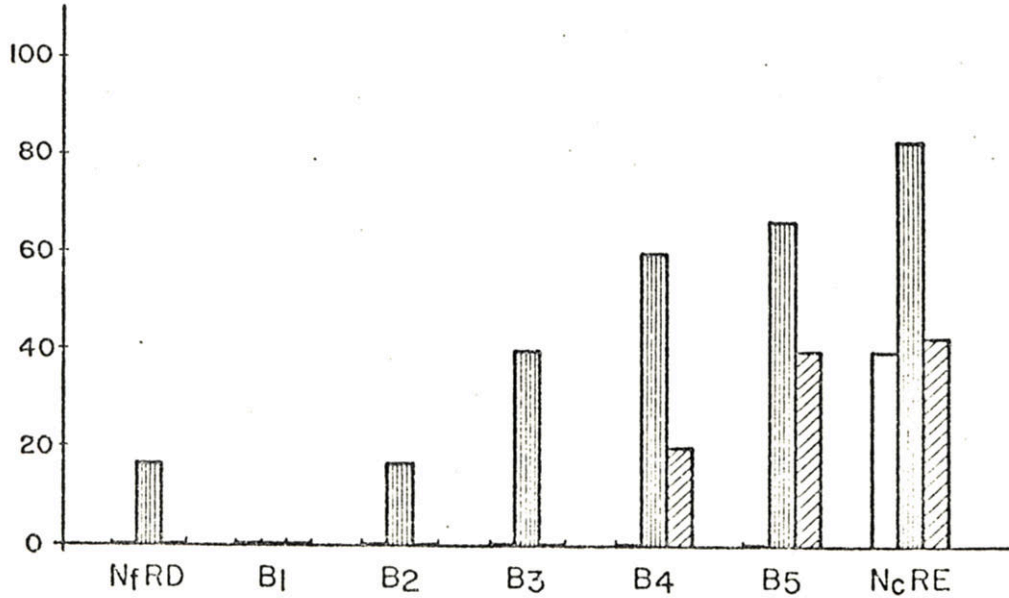


Figura 4 - PERCENTUAIS DE HEMORRAGIA INTERSTICIAL

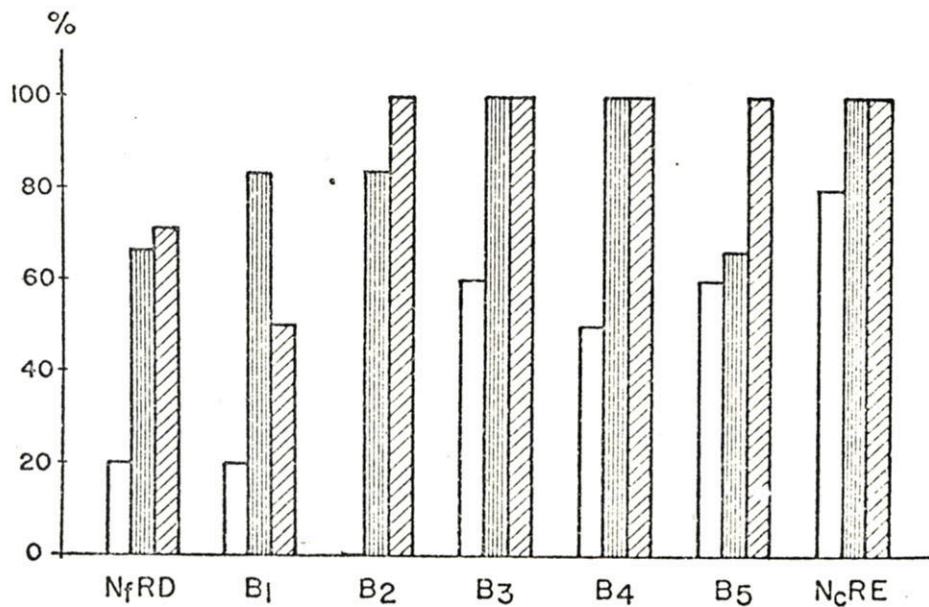


Figura 5 - PERCENTUAIS DE DEGENERAÇÃO EPITELIAL

4.1.6 - Dilatação tubular

Os resultados estão sumarizados na Figura 6. Esta alteração, com o decorrer do experimento realizado, aumenta a partir de três horas de infusão, chegando, ao final, numa percentagem de 66,7% no grupo A e 71,4% no grupo NOR. Não foi observada dilatação tubular no grupo controle. Algumas vezes, esta dilatação foi mais pronunciada, devido à diminuição das células tubulares, dando a impressão de "vazios".

4.1.7 - Cilindros hialinos

A Figura 7 mostra o aparecimento de cilindros hialinos, que foi constante e não-significativo. No grupo controle, ao final, ocorreu em maior percentagem do que nos outros.

4.1.8 - Cilindros celulares

A Figura 8 mostra o aparecimento gradativo de cilindros com restos celulares. Ao final, no grupo A, houve 100% desta lesão, enquanto nos grupos NOR e C não ocorreu diferença significativa.

4.1.9 - Cilindros hemáticos

A Figura 9 mostra o aumento gradativo no aparecimento de cilindros hemáticos nos grupos A e NOR. Seu aparecimento foi registrado a partir de uma hora de infusão de NOR, mantendo-se constante, em torno de 40%. No grupo A, a partir de três horas de infusão, observou-se que, apesar do aparecimento mais tardio, ocorreu uma ascensão mais rápida e lesiva, chegando ao final a aparecer em 100% dos casos. No grupo controle, es-

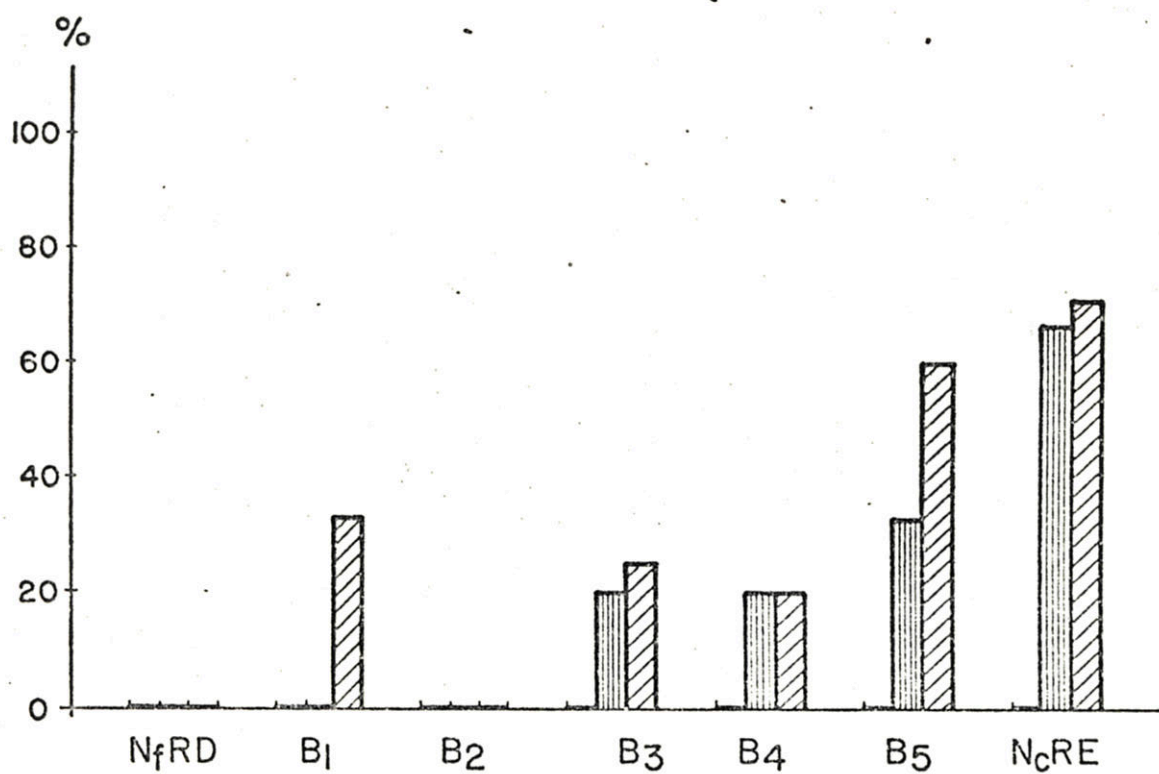


Figura 6 - PERCENTUAIS DE DILATAÇÃO TUBULAR

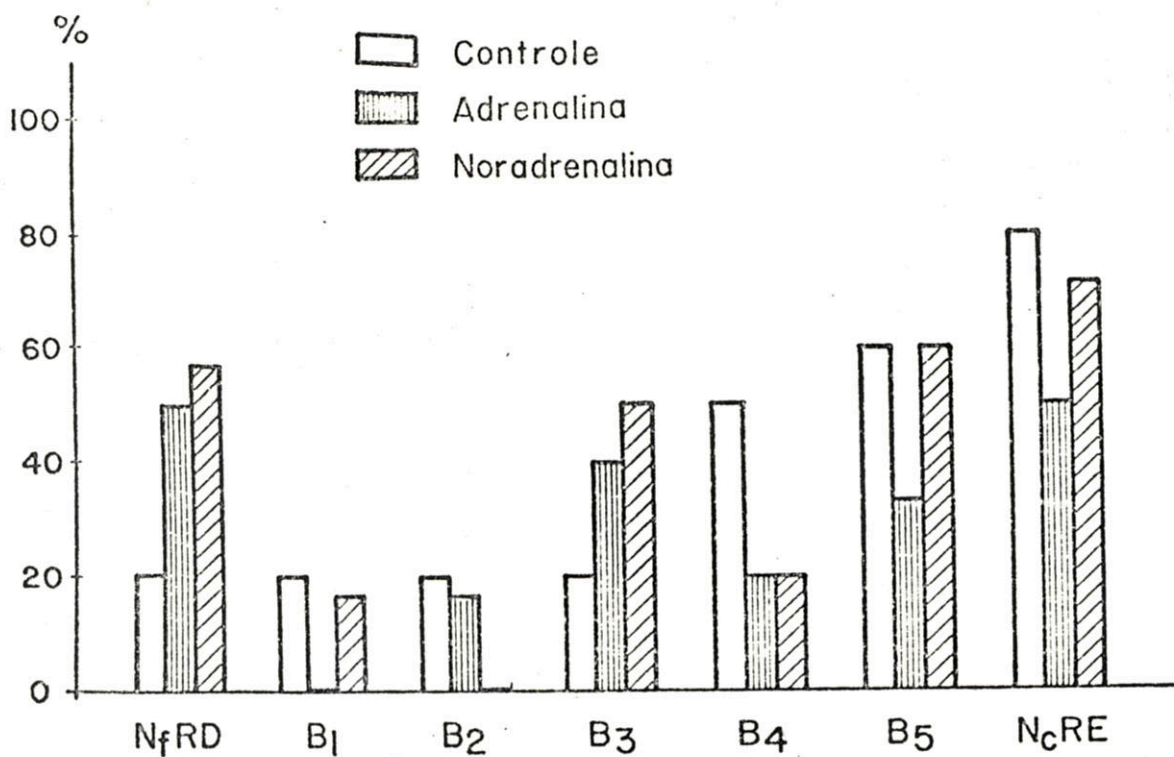


Figura 7 - PERCENTUAIS DE CILINDROS HIALINOS

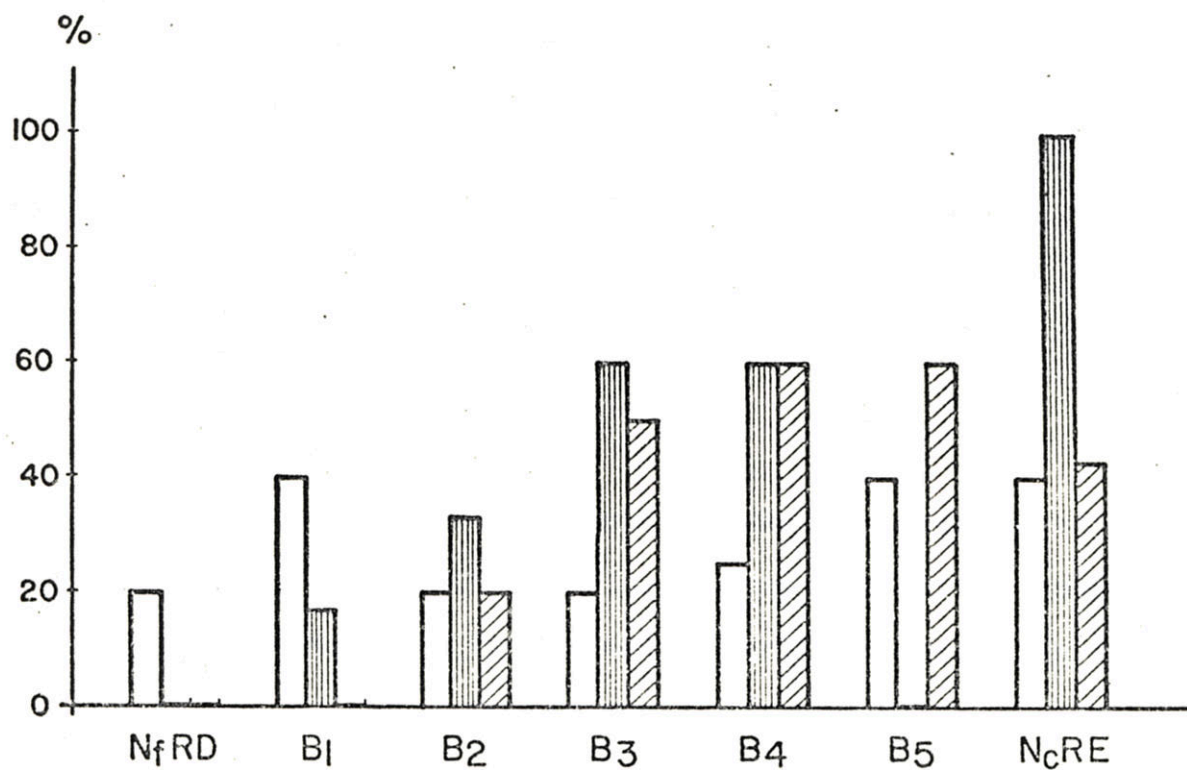


Figura 8 - PERCENTUAIS DE CILINDROS CELULARES

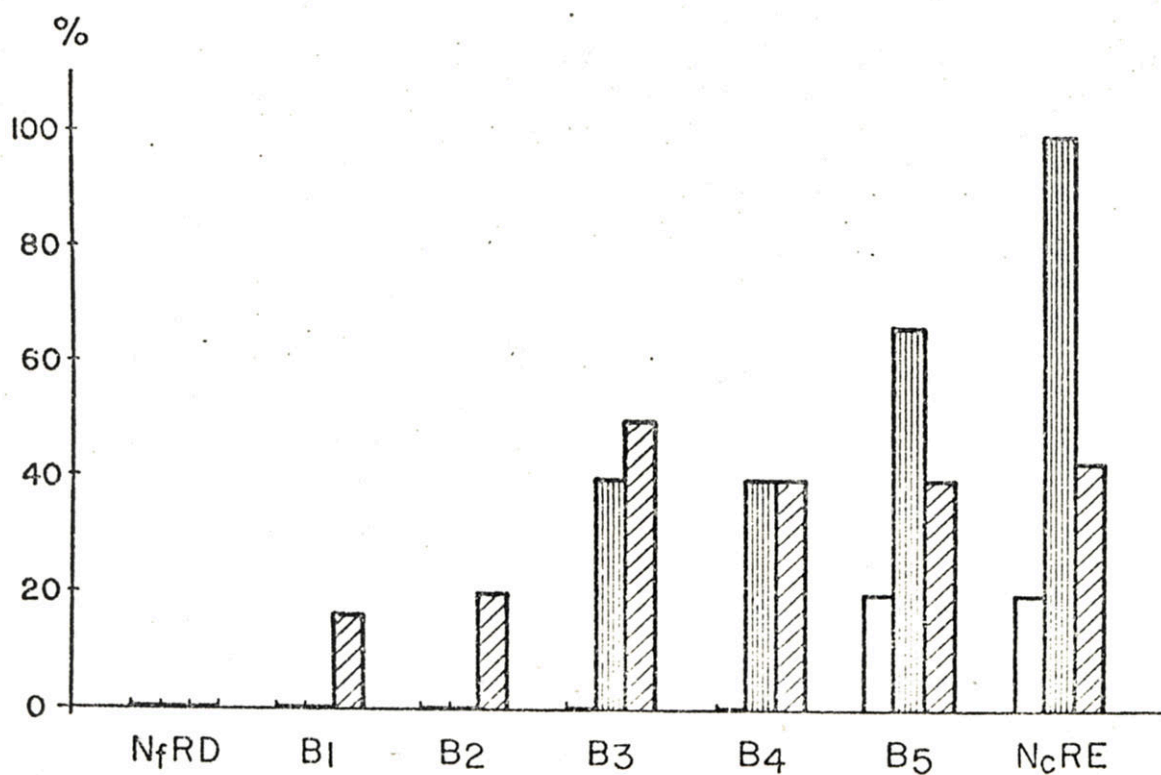


Figura 9 - PERCENTUAIS DE CILINDROS HEMÁTICOS

ta alteração não foi observada e, somente ao final, foi registrada em 20% dos animais.

4.1.10 - Infiltração inflamatória intersticial

A Figura 10 representa esta observação. A infiltração inflamatória esteve presente em todos os momentos do experimento, não tendo, portanto, significação especial.

4.1.11 - Pielite crônica

A Figura 11 mostra a observação efetuada durante o experimento. O estudo histológico da pelve pôde ser melhor realizado nos dois espécimes renais, verificando-se que esta alteração não sofreu mudanças com o experimento efetuado.

4.1.12 - Aumento da celularidade mesangial glomerular

A Figura 12 mostra essas observações. O aumento foi sendo mais notado com o desenrolar dos experimentos e, ao final, apareceu em 100% dos casos no grupo NOR, 83,3% no grupo A e 20% no grupo C. Tal fato é significativo. O aumento da celularidade mesangial foi sempre mais restrito nos eixos lobulares, no pólo vascular. No grupo controle, esta observação apareceu somente nos rins inteiros.

4.1.13 - Retração do tufo capilar glomerular

A Figura 13 representa essas observações. As lesões apareceram desde o início, sem mostrar nenhuma tendência de crescimento. Ao final do experimento, no grupo A, esta alteração foi notada em 100% dos casos. No grupo C, em nenhum momento do experimento foi observada esta alteração.

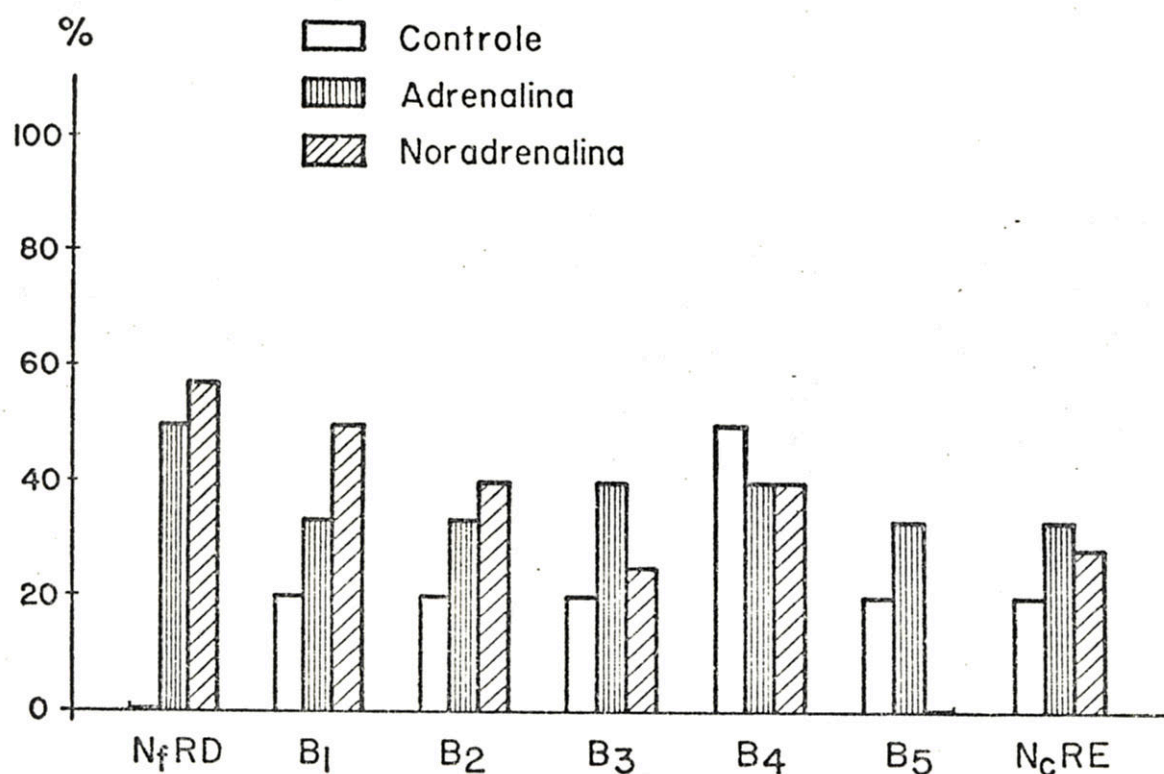


Figura 10 - PERCENTUAIS DE INFILTRADOS INFLAMATÓRIOS INTERSTICIAIS

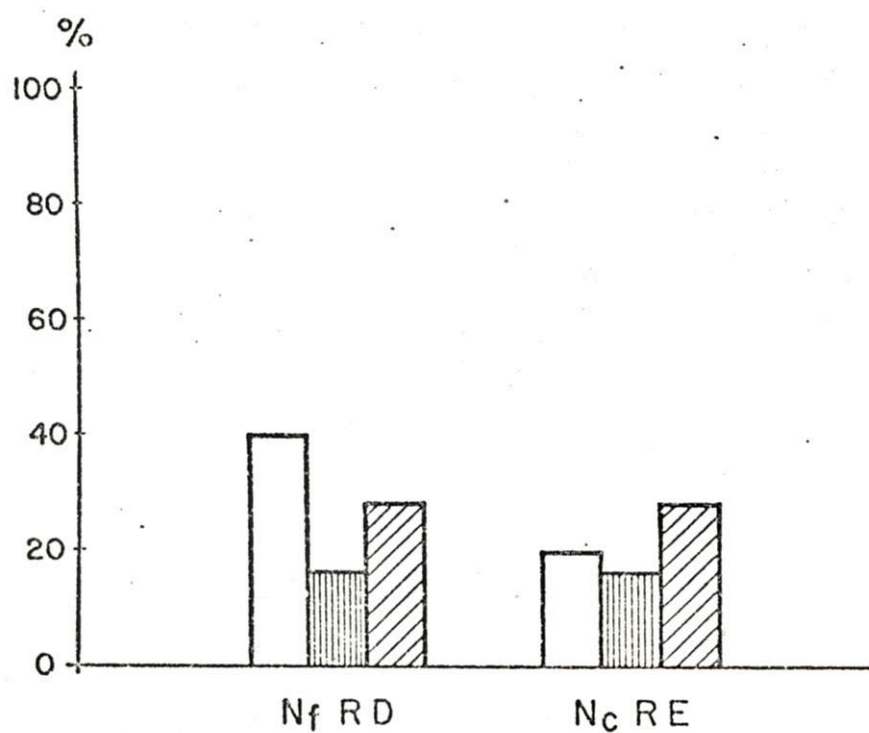


Figura 11 - PERCENTUAIS DE PIELITE CRÔNICA

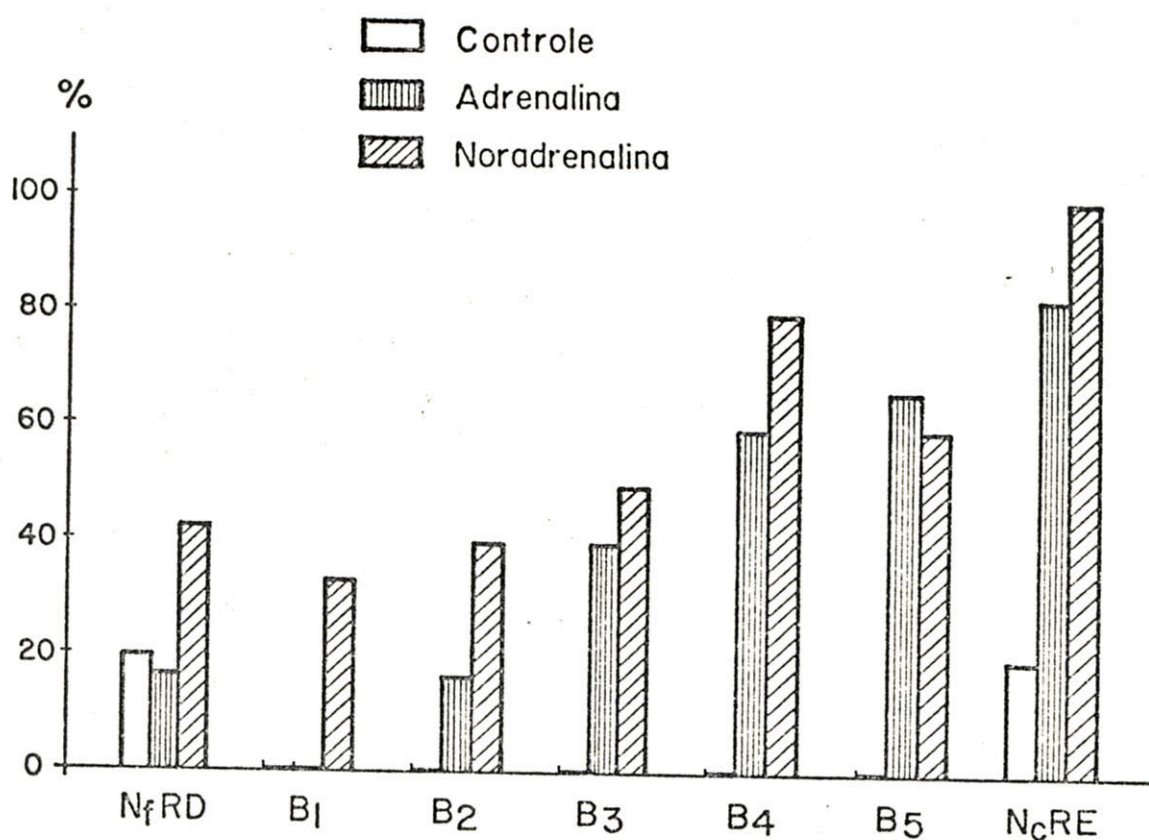


Figura 12 - PERCENTUAIS DE AUMENTO DA CELULARIDADE MESANGIAL GLOMERULAR

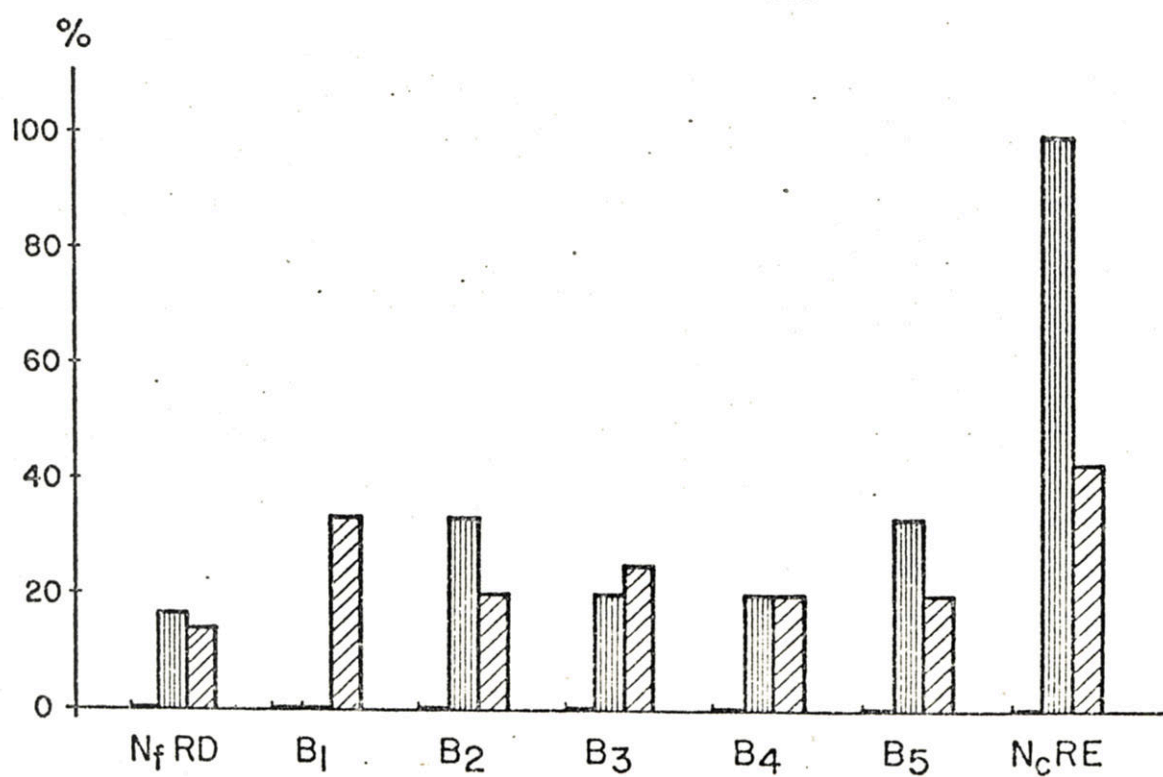


Figura 13 - PERCENTUAIS DE RETRAÇÃO DO TUFO CAPILAR GLOMERULAR



4.2 - Volume urinário

Os resultados do volume urinário obtidos nos diversos tempos de observação nos grupos experimentais estão representados na Tabela 4 e graficamente na Figura 14. Os valores estão representados em médias e erro padrão do volume urinário (em ml/min).

Analisando os volumes médios de urina produzida nos três tempos de observação dos grupos experimentais, verificou-se que:

- no grupo controle, as diferenças entre as médias não são significativas;

- tanto no grupo tratado com A como com NOR, há uma diminuição progressiva do volume de urina produzida e as diferenças entre as médias de um mesmo grupo são estatisticamente significativas.

Tabela 4 - VOLUME DE URINA PRODUZIDO (ml/min) NOS DIVERSOS TEMPOS DE OBSERVAÇÃO E GRUPOS EXPERIMENTAIS

Grupo		Tempo após infusão (min)		
		120	240	360
Controle	Média ± erro padrão	0,294 ± 0,075	0,205 ± 0,102	0,230 ± 0,116
	Nº de animais	5	5	5
Adrenalina	Média ± erro padrão	0,239 ± 0,029	0,130 ± 0,049	0,089 ± 0,033
	Nº de animais	6	6	6
Noradrenalina	Média ± erro padrão	0,219 ± 0,037	0,089 ± 0,034	0,081 ± 0,047
	Nº de animais	7	5	5

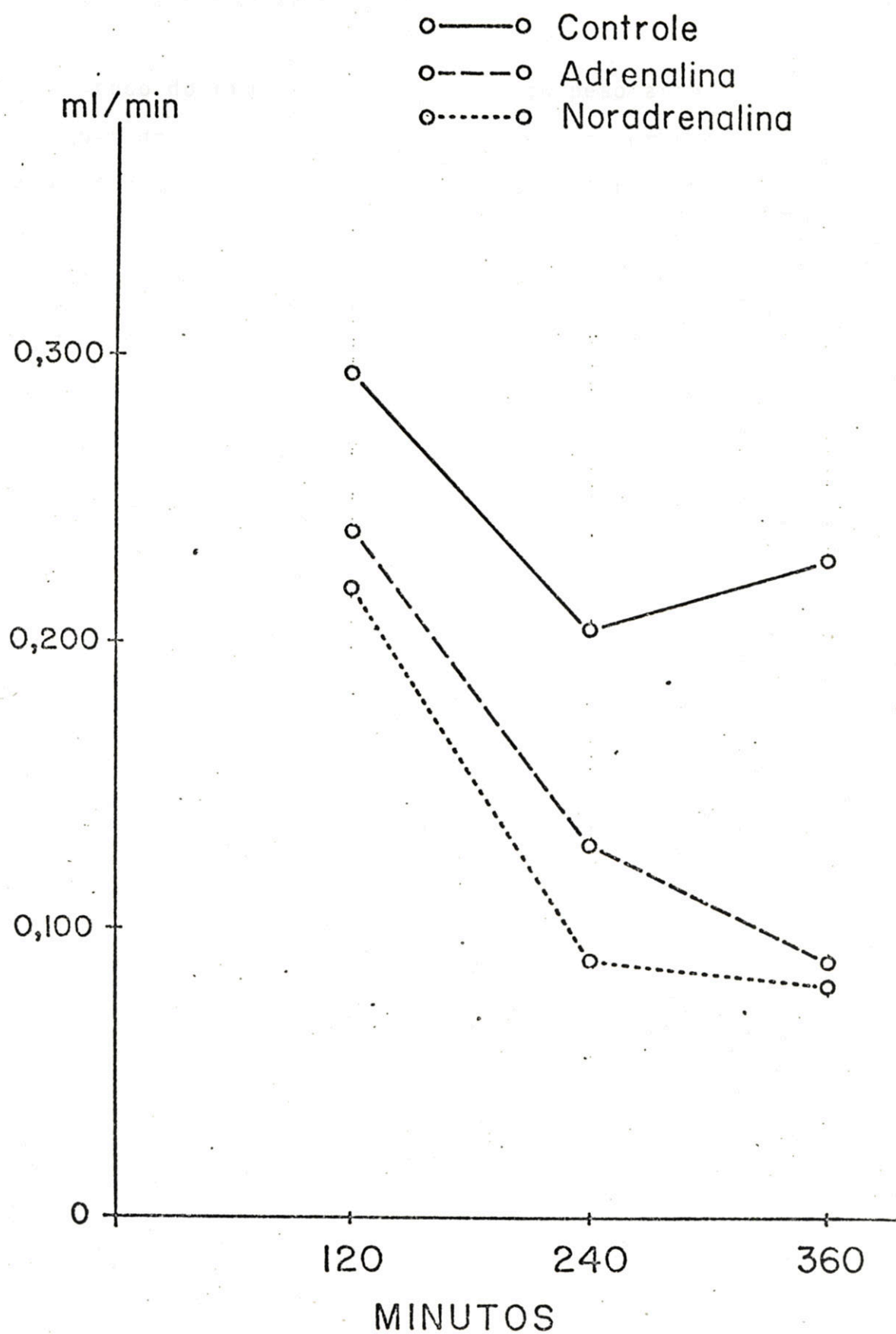


Figura 4 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS DOS VOLUMES URINÁRIOS APRESENTADAS NA TABELA 4

4.3 - Peso do rim remanescente em relação ao rim controle histológico

O estudo do rim, verificando-se seu peso antes e após as duas etapas do trabalho, revelou um aumento percentual compensador em todos os grupos. As diferenças entre as médias de aumento não foram significativas, como pode ser observado na Tabela 5 e na Figura 15.

A Tabela 6 mostra os pesos dos rins direito e esquerdo, o tempo decorrido entre as duas medidas e o aumento percentual em cada caso dos grupos experimentais.

Tabela 5 - AUMENTO PERCENTUAL DO PESO DO RIM REMANESCENTE EM RELAÇÃO AO PESO DO RIM RETIRADO (CONTROLE HISTOLÓGICO) DOS DIVERSOS GRUPOS EXPERIMENTAIS*

Grupo	Nº de animais	Aumento**
Controle	5	46,3 ± 12,1
Noradrenalina	7	45,5 ± 7,2
Adrenalina	6	52,3 ± 13,4

* As diferenças entre as médias de aumento não foram significativas.

**Média ± erro padrão.

Tabela 6 - PESO DOS RINS DIREITO (CONTROLE HISTOLÓGICO) E RIM ESQUERDO (HIPERTROFIADO), EM GRAMAS, TEMPO DECORRIDO ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA ETAPAS E AUMENTO PERCENTUAL

Cão	Procedimento	RD	RE	Tempo (dias)	Aumento (%)
7	C	34	48	14	41,1
9	C	42	54	30	28,5
8	C	40	50	30	20,0
13	C	36	52	18	44,4
25	C	27	52	18	92,5
24	A	15	32	16	113,3
20	A	28	45	17	60,7
B	A	36	45	23	25,0
10	A	35	50	30	42,8

Cão	Procedimento	RD	RE	Tempo (dias)	Aumento (%)
16	A	34	50	15	47,0
21	A	24	30	19	25,0
12	NOR	28	40	30	42,9
26	NOR	30	40	17	33,3
A	NOR	20	25	21	25,0
1	NOR	40	50	14	25,0
23	NOR	40	65	16	62,5
17	NOR	26	45	15	73,0
22	NOR	35	55	17	57,1

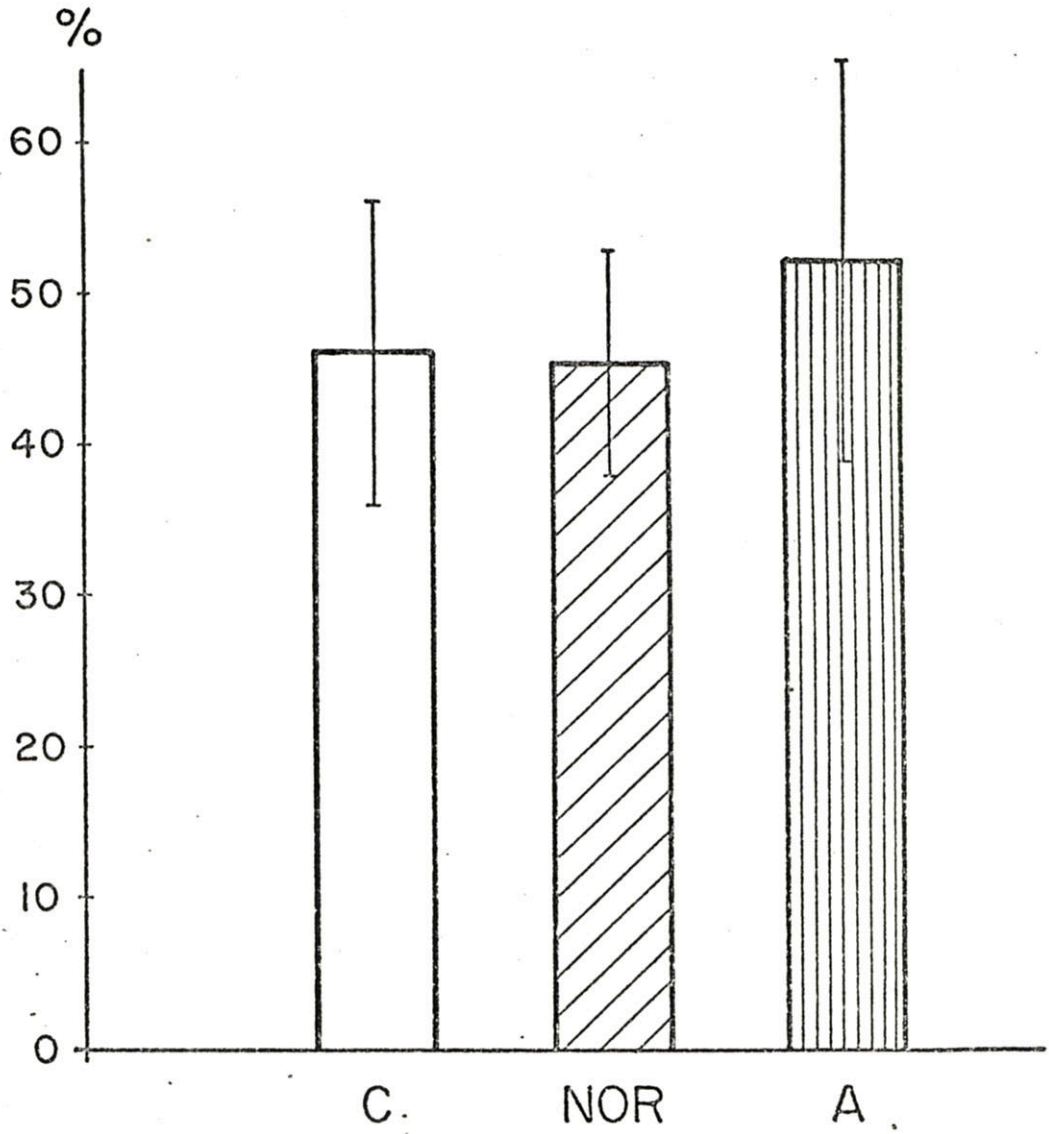


Figura 15 - AUMENTO PERCENTUAL DO PESO DO RIM REMANESCENTE EM RELAÇÃO AO RIM RETIRADO (CONTROLE) DOS DIVERSOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

4.4 - Alterações sistêmicas

As observações efetuadas durante a realização da necrôpsia dos animais estão sumarizadas na Tabela 7.

Não ocorreram alterações significativas macro ou microscópicas ao exame do fígado, baço, trato gastrointestinal e supra-renais.

Tabela 7 - ACHADOS DE NECRÔPSIA SOBRE ALTERAÇÕES SISTÊMICAS NOS DIVERSOS GRUPOS

Alteração	Controle n = 5		Adrenalina n = 6		Noradrenalina n = 7	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Pulmão						
Atelectasia	4	80,0	6	100,0	7	100,0
Congestão	2	40,0	6	100,0	6	85,7
Hemorragia	1	20,0	6	100,0	6	85,7
Edema intra-alveolar	0	0,0	4	66,6	6	85,7
Coração						
Dilatação	2	40,0	5	83,3	7	100,0
Hipertrofia	0	0,0	2	33,3	4	57,1
Hemorragias focais e ca vitárias	1	20,0	4	66,6	5	71,4
Derrames cavitários	2	40,0	3	50,0	3	42,8



5 - DISCUSSÃO

Os dados obtidos na presente pesquisa permitem que se possa avaliar, sob o ponto de vista morfológico, as etapas iniciais de instalação de uma IRA isquêmica, em cães, induzida pela infusão endovenosa periférica de A, NOR e solução glicofisiológica. Existem muitas semelhanças entre estes dados e aqueles publicados na literatura médica sobre o assunto (44, 45, 46, 75, 95, 100, 101, 103, 142, 147, 159).

Antes de discuti-los, no entanto, parece-nos relevante fazer duas considerações preliminares:

- a heparinização dos animais teve por finalidade evitar a ocorrência de fenômenos trombóticos; neste sentido, ela atingiu plenamente o objetivo proposto, pois os mesmos não foram observados em nosso material. O cão nº 10 do grupo A apresentou lesão hemorrágica (hematoma subcapsular renal) não decorrente do manuseio cirúrgico, fato que possivelmente deveu-se a dose excessiva de heparina;

- a fixação dos espécimes foi feita pelo método de embebição, embora se considere o de perfusão como o ideal para estudos morfológicos experimentais em animais. Não julgamos este fato um fator limitante em nossos resultados, pois o método de embebição forneceu-nos documentos perfeitamente adequados e comparáveis aos obtidos por outros autores (63, 95, 142).

As alterações mais importantes observadas em nosso estudo serão discutidas a seguir.

• Necrose tubular

A necrose focal ou difusa, como se poderia antecipar, esteve presente, de forma significativa, no material analisado.

Necrose tubular focal foi observada nos grupos experimentais, ap^os duas horas de infusão com A e NOR. Tal fato é importante pois, no grupo controle, ela ocorreu em 20% dos animais ap^os cinco horas e, em 40% deles, ap^os seis horas. A partir de tr^{es} horas de infusão, a necrose tubular focal ocorreu em 100% dos animais dos grupos A e NOR.

Observações id^{en}ticas foram feitas por Lindeman e cols. (98, 103), que constataram n^o s^o uma severa necrose tubular focal, como tamb^{em} lesões difusas. No nosso trabalho, necrose difusa apareceu, ap^os tr^{es} horas de infusão, em 40% dos animais do grupo e em 50% do grupo NOR; ap^os seis horas de infusão, em 100% dos casos do grupo A e 71,4% do grupo NOR. Necrose tubular difusa n^o foi observada no grupo controle.

Outros estudos em c^oes uninefrectomizados (44, 46) mostraram, adicionalmente ao aparecimento de necrose tubular, a ocorr^{en}cia de necrose cortical hemorr^{ag}ica. Em alguns, ela foi constatada 48 horas ap^os uma infusão intra-arterial de NOR (0,75 μ g/kg/min), com duraç^o de duas horas (142); em outros (45, 46), ap^os id^{en}tica infusão por apenas 40 minutos.

Em ratos, a infusão de NOR determina, ap^os 45 minutos, dilataç^o e necrose tubulares, com s^{er}ias alteraç^oes funcionais (75, 148).

A infusão de A na art^{er}ia renal de c^oes (3 μ g/kg/min), por duas a quatro horas, determina extensas áreas de necrose tubular, acompanhadas de marcado edema intersticial (100); id^{en}ticas constataç^oes foram feitas em coelhos (101), ap^os infu

são de A em artéria renal, e em cães e coelhos após infusão intra-arterial de trombina (100) (80 a 100 NIH U/kg) por 30 minutos.

Berdjis (23), estudando primatas com IRA induzida por desidratação, hemorragia ou transfusão incompatível, observou que alterações necróticas podem aparecer nos túbulos, dentro das duas primeiras horas após estes procedimentos, e que há lise total das células epiteliais após quatro horas, determinando a ocorrência de túbulos vazios e tubulorrexis (8, 23, 83).

Outros trabalhos em primatas e ratos (7, 81, 109, 148) mostram que a necrose tubular ocorre de uma maneira semelhante nos *Tupaia belangeri* e nos ratos, quando uma de suas artérias renais é ocluída temporariamente. Histologicamente, após uma hora de oclusão, os túbulos se apresentam dilatados nos suas porções proximal e distal; após duas horas, contêm material proteináceo, frouxo, floculado, e somente algumas áreas mostram sinais de necrose; após três horas, especialmente na região cortico-medular, ocorre extensa necrose de coagulação.

As descrições originais do modelo do glicerol no rato (59, 143) demonstraram extensa necrose tubular diferente da necrose observada no homem. Entretanto, não se sabe se estas lesões estão presentes no decorrer da IRA neste modelo, ou se ela ocorre com a mesma frequência nos ratos e coelhos.

Na IRA humana, a necrose tubular focal ou difusa é um dos achados mais importantes. Na prática clínica, IRA e necrose tubular aguda são freqüentemente usadas como sinônimos (97, 106). No homem, geralmente a lesão tubular é focal e apresenta tubulorrexis (35, 95, 97, 112, 124, 133, 136, 142), e tais alterações são sempre menos significativas que nos modelos animais (93, 124, 143).

A ocorrência de autólise é citada por alguns autores (35, 106) como uma dificuldade adicional ao diagnóstico histológico diferencial de necrose tubular epitelial. Este fato ocorre quando a fixação do material não é feita imediatamente após o óbito ou biópsia, prejudicando a análise do material.

• Degeneração epitelial tubular

As alterações tubulares degenerativas constatadas em nossa pesquisa são semelhantes às de trabalhos experimentais em cães, após infusão intra-arterial de NOR (44, 45, 46), ou após clampeamento de uma artéria renal (7), ou após infusão de A ou de trombina na artéria renal (100, 101, 134).

Em ratos (109, 143, 148), tais alterações ocorrem tanto pela infusão intra-arterial com NOR como pela oclusão arterial renal ou, ainda, pela injeção subcutânea de glicerol. Em primatas (7, 81), elas podem resultar de oclusão arterial e hipovolemia e, em coelhos (143), da injeção subcutânea de glicerol, sendo consideradas um achado marcante.

No homem, as alterações degenerativas isquêmicas ocorrem predominantemente nos túbulos distais (95, 136, 142). Algum edema intracelular se manifesta em até 2/3 dos casos de IRA (35, 124).

Alterações leves são de difícil interpretação, pois os túbulos, em condições fisiológicas, variam de diâmetro e no aspecto de suas células (35). De qualquer forma, em condições isquêmicas, com lesões degenerativas citoplasmáticas, o nú-cleo das células tubulares aparece normal, indicando sofrimento celular reversível (136).

Alguns autores chamam estas alterações de degeneração hidrópica (nefrose osmótica); elas podem ser observadas em vã

rios pontos do nefron (124, 133, 136, 142). Outras lesões degenerativas, como esteatose e gotículas hialinas intracitoplasmáticas (provenientes da reabsorção protéica), podem ser observadas em alguns casos (112, 133, 136, 142). Estas alterações geralmente são precedidas por uma eosinofilia citoplasmática, mais marcada nos túbulos proximais (143).

A transformação degenerativa das células dos túbulos proximais e distais é uma observação comum e marcante em uma série de circunstâncias. Substâncias diferentes, como por exemplo, substâncias hipertônicas — de sacarose, glicose, lactose, sulfato de sódio, uréia, xilose, inulina e creatinina —, dextranos e substitutivos do plasma podem igualmente produzi-las em animais de laboratório (35, 124). Relman e Schwartz (35), em 1956, sugeriram que alterações idênticas podem ser observadas em casos de hipopotassemia.

• Dilatação tubular

Dilatação tubular foi observada a partir da terceira hora de infusão com A e NOR. Após seis horas, ocorreu em 71,4% dos cães do grupo NOR e em 66,7% do grupo A. Estes percentuais diferiram significativamente do grupo controle, onde não foi observada esta alteração.

A dilatação tubular, segundo alguns autores (35, 67, 124), é o achado mais importante na isquemia renal e supõe-se que seja devida, num primeiro estágio, ao aumento da pressão hidrostática dentro dos túbulos (148) e, mais tarde, mantida e/ou agravada pela obstrução por restos celulares (7, 148) ou por esvaziamento celular (35). Tais observações estão de acordo com as feitas por Lucké, em 1946, e citadas por Brun. (35). Embora se diga que os túbulos tendam a entrar em colapso nos tecidos fixados por imersão, é válido aceitar-se que, quando

aparecem dilatados no material fixado, já estavam assim antes da fixação (142).

• Alterações glomerulares

As duas alterações glomerulares mais marcantes que ocorreram em nosso material foram: aumento da celularidade mesangial e retração do tufo capilar.

O aumento da celularidade mesangial ocorreu nos grupos A e NOR e restringiu-se aos eixos lobulares. Tal fato foi observado também por outros autores (46, 110, 133, 142).

A retração do tufo capilar ocorreu de maneira progressiva e foi observado em 100% dos animais do grupo A e em 42% do grupo NOR no final da infusão. Não foi constatado no grupo controle. O fato da retração do tufo ter ocorrido em 100% no grupo A deve-se à potência de ação da A sobre a vasculatura renal (159).

É relevante mencionar que se acredita que as células mesangiais possuam miofibrilas em sua ultra-estrutura, semelhantes às das células musculares lisas. Se tal fato realmente ocorre, elas teriam capacidade contrátil e a retração mesangial poderia ser explicada pela ação vasoconstritora das drogas utilizadas em receptores celulares (159).

A maioria dos trabalhos sobre a infusão de A e NOR em animais relata poucas alterações nos tufos glomerulares (95, 142, 144, 158). Alguns mencionam que os espaços capsulares podem apresentar massas amorfas ou mesmo hemácias livres, fatos que não podem ser considerados de grande importância (7, 35, 44, 45, 95, 97, 124, 142, 148). Poucas alterações glomerulares são também referidas na IRA humana, elas incluem congestão vascular, retração do tufo, refluxo infraglomerular e tubulariza-

ção da cápsula de Bowman (14, 29, 35, 44, 67, 86, 89, 95, 124, 142, 143, 144, 158).

Lindeman e cols. (98, 103), usando infusão endovenosa de A em 19 cães, por seis horas, encontrou crescentes epiteliais glomerulares em 10 deles; em cinco animais, abrangiam mais de 50% dos glomérulos. Nos glomérulos com crescentes, havia também retração do tufo capilar, necrose de componentes celulares, hemácias e fibrina livres no espaço de Bowman.

Nenhum crescente epitelial foi observado em nosso material. As explicações possíveis para o fato são as que seguem:

. a sobrecarga líquida e a infusão de manutenção de creatinina "protegeram" o rim, evitando vasoconstrição acentuada e as conseqüentes alterações morfológicas;

. a distribuição sistêmica de A e NOR se fez de tal forma que o rim recebeu uma concentração menor que a esperada;

. a dose e a via de administração por nós utilizada foram idênticas às de Lindeman e cols. Uma diferença possivelmente relevante residiu no fato de utilizarmos animais uninefrectomizados, ao passo que Lindeman e cols. trabalharam com cães intactos.

• Outras alterações histológicas renais

No presente trabalho, edema intersticial ocorreu em 83,3% do grupo A, 57,1% do grupo NOR e somente 20% do grupo controle ao final do experimento.

Tal achado tem sido relatado também em cães, após infusão intra-arterial de NOR (44, 45, 46), de A e de trombina (100); após a infusão endovenosa de dopamina em cães e ratos (3, 4, 17, 39, 145); após a oclusão da artéria renal em cães (95, 142),

onde se observa adicionalmente edema de células endoteliais (134). Em ratos, o edema é observado após infusão intra-arterial de NOR (148), pela oclusão da artéria renal por uma hora (7) ou pela injeção subcutânea de glicerol (143). Pode estar presente também em primatas, após oclusão da artéria renal (148) ou em decorrência de desidratação, hipovolemia ou transfusão incompatível (23). No homem, o edema intersticial é um achado inespecífico e comum a várias nefropatias agudas ou crônicas (35, 95, 97, 124, 142, 143).

Observou-se também hemorragia intersticial a partir da segunda hora de infusão, especialmente no grupo A. Esta ocorre com maior intensidade nos casos de infusão prolongada ou endovenosa rápida de A (159). A causa da hemorragia parece ser a ruptura de vasos capilares intersticiais (23).

A presença de cilindros hialinos, em especial nos túbulos distais dos animais estudados, não foi significativa; eles foram vistos, juntamente com restos celulares e material proteináceo na luz tubular, já nos espécimes prévios à infusão.

Em alguns pontos do nefron inferior, foi encontrado material hialino eosinofílico, com pequena deposição de substância amorfo-basofílica (microcalcificações). Este achado não foi considerado relevante pela mesma razão mencionada com relação aos cilindros hialinos.

Os percentuais de cilindros celulares aumentaram gradativamente nos grupos A e NOR, sendo mais evidentes no grupo A, após seis horas de infusão. Tais achados são decorrência da necrose de células tubulares já analisada.

Quanto aos cilindros hemáticos, observou-se um aumento

gradativo nos mesmos no grupo A, a partir da terceira hora, chegando a 100% dos espécimes no final da infusão. Embora o aumento tenha sido observado já a partir da primeira hora no grupo NOR, ao final da infusão, não chegou a atingir um percentual tão elevado. No grupo controle, apenas 20% dos animais apresentou esta alteração a partir da quinta hora de infusão.

Infiltração inflamatória intersticial renal esteve presente em todos os espécimes do estudo, inclusive no grupo controle. Sabe-se que cães errantes apresentam-na habitualmente (142), não representando pois uma resposta inflamatória inicial a necrose isquêmica ou a presença de túbulos rompidos.

Os percentuais de pielite crônica não sofreram modificações com o experimento realizado em todos os grupos.

• Volume urinário

Observou-se diminuição significativa do volume urinário nos grupos A e NOR. Houve também boa correlação entre tal fato e a intensidade das lesões degenerativo-necróticas observadas no tecido renal.

Alguns autores (47, 77, 147, 153, 159) relatam que a infusão de A e NOR em animais de laboratório pode diminuir, manter igual ou até aumentar o volume urinário. Nos modelos que usam NOR, ocorre geralmente uma insuficiência renal oligúrica.

A sobrecarga líquida mais a infusão de manutenção de creatinina, usadas em nosso experimento, serviram como elementos atenuadores não desejados das alterações morfológicas, ou seja, a expansão da volemia levou a uma resistência vascular diminuída e a uma melhor perfusão tecidual (38, 152). Tal fato pode ter, em parte, alterado nossas observações.

• Hipertrofia compensadora do rim remanescente

Ocorreu hipertrofia compensadora principalmente nos primeiros 10 dias após a primeira nefrectomia, como já foi observado por outros autores (37).

• Alterações sistêmicas

As repercussões sistêmicas das infusões de A e NOR foram semelhantes àquelas que ocorrem no choque, principalmente no que se refere ao pulmão. As alterações cardíacas (hipertrofia e dilatação) sugerem que houve um aumento significativo da resistência vascular periférica.

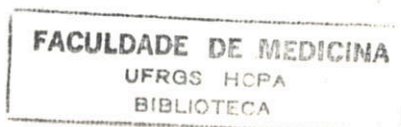
• Outras considerações

Em resumo, nas condições do presente experimento, com os dados obtidos, pôde-se verificar que ocorreram alterações morfológicas renais após a infusão de A e NOR, em intensidade maior do que com a infusão do veículo destas substâncias (solução glicofisiológica).

Os resultados obtidos permitem registrar, como alterações mais significativas, a presença de necrose focal e difusa, degeneração e dilatação tubulares e aumento da celularidade mesangial e retração do tufo glomerular.

A infusão dessas substâncias é um bom modelo experimental para estudo de isquemia renal e, conseqüentemente, para a observação das etapas precoces de instalação de uma IRA.

Adicionalmente, é um modelo que permite testar medidas terapêuticas cujo objetivo seria impedir ou reverter as alterações morfofuncionais da IRA, como já tentado por outros autores (40, 44, 45, 49, 68, 97, 111, 116, 118, 128, 152, 160).



6 - RESUMO

No presente trabalho, investigou-se o efeito da infusão endovenosa periférica de Adrenalina, Noradrenalina e solução glicofisiológica sobre a morfologia renal, em cães adultos, de ambos os sexos.

A investigação em cada animal desenvolveu-se através da observação seriada de cinco biópsias renais, realizadas com um intervalo de uma hora, e da comparação entre um rim retirado previamente e outro; após seis horas de infusão com as drogas propostas.

Os resultados observados foram expressos em percentuais de aparecimento das lesões em cada grupo experimental.

Pesquisaram-se, também, variações do volume urinário, hipertrofia renal compensadora e alterações sistêmicas decorrentes da infusão.

7 - CONCLUSÕES

Respondendo aos objetivos propostos, pôde-se concluir quanto:

- As drogas utilizadas

A Adrenalina e a Noradrenalina, injetadas endovenosamente na dose de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, suspensas em solução glicofisiológica, causam alterações morfológicas renais, mais acentuadas com a Adrenalina, menos intensas com a Noradrenalina e ambas mais intensas que com a solução glicofisiológica.

- As alterações morfológicas renais

Nos túbulos, as lesões mais encontradas foram: necrose focal e difusa, degeneração epitelial e dilatação tubular. Nos glomérulos, as lesões mais observadas foram: aumento da celularidade mesangial e retração do tufo capilar.

- A variação do volume urinário

Uma diminuição do volume urinário nos grupos A e NOR, como poderia ser antecipado.

- A hipertrofia compensadora

Uma hipertrofia compensadora no rim remanescente em todos os casos, numa proporção de aproximadamente 50%.

- As alterações morfológicas extra-renais

As alterações morfológicas extra-renais mais significativas foram observadas nos pulmões (atelectasia, congestão, hemorragia e edema intra-alveolar) e no coração (dilatação e hipertrofia).

8 - SUMMARY AND CONCLUSIONS

The present study was performed in eighteen adult dogs to examine the effect on kidney morphology of a six-hour peripheral intravenous infusion of epinephrine, norepinephrine and 0,9% sodium chloride with 5% glucose solution.

Initially a right nephrectomy was performed; at least 15 days later five kidney biopsy specimens were obtained at hourly intervals, during the infusion, from the left kidney. At the end of the six-hour infusion the left kidney was also removed for histopathology study. Changes in urine volume, compensatory hypertrophy of the left kidney and extra-renal lesions were also studied.

Under our experimental conditions:

1 - Renal lesions induced by epinephrine were more marked than those due to norepinephrine.

2 - Tubular necrosis (focal and/or diffuse), tubular dilatation with epithelial degeneration, mesangial hypercellularity and shrinking of the capillary tuft were the main renal alterations seen on light microscopy.

3 - As expected, a decrease in urine volume was noted in groups A and NOR.

4 - Approximately 50% increase in left kidney weight

(compensatory hypertrophy) occurred fifteen days after right nephrectomy.

5 - Lung (atelectasis, congestion, bleeding and intra-alveolar edema) and heart (dilatation and hypertrophy) were the most prominent extra-renal lesions seen on macroscopic and microscopic examination.

3 - ADER, J.L.; GIROLAMI, J.F.; FERRER, P.; LAURENT, J.-M.; VAN, T.T.; SUC, J.C. Actions rénales directes de la dopamine; proceedings. *J.Urol.Nephrol.*, Paris (12):890-1, Dec. 1978.

4 - AGNOLI, G.C.; CACCIARI, M.; CARIANI, A.; MONTANARI, G. I possibili modi di azione renale della dopamina. *Minerva Nephrol.*, 1978, 11(1):1-10.

9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABRAMS, H.L. The response of neoplastic renal vessels to epinephrine in man. *Radiology*, 82:217-24, 1964.
- 2 - ABRAMS, H.L.; BOIJSEN, E.; BORGSTRÖM, K.E. Effect of epinephrine on the renal circulation; angiographic observations. *Radiology*, 79(6):911-22, Dec. 1962.
- 3 - ADER, J.L.; GIROLAMI, J.P.; SERRES, P.; CAVALIER, M.P.; VAN, T.T.; SUC, J.C. Actions rénales directes de la dopamine; proceedings. *J.Urol.Nephrol.*, Paris, 84 (12):890-1, Dec. 1978.
- 4 - AGNOLI, G.C.; CACCIARI, M.; CARIANI, A.; MONTINI, T. Sui possibili modi di azione renale della dopamina nell'uomo. *Minerva Nefrologica*, 23(2):83-99, 1976.
- 5 - ALMGARD, L.E. & LJUNGQVIST, A. Effect of circulating norepinephrine on renin release from denervated kidney. *Scand.J.Urol.Nephrol.*, 9(2):125-8, 1975.
- 6 - ANDERSON, R.J.; LINAS, S.L.; BERNS, A.S.; HENRICH, W.C.; MILLER, T.R.; GABOW, P.A.; SCHRIER, R.W. Nonoliguric acute renal failure. *New Engl.J.Med.*, 296(20):1134-8, May 1977.
- 7 - ARENDSHORST, W.J.; FINN, W.F.; GOTTSCHALK, C.W. Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circ.Res.*, 37(5):558-68, Nov. 1975.
- 8 - AUKLAND, K.; KIRKEBO, A.; TYSSBOTN, I. Intrarenal blood flow in dogs in dehydration and shock. *J.Physiol.*, London, 245(2):99-100, Feb. 1975.
- 9 - BAINES, A.D. Luminal volume and reabsorption in the loop of Henle: effects of blood pressure and noradrenalin. *Kidney Int.*, 14(3):255-62, Sep. 1978.
- 10 - BĀLINT, P.; SZÖCS, E.; TARJĀN, E.; JUSKZŐ, J. Autoregulation of renal circulation in the dog under free flow and stop flow conditions. *Acta Physiol.Scient.Hung.*, 49(1):57-74, 1977.

- 11 - BALL, S.G.; OATS, N.S.; LEE, M.R. Urinary dopamine in man and rat: effects of inorganic salts on dopamine excretion. *Clin.Sci. and Mol.Med.*, 55(2):167-73, Aug. 1978.
- 12 - BALL, S.G.; LEE, M.R.; OATS, N.S. The effect of inorganic salts on renal tissue dopamine levels in the rat. Proceedings of the B.P.S. 29-30 March 1978. *Br. J.Pharmacol.*, 63(2):343, June 1978.
- 13 - BARCLAY, W.R. Drug therapy for patients in renal failure (editorial). *J.A.M.A.*, 237(24):2635, 13 jun. 1977.
- 14 - BARNES, J.L.; OSGOOD, R.W.; REINECK, H.J.; STEIN, J.H. Glomerular alterations in the ischemic model of acute renal failure. *Lab.Invest.*, 45:378-86, 1981.
- 15 - BEAL, A.M.; BUDTZ-OLSEN, O.E.; CLARK, R.C.; CROSS, R.B.; FRENCH, T.J. Changes in renal haemodynamics and electrolyte excretion during acute hyperkalaemia in conscious adrenalectomized sheep. *Q.J.Exp.Physiol.*, 60(3):207-21, Jul. 1975.
- 16 - BELL, C.; CONWAY, E.L.; LANG, W.J. Ergometrine and apomorphine as selective antagonists of Dopamine in the canine renal vasculature. *Br.J.Pharmac.*, 52(4):591 - 5, Dec. 1974.
- 17 - BELL, C.; LANG, W.J.; LASKA, F. Dopamine -- containing vasomotor nerves in the dog kidney. *J.Neurochem.*, 31(1):77-83, July 1978.
- 18 - BELL, P.D. & NAVAR, L.G. Stop-flow pressure feedback responses during reduced renal resistance in the dog. *Am.J.Physiol.*, 237(3):204-9, 1979.
- 19 - BENGMARK, S. & OLSSON, A.M. Acute obstruction of the suprarenal vena cava in the rat. I - Mortality, urine production, creatinine, urea, nitrogen, osmolality and protein in urine. *Acta Chir.Scand.*, 140(7):542-5, 1974.
- 20 - BENGMARK, S. & OLSSON, A.M. Acute obstruction of the suprarenal vena cava in the rat. II - Changes in electrolytes, urea, creatinine and acid-base balance. *Acta Chir.Scand.*, 140(7):546-50, 1974.
- 21 - BENGMARK, S.; OLSSON, A.M.; SCHRÖEDER, R. Acid-base, electrolyte, urea, creatinine changes following nephrectomy after adrenalectomy and after infrarenal vena cava ligation in rats. *Acta Chir.Scand.*, 140:551-5, 1974.



- 22 - BENNETT, W.M.; SINGER, I.; COGGINS, C.J. A guide to drug therapy in renal failure. *J.A.M.A.*, 230(11):1544-53, 16 Dec. 1974.
- 23 - BERDJIS, C.C. Experimental acute renal failure in primates. Clinical and histopathologic evaluation in light and electron microscopy. *Urology*, 12:598-604, Nov. 1978.
- 24 - BERECEK, K.H.; RASCHER, W.; GROSS, F. Vascular reactivity in the pathogenesis of spontaneous hypertension. *Clin.Sci.*, 57:51-3, 1979.
- 25 - BERGLUND, G.; TIBBLIN, G.; AURELL, M. Urinary noradrenaline excretion and renal function in normal and hypertensive 50-year old man. *Clin.Sci.Mol.Med.*, 49(5):485-93, Nov. 1976.
- 26 - BEST, J.; LAVENDER, J.P.; RUSSEL, S.; SHERWOOD, T. Preservation of normal cortical vasculature in Ischaemic Renal Failure in the dog. *Nephron*, 16(3):188-96, 1976.
- 27 - BIRCH, A.A. & BOYCE, W.H. Effects of Droperidol-Dopamine interaction on renal blood flow in man. *Anesthesiology*, 47(1):70-1, July 1977.
- 28 - BJÖRK, L. Effect of Epinephrine on the contractions in the normal renal pelvis in man. *Acta Radiol.(Diagn)*, 17(1):93-6, Jan. 1976.
- 29 - BOHLE, A. & THURAU, K. Function and morphology of the kidney in acute kidney failure. *Deutschen Gesellschaft für innere Medizin*, 80:565-82, Apr. 1974.
- 30 - BOMZOM, L. & ROSENDORFF, C. Renovascular resistance and noradrenaline. *Am.J.Physiol.*, 229(6):1649-53, Dec. 1975.
- 31 - BOMZOM, L.; ROSENDORFF, C.; SCRIVEN, D.R.L.; FARR, J. The effect of noradrenaline, adrenergic blocking agents, and tyramine on the intrarenal distribution of blood flow in the baboon. *Cardiovasc.Res.*, 9(3):314-22, 1975.
- 32 - BOUDREAU, R.J. & MANDIN, H. Cardiac edema in dogs: distribution of renal blood flow and glomerular filtrate. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 57:71-7, 1979.
- 33 - BOVÉE, K.C.; KRONFELD, D.S.; RAMBERG, C.; GOLDSCHMIDT, M. Long-term measurement of renal function in partially nephrectomized dogs fed 56, 27 or 19% protein. *Investigative Urology*, 16(5):378-84, Mar. 1979.

- 34 - BRANDSTETTER, R.D. & MAR, D.D. Reversible oliguric renal failure associated with ibuprofen treatment. *Br.Med.J.*, 2(6146):1194-5, 28 Oct. 1978.
- 35 - BRUN, C. & MUNCK, O. Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *The Lancet*:603-7, 23 Mar. 1957.
- 36 - BRUNTON, J.; PARSONS, B.J.; POAT, J.A. Possible involvement of noradrenaline in the response of rat kidney cortex slices to angiotensin. *J.Physiol.*, London, 284:73-4, Nov. 1978.
- 37 - CARRIÈRE, S. & BRUNETTE, M.G. Compensatory renal hypertrophy in dogs: single nephron glomerular filtration rate. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*, 55(1):105-10, Feb. 1977.
- 38 - CARRIÈRE, S.; LALUMIÈRE, G.; DAIGNEAULT, A.; DE CHAM-LAIN, J. Sequential changes in catecholamine plasma levels during isotonic volume expansion in dogs. *Am. J.Physiol.*, 235(2):119-25, Aug. 1978.
- 39 - CHAPMAN, M.J.; HORN, N.M.; MUNDAY, K.A.; ROBERTSON, M.J. Dopamine receptor blockade in the rat kidney. *J. Physiol.*, London, 278:37-8, May 1978.
- 40 - CHAPNIK, B.M.; PAUSTIAN, P.W.; KLAINER, E.; JOINER, P.D.; HYMAN, A.L.; KADOWITZ, P.J. Influence of prostaglandins E, A and F on vasoconstrictor responses to norepinephrine, renal nerve stimulation and angiotensin in the feline kidney. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 196(1):44-52, 1976.
- 41 - CLAUSEN, G.; HOPE, A.; KIRKEBØ, A.; TYSSEBOTN, I.; AUKLAND, K. Distribution of blood flow in the dog kidney. Part I. *Acta Physiol.Scand.*, 107:69-81, 1979.
- 42 - CONN Jr., H.L.; WOOD, J.C.; ROSE, J.C. Circulatory and renal effects following transfusion of human blood and its components to dogs. *Cir.Res.*, 4:18, 1956.
- 43 - CONSTANTOPOULOS, G.; GENEST, J.; KUSUMOTO, M.; ROJO-ORTEGA, J.M. Water, Cations and Norepinephrine content of Cardiovascular tissues of unilaterally nephrectomized dogs treated with Deoxycorticosterone and NaCl. *Can. J.Physiol.Pharmacol.*, 53(5):866-72, Oct. 1975.
- 44 - COX, J.W.; BAEHLER, R.W.; SHARMA, H.; O'DORISIO, T.; OSGOOD, R.W.; STEIN, J.H.; FERRIS, T.F. Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *The J. of Clin.Invest.*, 53:1546-58, Jun. 1974.

- 45 - CRONIN, R.E.; DE TORRENTE, A.; MILLER, P.D.; BULGER, R.E.; BURKE, T.J.; SCHRIER, R.W. Pathogenic mechanisms in early norepinephrine-induced acute renal failure: functional and histological correlates of protection. *Kidney Intern.*, 14:115-25, 1978.
- 46 - CRONIN, R.E.; ERICKSON, A.M.; DE TORRENTE, A.; MCDONALD, K.M.; SCHRIER, R.W. Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure. *Kidney Intern.*, 14:187-90, 1978.
- 47 - DANOVITCH, G.; CARVOUNIS, C.; WEINSTEIN, E.; LEVENSON, S. Nonoliguric acute renal failure. *Isr.J.Med.Sci.*, 15 (1):5-8, Jan. 1979.
- 48 - D'ELIA, R. *Diccionario Médico Encyclopedico*. Rio de Janeiro, Editora de Braz Lauria, 1926.
- 49 - DE TORRENTE, A.; MILLER, P.D.; CRONIN, R.E.; PAULSEN, P.E.; ERICKSON, A.L.; SCHRIER, R.W. Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine-induced acute renal failure. *Am.J.Physiol.*, 235(2):131-6, Aug. 1978.
- 50 - DE VITO, E.; KONINCKX, A.; CABRERA, R.R. Circulating life of renin and sustained pressor principle in normal, nephrectomized and ischemic kidney rats. *Acta Physiol.Lat.Am.*, 24(5):488-95, 1974.
- 51 - DHOM, G. Glandulas de secreción interna. In: EDER, M. & GEGIGK, P., dir. *Manual de patologia general y anatomia patológica*. Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1979. p.457-9.
- 52 - DOMINGUEZ, A.E.; VIDAL, N.A.; FERNÁNDEZ, B.E. Effects of oophorectomy and sexual hormones on norepinephrine urinary excretion. *Experientia*, 31(9):1103-4, Sep. 1975.
- 53 - EKELUND, L.; GERLOCK, J.; GONCHARENKO, V. The epinephrine effect in renal angiography revisited. *Clin. Radiol.*, 29(4):387-92, 1978.
- 54 - EKNOYAN, G. The acute renal failure syndrome. *Texas Medicine*, 70(12):83-90, Dec. 1974.
- 55 - ENGLISH, P.B. Acute renal failure in the dog and cat. *Aust.Vet.J.*, 50(9):384-92, Sep. 1974.
- 56 - EVANS, D.B. Acute renal failure. *Practitioner*, 220 (1320):893-900, June 1978.

- 57 - FAWAZ-ESTRUP, F. & HO Jr., G. Reversible acute renal failure induced by Indomethacin. *Arch.Int.Med.*, 141: 1670-1, 1981.
- 58 - FILLASTRE, J.P.; MORIN, J.P.; BENDIRDJIAN, J.P.; GODIN, M. Drug nephrotocicity. Why? *Path.Biol.*, 26(7):399-402, Oct. 1978.
- 59 - FINCKH, E.S. Experimental acute tubular nephrosis following subcutaneous injection of glycerol. *J.Pathol. Bacteriol.*, 73:69-75, 1957.
- 60 - FINN, W.F.; ARENDSHORST, W.J.; GOTTSCHALK, C.W. Pathogenesis of oliguria in acute renal failure. *Cir.Res.*, 36(6):675-81, June 1975.
- 61 - FLAMENBAUM, W.; GAGNON, J.; RAMWELL, P. Bradykinin-induced renal hemodynamic alterations: renin and prostaglandin relationships. *Am.J.Physiol.*, 237(6):433-40, 1979.
- 62 - FREDHOLM, B.B. & HEDQVIST, P. Release of 3H-purines from [³H]-Adenine labelled rabbit kidney following sympathetic nerve stimulation, and its inhibition by α -Adrenoceptor blockade. *Br.J.Pharmacol.*, 64(2):239-45, Oct. 1978.
- 63 - FREGA, N.S.; DIBONA, D.R.; GUERTLER, B.; LEAF, A. Ischemic renal injury. *Kidney Int.*, 10:17-25, 1976.
- 64 - GAAL, K.; FORGÁCS, I.; SIKLŐS, J.; MŐZES, T. Effect on renal function and renin secretion of noradrenaline infused into the renal artery. *Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 54(1):43-50, 1979.
- 65 - GOLDBERG, L.I.; KOHLI, J.D.; KOTAKE, A.N.; VOLKMAN, P.H. Characteristics of the vascular dopamine receptor: comparison with other receptors. *Fed.Proc.*, 37(10): 2396-402, Aug. 1978.
- 66 - GOTTSCHALL, R.W. & ITSKOVITZ, H.D. Redistribution of renal cortical blood flow by renal nerve stimulation and norepinephrine infusion. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*, 154(1):60-4, Jan. 1977.
- 67 - HAASE, H.B.; BÖZNER, A.; HUTH, F. Alterações renais agudas experimentais (em coelhos) produzidas por histamina. *O Hospital*, 76(1):313-32, jul. 1969.
- 68 - HANLEY, M.J. & DAVIDSON, K. Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am.J.Physiol.*, 241:556-64, 1981.

- 69 - HARTNETT, M.N.; LANE, W.; BENNETT, W.M. Letter: nonoliguric renal failure and enflurane. *Ann.Int.Med.*, 81 (4):560, Oct. 1974.
- 70 - HEANEY, D.; KUPOR, L.R.; NOON, G.P.; SUKI, W.N. Bilateral renal artery stenosis causing acute oliguric renal failure; report of a case corrected by renovascular surgery. *Arch.Surg.*, 112(5):641-3, May 1977.
- 71 - HENRY, M.A.; SWEET, R.S.; TANGE, J.D. A new reproducible experimental model of analgesic nephropathy. *J. Pathol.*, 139:23-32, 1983.
- 72 - HENRY, M.A. & TANGE, J.D. Ultrastructural appearances of acute renal papillary lesions induced by aspirin. *J.Pathol.*, 139:56-67, 1983.
- 73 - HERMRECK, A.S.; RUIZ-OCANA, F.M.; PROBERTS, K.S.; MEISEL, R.L.; CRAWFORD, D.G. Mechanisms for oliguria in acute renal failure. *Surgery*, 82(1):141-8, July 1977.
- 74 - HESSE, B.; RING-LARSEN, H.; NIELSEN, I.; CHRISTENSEN, N.J. Renin stimulation by passive tilting: the influence of an anti-gravity suit on postural changes in plasma renin activity, plasma noradrenaline concentration and kidney function in normal man. *Scand. J.Clin.Lab.Invest.*, 38(2):163-9, 1978.
- 75 - HESTER, R.K.; WEISS, G.B.; FRY, W.J. Effects of norepinephrine, dopamine and potassium on tension and ⁴⁵Ca fluxes in canine and rabbit renal arteries. *J. Pharmacol.Exp.Ther.*, 207(2):364-71, Nov. 1978.
- 76 - HIATT, N.; CHAPMAN, L.W.; DAVIDSON, M.B. Influence of epinephrine and propanolol on transmembrane K transfer in anuric dogs with hyperkalemia. *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 209(2):282-6, May 1979.
- 77 - HOLLENBERG, N.K. & ADAMS, D.F. The renal blood supply in oliguric states: when is a kidney ischemic? *Am. Heart J.*, 91(2):255-61, Feb. 1976.
- 78 - HOLLEMBERG, N.K.; ADAMS, D.F.; OKEN, D.E.; ABRAMS, H.L.; MERRILL, J.P. Acute renal failure due to nephrotoxins; renal hemodynamic and angiographic studies in man. *The New England Journal of Medicine*, 282(24):1329-34, 11 Jun. 1970.
- 79 - HOLLEMBERG, N.K.; EPSTEIN, M.; ROSEN, S.M.; BASCH, R.I.; OKEN, D.E.; MERRILL, J.P. Acute oliguric renal failure in man: evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine*, 47(6):455-76, 1968.

- 80 - HSU, C.H.; PREUSS, H.G.; ARGY, W.P.; SCHREINER, G.E. Prolonged tubular malfunction following acute oliguric renal failure. *Nephron*, 13(4):342-8, 1974.
- 81 - ICHIKAWA, S.; JOHNSON, J.A.; FOWLER, W.L.; PAYNE, C.G.; KURZ, K.; KEITZER, W.F. Pressor responses to norepinephrine in rabbits with 3-day and 30-day renal artery stenosis. The role of angiotensin II. *Cir.Res.*, 43(3):437-46, Sept. 1978.
- 82 - JACOBS, R.P.; KOROBIN, M.; LIEBERMAN, R.S.; SEIDLITZ, L.; CARLSON, E.L. Reversal of oliguria and renal cortical ischemia of hemorrhagic shock in the dog with Tris (hydroxymethyl) Amino Methane (THAM) - hemodynamic studies. *Invest.Radiol.*, 10(4):273-83, July/Aug. 1975.
- 83 - JAENIKE, J.R. The renal lesion associated with hemoglobinemia: a study of the pathogenesis of the excretory defect in rat. *Journal of Clinical Investigation*, 46(3):378-87, 1967.
- 84 - JAO, W.; MANALIGOD, J.R.; GERARDO, L.T.; CASTILLO, M.M. Myeloid bodies in drug-induced acute tubular necrosis. *J.Pathol.*, 139:33-40, 1983.
- 85 - JOHNSON, M.D.; FAHRI, E.R.; TROEN, B.R.; BARGER, A.C. Plasma epinephrine and control of plasma renin activity: possible extrarenal mechanisms. *Am.J.Physiol.*, 236(6):854-9, June 1979.
- 86 - JONES, D.B. Ultrastructure of human acute renal failure. *Lab.Invest.*, 46(3):254-64, 1982.
- 87 - KAHN, P.C. The epinephrine effect in selective renal angiography. *Radiology*, 85:301-5, Aug. 1965.
- 88 - KARATSON, A.; JUHÁS, J.; HÜBLER, J.; SZALMÁSY, Z.; FRANG, D. Factors influencing the prognosis of acute renal failure (analysis of 228 cases). *Intern. Urology and Nephrology*, 10(4):321-33, 1978.
- 89 - KASHGARIAN, M.; SIEGEL, N.J.; RIES, A.L.; DIMEOLA, H.J.; HAYSLETT, J.P. Hemodynamic aspects in development and recovery phases of experimental postischemic acute renal failure. *Kidney Int.*, 10:160-8, 1976.
- 90 - KATHOLI, R.E.; CAREY, R.M.; AYERS, C.R.; VAUGHAN, E.D.; YANCEY, M.R.; MORTON, C.L. Production of sustained hypertension by chronic intrarenal norepinephrine infusion in conscious dogs. *Cir.Res.*, 40(5 - suppl.1): 118-26, May 1977.

- 91 - KNOX, F.G.; MARCHAND, G.R.; OSSWALD, H.; SPIELMAN, W.S.; YOUNGBERG, S.P. Regulation of glomerular filtration rate in the dog; new aspects of renal function. In: *Proceedings of the Sixth Workshop Conference Hoechst. Schloss Reisenburg, 25-27 July 1977.* p.10-7. (Workshop Conferences Hoechst, 6)
- 92 - KUEHNEL, E. & BENNET, W. *Acute renal failure; discussions in patient management.* Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976.
- 93 - LEAF, A. & COTRAN, R. Acute renal failure. In: *Renal pathophysiology.* New York, Oxford University Press, 1976. p.161-82.
- 94 - LEVINSKY, N.G. Pathophysiology of acute renal failure. *N.Engl.J.Med.*, 296(25):1453-8, June 1977.
- 95 - LEVINSKY, N.G. & ALEXANDER, E.A. Acute renal failure. In: BRENNER, B.M. & RECTOR, F.C., org. *The kidney.* 2.ed. Philadelphia, London, Toronto, Saunders Co., 1981.
- 96 - LEVINSKY, N.G. & LEVY, M. Clearance techniques. In: ORLOFF, J. & BERLINER, R.W., org. *Renal physiology.* Washington, American Physiological Society, 1973. (Handbook of Physiology, 8)
- 97 - LEWERS, D.T.; MATHEW, T.H.; MAHER, J.F.; SCHREINER, G.E. Long-term follow-up of renal function and histology after acute tubular necrosis. *Annals of Internal Medicine*, 73:523-9, 1970.
- 98 - LINDEMAN, R.D.; MANDAL, A.K.; KRAIKITPANITCH, S.; CHRYSANT, K.; NORDQUIST, J.A.; HAYGOOD, C.C. Rapid formation of glomerular crescents in epinephrine-infused dogs. *Kidney Int.*, Abstracts:452, 1977.
- 99 - LUKE, R.G. Effect of adrenalectomy on the renal response to chloride depletion in the rat. *The Journal of Clinical Investigation*, 54:1329-36, 1974.
- 100 - LYRDAL, F. & HØIE, J. Some consequences of thrombin-induced ischemia and adrenalin infusions in the dog. *Acta Chir. Scand.*, 140:437-40, 1974.
- 101 - LYRDAL, F.; OLIN, T.; SILSETH, C. Late effects on the kidney of selective infusion of adrenalin into the renal artery; an experimental study in the rabbit. *Scand.J.Urol.Nephrol.*, 8(3):213-22, 1974.

- 102 - MALNIC, G. & MARCONDES, M. Medida do ritmo de filtração glomerular em cães. In: _____. *Fisiologia renal; transporte através de membranas; fisiopatologia do nefron.* São Paulo, Edart, São Paulo. p.218-9.
- 103 - MANDAL, A.K.; HAYGOOD, C.C.; BELL, R.D.; SETHNEY, T.; JAMES, T.M.; NORDQUIST, J.A.; YUNICE, A.A.; LINDEMAN, R.D. Effects of acute and chronic splenectomy on experimental acute renal tubular lesions. *J.Lab. Clin.Med.*, 92(5):698-711, 1978.
- 104 - MAUDE, D.L. Disorders of kidney function and their consequences. In: _____. *Kidney physiology and kidney disease; an introduction to nephrology.* Philadelphia, Toronto, J.B.Lippincott Co., 1977. p.95-113.
- 105 - MAUDE, D.L. Hypertension and the kidney. In: _____. *Kidney physiology and kidney disease; an introduction to nephrology.* Philadelphia, Toronto, J.B.Lippincott Co., 1977. p.160-87.
- 106 - MAUDE, D.L. Tubular and interstitial diseases. In: _____. *Kidney physiology and kidney disease; an introduction to nephrology.* Philadelphia, Toronto, J.B.Lippincott Co., 1977. p.188-95.
- 107 - MCGALDEN, T.A.; BLOOM, D.; ROSENDORFF, C. Effects of jaundiced plasma and hypercholesterolaemic plasma on vascular sensitivity to injected noradrenaline. *Experientia*, 31(10):1173-4, Oct. 1975.
- 108 - McGRATH, B.P.; LEDINGHAN, J.G.G.; BENEDICT, C.R. Catecholamines in peripheral venous plasma in patients on chronic haemodialysis. *Clin.Sci.Mol.Med.*, 55(1): 89-96, July 1978.
- 109 - McLOUGHLIN, G.A.; HEAL, M.R.; TYRELL, I.M. An evaluation of techniques used for the production of temporary renal ischemia. *British Journal of Urology*, 50:371-5, 1978.
- 110 - McMANUS, J.F.A. & LUPTON, C.H. Ischemic obsolescence of renal glomeruli; the natural history of the lesions and their relations to hypertension. *Lab. Invest.*, 9(4):413-34, 1960.
- 111 - McNAY, J.L. Pharmacology of the renal circulation. *Am. J.Med.*, 62(4):507-13, Apr. 1977.
- 112 - MEADOWS, R. The renal tubules. In: _____. *Renal histopathology.* 2.ed. New York, Melbourne, Oxford University Press, 1978.

- 113 - MILLER, T.R.; ANDERSON, R.J.; LINAS, S.L.; HENRICH, W.L.; BERNS, A.S.; GABOW, P.A.; SCHRIER, R.W. Urinary diagnostic indices in acute renal failure; a prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 89 (1):47-50, July 1978.
- 114 - MILLER, W.L.; THOMAS, R.A.; BERNE, R.M.; RUBIO, R. Adenosine production in the ischemic kidney. *Circ. Res.*, 43(3):390-7, Sept. 1978.
- 115 - MINETTI, L.; BELGIOJOSO, G.B.; CIVATI, G.; DE MIN, A.; DURANTE, A.; FAROTTI, M.; GRILLO, C.; GROSSI, C.; ROVATI, C.; SCATIZZI, A.; SURIAN, M.; TORELLI, M. Osservazioni in 160 casi di insufficienza renale acuta. *Minerva Nephrol.*, 21(2):86-94, 1974.
- 116 - MOORE, G.K. E HOOK, J.B. Hemodynamic effects of furosemide in isolated perfused rat kidneys. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158(3):354-8, July 1978.
- 117 - MORGAN, T. Renal physiology. *Med. J. Aust.*, 2(10):386-9, Sept. 1976.
- 118 - MOSKOWITZ, P.S.; KOROBKIN, M.N.; RAMBO, O.N. Diuresis and improved renal hemodynamics produced by Prostaglandin E₁ in the dog with norepinephrine induced acute renal failure. *Invest. Radiol.*, 10(4):284-99, July/Aug. 1975.
- 119 - NAGAKAWA, B.; GOLDBERG, L.; McCARTNEY, J.; MATSUMOTO, T. The effect of dopamine on renal microcirculation in hemorrhagic shock in dogs. *Surg. Gyn. Obstet.*, 142(6):871-4, June 1976.
- 120 - NAGAOKA, A.; TOYODA, S.; IWATSUKA, H. Increased renal vascular reactivity to norepinephrine in stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Life Sci.*, 23 (II):1159-65, Sept. 1978.
- 121 - O'CONNOR, W.J. & SUMMERILL, R.A. The effect of a meal of meat on glomerular filtration rate in dogs at normal urine flows. *J. Physiol.*, 256:81-91, 1976.
- 122 - OKEN, D.E. On the differential diagnosis of acute renal failure. *Am. J. Med.*, 71:916-20, Dec. 1981.
- 123 - OLIN, T.B. & REUTER, S.R. A pharmacoangiographic method for improving nephroplebography. *Radiology*, 85:1036-42, Dec. 1965.
- 124 - OLSEN, T.S. Ultrastructure of the renal tubules in acute renal insufficiency. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 71:203-18, 1967.

- 125 - OSSWALD, H.; SPIELMAN, W.S.; KNOX, F.G. Mechanism of adenosine; mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Cir.Res.*, 43(3):465-9, Sept. 1978.
- 126 - OZER, H. & HOLLEMBERG, N.K. Renal angiographic and hemodynamic responses to vasodilators.; a comparison of five agents in the dog. *Invest.Radiol.*, 9(6):473-8, Nov./Dec. 1974.
- 127 - PASSMORE, J.C.; NEIBERGER, R.E.; EDEN, S.M. Measurement of intrarenal anatomic distribution of Krypton-85 in endotoxic shock in dogs. *Am.J.Physiol.*, 232(1):454-8, Jan. 1977.
- 128 - PATAK, R.V.; FADEM, S.Z.; LIFSCHITZ, M.D.; STEIN, J.H. Study of factors which modify the development of norepinephrine-induced acute renal failure in the dog. *Kidney Intern.*, 15:227-37, 1979.
- 129 - PEART, W.S. & PESSINA, A.C. The mechanism of acute renal ischaemia caused by adrenalectomy in the rat. *J.Physiol.*, London, 250(1):23-37, Aug. 1975.
- 130 - PENDLETON, R.G. & WOODWARD, P.W. Studies on the action and interaction of dopamine and prostaglandin A₁ in the renal vasculature. *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 221:250-60, 1976.
- 131 - PINGOUD, E.G. & PAIS, S.O. Epinephrine renal venography in pseudotumours consisting of normal renal tissue. *Radiology*, 131(1):65-8, Apr. 1979.
- 132 - PITELLA, J.H.E. & BARRETO NETO, M. Sistema límbico. Hipotálamo. Glândulas endócrinas. In: BOGLIOLO, L. *Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981. p.1050-3.
- 133 - PORTER, K.A. The kidneys. In: SYMMERS, W.St.C., ed. *Systemic pathology*. 2.ed. Edinburgh, London, New York, Churchill-Livingstone, 1978. p.1376-495.
- 134 - RILEY, A.L.; ALEXANDER, E.A.; MIGDAL, S.; LEVINSKY, N.G. The effect of ischemia on renal blood flow in the dog. *Kidney Int.*, 7(1):27-34, Jan. 1975.
- 135 - RILEY, R.L. Effects of acute changes in cortical blood flow distribution on renal function in dogs. *Proceedings of the Fifteenth Annual A.N. Richards Symposium*. Pennsylvania, Jefferson Medical College, 1974. p.149-63.

- 136 - ROBINS, S.L. *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro, Interamericana, 1975.
- 137 - SAMII, K.; LE GALL, J.R.; REGNIER, B.; GORY, G.; RAPIN, M. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without acute renal failure. *Arch.Surg.*, 113(12):1414-6, Dec. 1978.
- 138 - SAGHAFI, D. & AGHDASI, I. Treatment of renal failure (letter). *Arch.Surg.*, 114(3):344-5, Mar. 1979.
- 139 - SCHRAMM, L.P.; ANDERSON, D.E.; RANDALL, D.C. Renal blood flow changes during aversive conditioning in the dog. *Experientia*, 31(1):71-3, Jan. 1975.
- 140 - SHARMA, B.K.; SINGHAL, P.C.; CHUGH, K.S. Intravascular haemolysis and acute renal failure following potassium dichromate poisoning. *Postgrad.Med.J.*, 54(632):414-5, June 1978.
- 141 - SMITH, M.J.; COWLEY, A.W.; GUYTON, A.C.; MANNING, R.D. Acute and chronic effects of vasopressin of blood pressure, electrolytes and fluid volumes. *Am.J. Physiol.*, 237(3):232-40, 1979.
- 142 - SOLEZ, K. Acute renal failure. In: HEPTINSTALL, R.H. *Pathology of the kidney*. 3.ed. Boston, Toronto, Little, Brown & Co., 1983. v.2.
- 143 - SOLEZ, K.; MAROGER, L.M.; SRAER, J.D. The morphology of "acute tubular necrosis" in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the Glycerol Model. *Medicine*, 58(5):362-76, 1979.
- 144 - SOLEZ, K.; RACUSEN, L.C.; WHELTON, A. Glomerular epithelial cell changes in early postischemic acute renal failure in rabbits and man. *Am.J.Path.*, 103(2):163-73, May 1981.
- 145 - SOPHANSAN, S.; SANPOSN, W.; KRAISAWEKWISAI, S.; CHATSUD THIPONG, V. The effects of dopamine on kidney function of rats. *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 252:219-28, 1981.
- 146 - STEELE, T.H. & UNDERWOOD, J.L. Blunted norepinephrine natriuresis in the isolated spontaneously hypertensive rat kidney. *Am.J.Physiol.*, 235(5):425-9, nov. 1978.
- 147 - STEIN, J.H. & SORKIN, M.I. Pathophysiology of a vasomotor and nephrotoxic model of acute renal failure in the dog. *Kidney Intern.*, 10:86-93, 1976.

- 148 - STEINHAUSEN, M.; THEDERAN, H.; NOLINSKI, D. Further evidence of tubular blockage after acute ischemic renal failure in *Tupaia belangeri* and rats. *Virchows Arch. (Pathol. Anat.)*, 381:13-34, 1978.
- 149 - STEWART, J.H. Acute renal failure: theory and practice. *Aust.N.Z.J.Med.*, 9(2):197-200, Apr. 1979.
- 150 - STOCKIGT, J.R.; COLLINS, R.D.; BIGLIERI, E.G. Determination of plasma renin concentration by Angiotensin I immunoassay. Diagnostic import of precise measurement of subnormal renin in hyperaldosteronism. *Cir.Res.*, 28-29:175-91, May 1971.
- 151 - STONE, A.M.; STEIN, T.; LA FORTUNE, J.; WISE, L. Changes in intrarenal blood flow during sepsis. *Surg.Gyn.Obst.*, 148(5):731-4, May 1979.
- 152 - TESCHAN, P.E. & LAWSON, N.L. Studies in acute renal failure; prevention by osmotic diuresis and observations on the effect of plasma and extracellular volume expansion. *Nephron*, 3:1-16, 1966.
- 153 - TU, W.H. Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. *Circulation*, 31:686-95, May 1965.
- 154 - VENKATACHALAM, M.A.; JONES, D.B.; RENNKE, H.G.; SANDØSTROM, D.; PATEL, Y. Mechanism of proximal tubule brush border loss and regeneration following mild renal ischemia. *Lab.Invest.*, 45(4):355-65, 1982.
- 155 - WALTER, J.B. & ISRAEL, M.S. Disturbances of endocrine function. In: _____ . *General pathology*. 5.ed. Edinburgh, London, New York, Churchill-Livingstone, 1979. p.445-56.
- 156 - WANNMACHER, L. *Efeitos do Alfa-1-24-ACTH sobre a excreção renal de aminoácidos*. Porto Alegre, UFRGS, 1977. (Tese de Mestrado em Nefrologia)
- 157 - WARDLE, E.N. Acute renal failure without oliguria (letter). *N.Engl.J.Med.*, 297(5):281-2, Aug. 1977.
- 158 - WAUGH, D.; SCHLIETER, W.; JAMES, A.W. Infraglomerular epithelial reflux; an early lesion of acute renal failure. *Arch.Pathol.*, 77:101-4, Jan. 1964.

- 159 - WEINER, N. Norepinephrine, Epinephrine and the Sympathomimetic amines. In: GILMAN, G.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York, MacMillan Publishing Co.; Canada, Collier MacMillan; London, Baillière Tindall, 1980. p.138-53.
- 160 - WONG, P.C.; ZIMMERMAN, B.G.; KRAFT, E.; KOUNENIS, G.; FRIEDMAN, P. Pharmacological evaluation in conscious dogs of factors involved in the renal vasodilator effect of Captopril. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 219(3): 646-50, 1981.
- 161 - ZÖCS, E.; ZAHAJSKY, T.; JUSKZŐ, J.; BĀLINT, P. Intra-renal haemodynamics in uranyl nitrate-induced acute renal failure. *Acta Physiol.Acad.Scient.Hung.*, 54 (4):51-68, 1979.



ANEXO I - ASPECTOS MACROSCÓPICOS



Figura I-1 - Caso 13 - Grupo Controle. Aspecto comparativo entre rim direito (1ª etapa) e rim esquerdo (final da 2ª etapa). Neste, observam-se as lesões de biópsia no final do experimento e a hipertrofia compensadora.



Figura I-2 - Caso 23 - Grupo Noradrenalina. Aspecto comparativo entre a 1ª e a 2ª etapa do experimento. Observa-se a palidez medular e cortical do rim esquerdo.

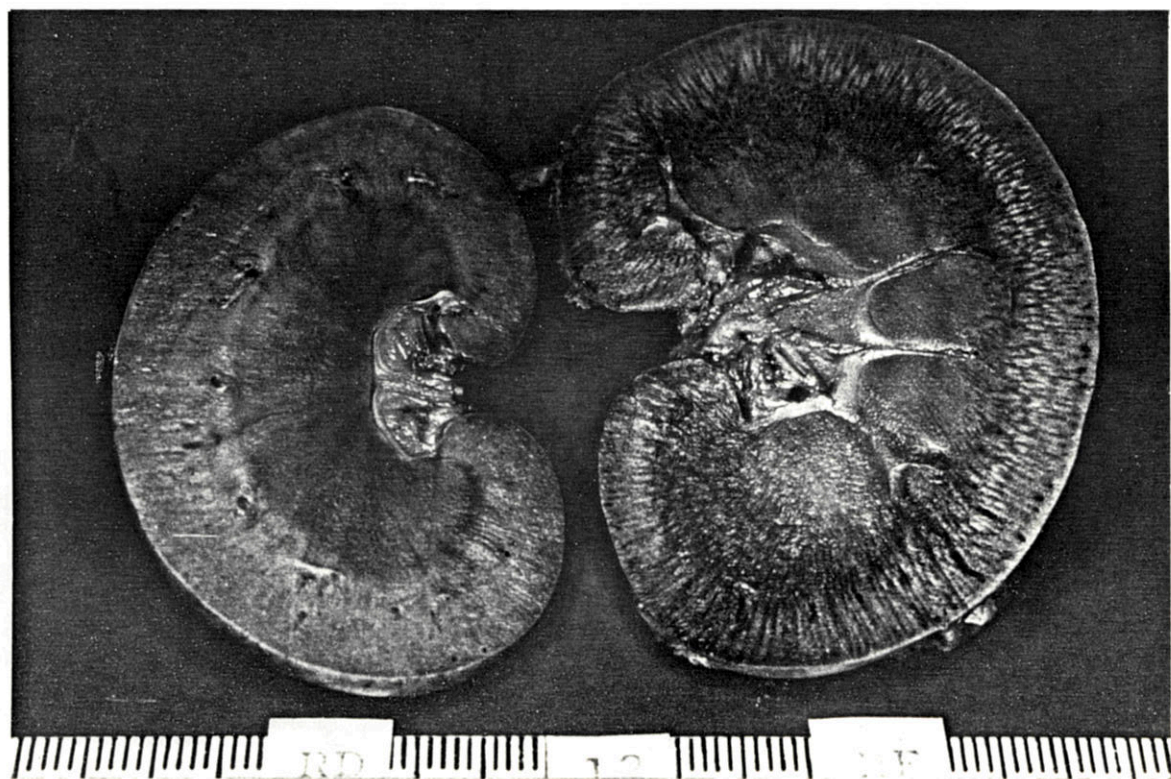


Figura I-3 - Caso 12 - Grupo Noradrenalina. Nítida hipertrofia compensadora do rim esquerdo. É interessante salientar que o óbito do animal ocorreu após uma hora da infusão, vendo-se discreta palidez medular.



Figura I-4 - Caso B - Grupo Adrenalina. Acentuada palidez cōrtico-medular no rim esquerdo (final da 2ª etapa). Lesões corticais de biōpsias.



Figura I-5 - Caso 10 - Grupo Adrenalina. Observe-se a presença de um hematoma subcapsular não relacionado com as áreas de biōpsia (pōlo superior).

ANEXO II - ASPECTOS MICROSCÓPICOS

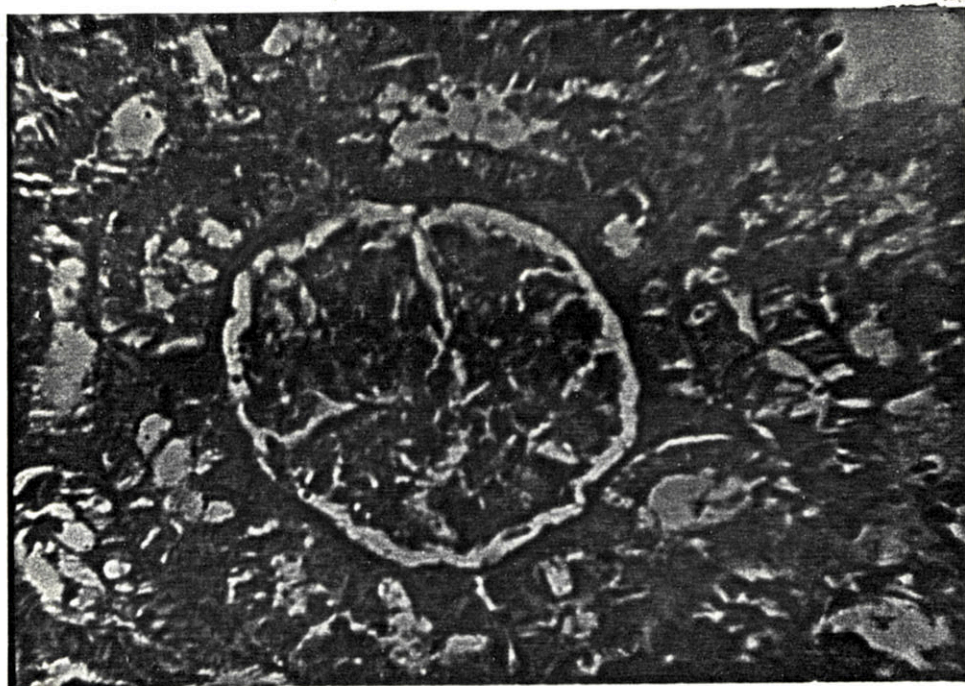


Figura II-1 - Caso 7 - Grupo Controle. Rim direito (1ª etapa).
Aspecto normal do glomérulo. HE, 250x.

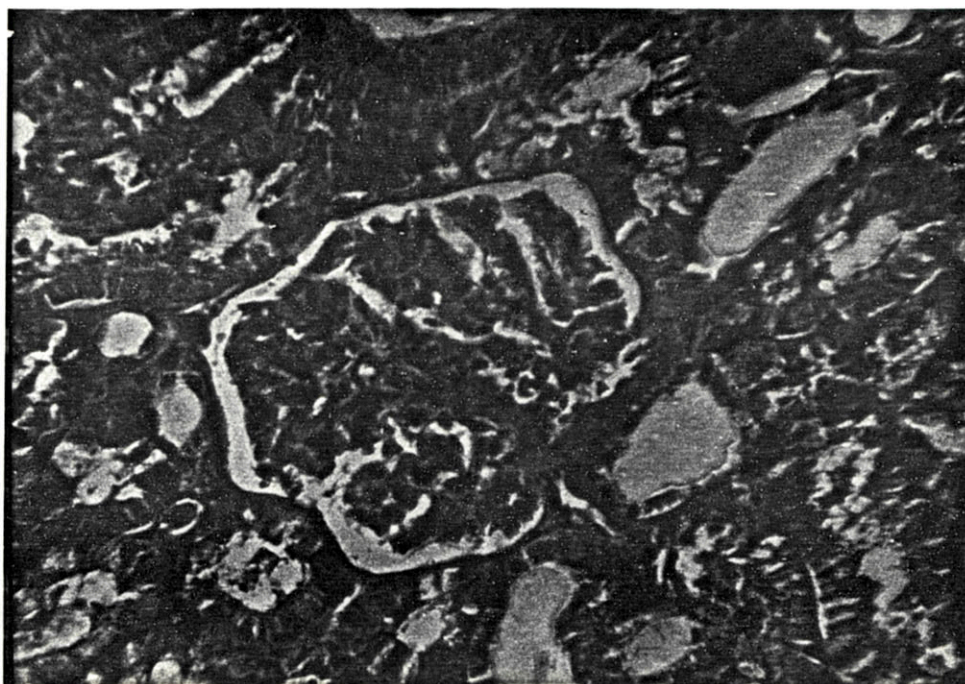


Figura II-2 - Caso 7 - Grupo Controle. Rim esquerdo (2ª etapa). Aspecto normal do glomérulo. HE, 250x.

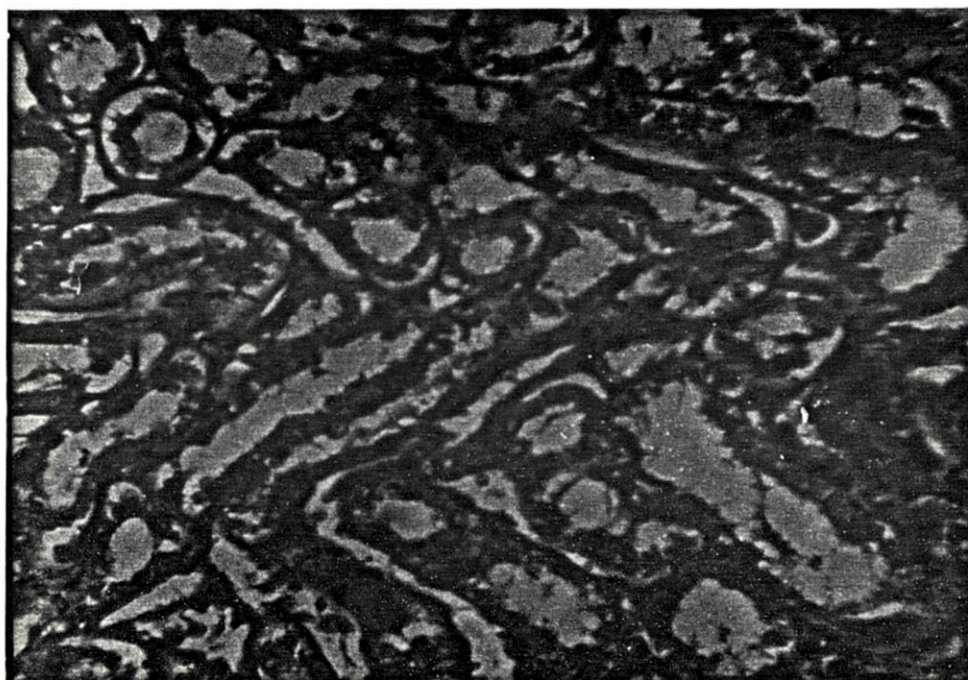
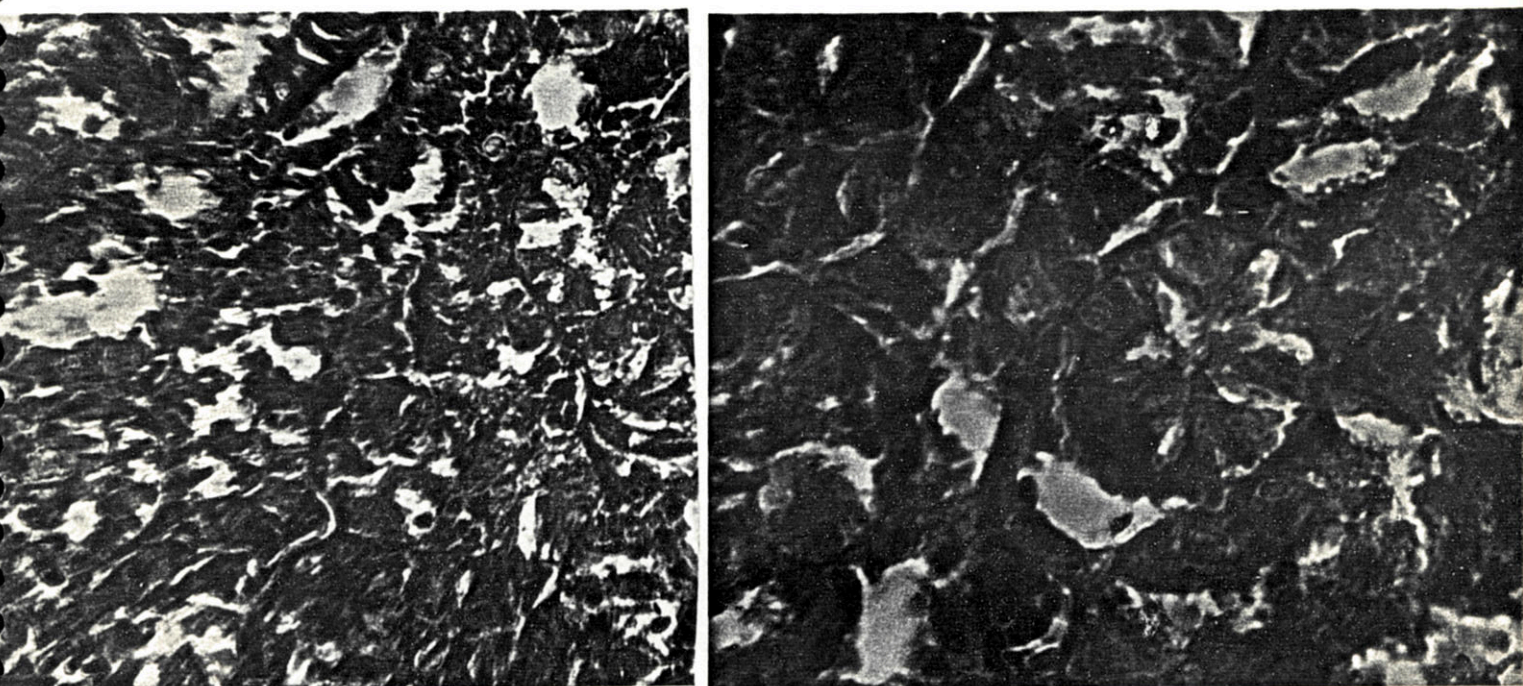


Figura II-3 - Caso 7 - Grupo Controle, Rim direito (1ª etapa). Aspecto usual dos túbulo, HE, 250x.



Figuras II-4-5 - Caso 22 - Grupo Noradrenalina. Observe-se se vera necrose tubular. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 250 x e 400 x.

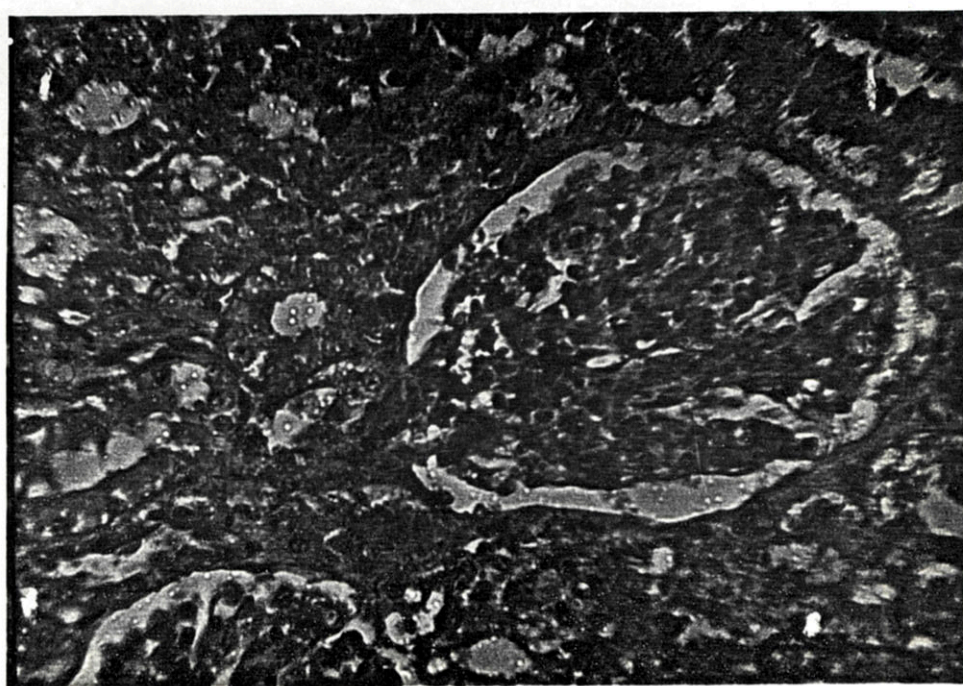


Figura II-6 - Caso 17 - Grupo Noradrenalina. Observe-se o aumento da celularidade mesangial e extensa necrose tubular. Rim esquerdo (2ª etapa), HE, 250x.

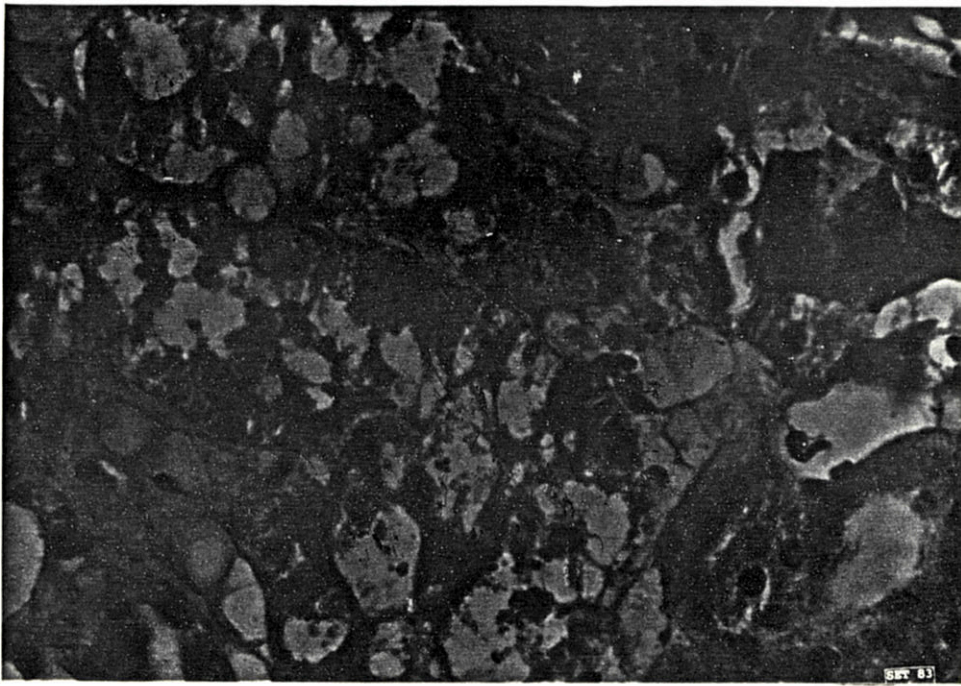


Figura II-7 - Caso 1 - Grupo Noradrenalina. Necrose tubular com picnose nuclear, degeneração epitelial, cilindros hialinos com restos celulares. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 400x.

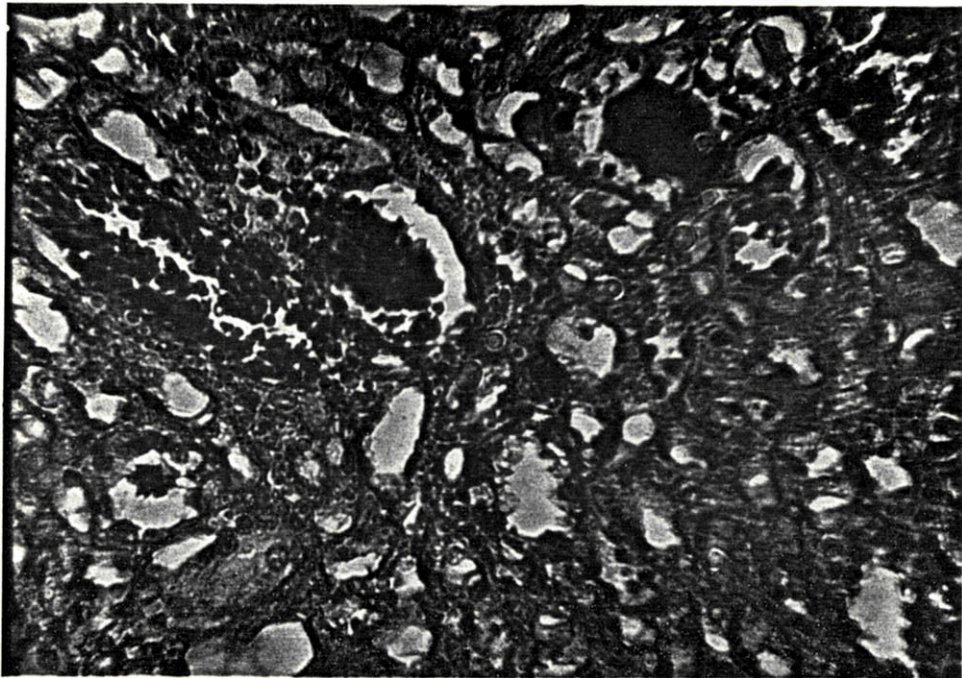


Figura II-8 - Caso 22 - Grupo Noradrenalina. Hemácias livres intratubulares, cilindro hialino, edema intersticial e dilatação tubular. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 250x.

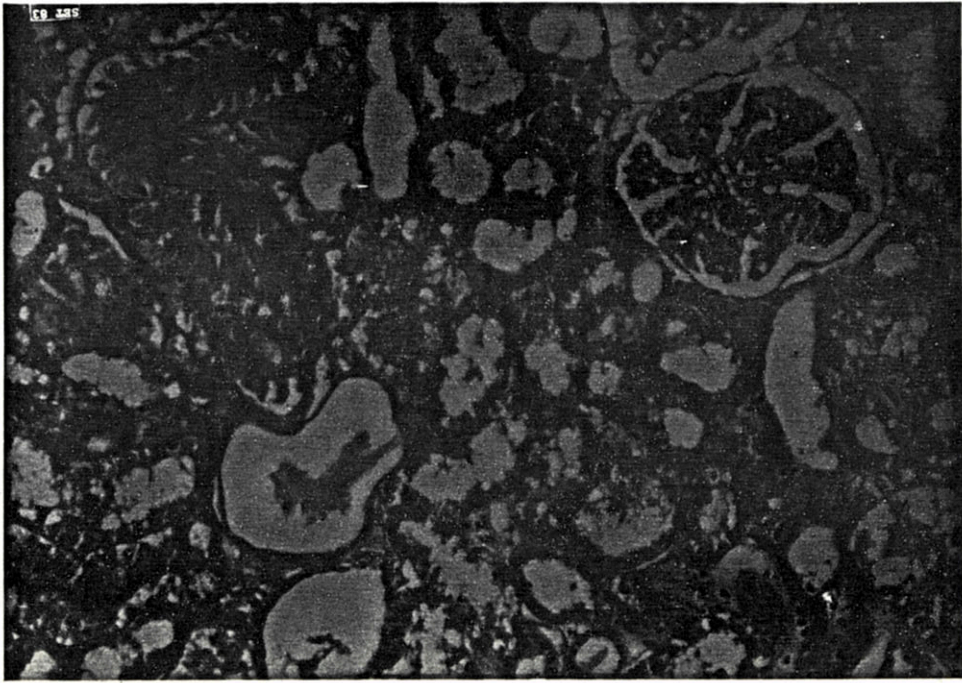


Figura II-9 - Caso 1 - Grupo Noradrenalina. Necrose e dilatação tubulares com esvaziamento celular. Glomêrulo lobulado e cilindro celular. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 250x.

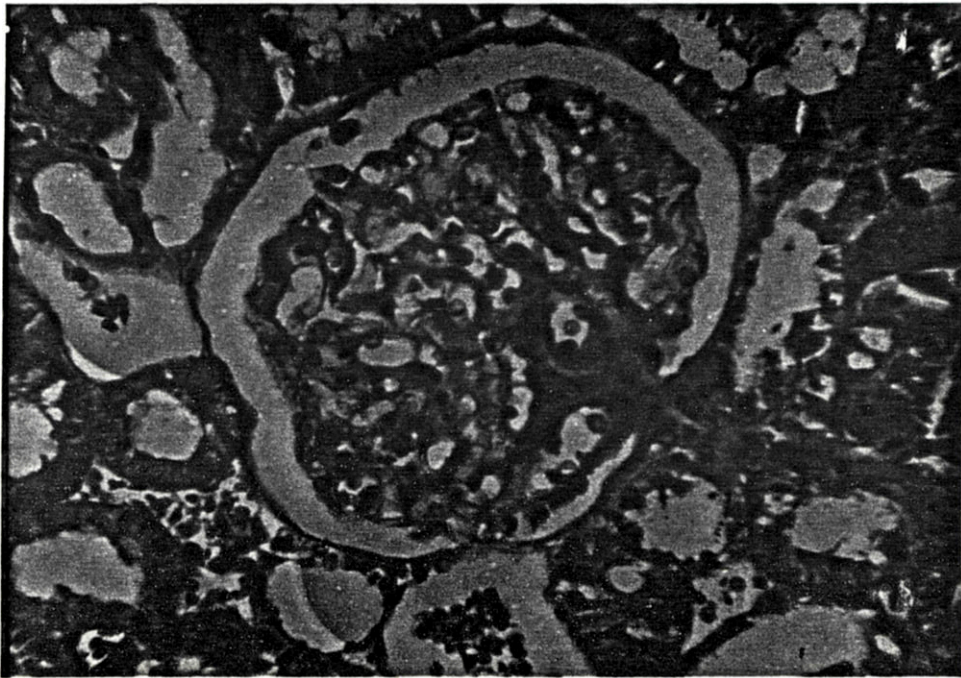
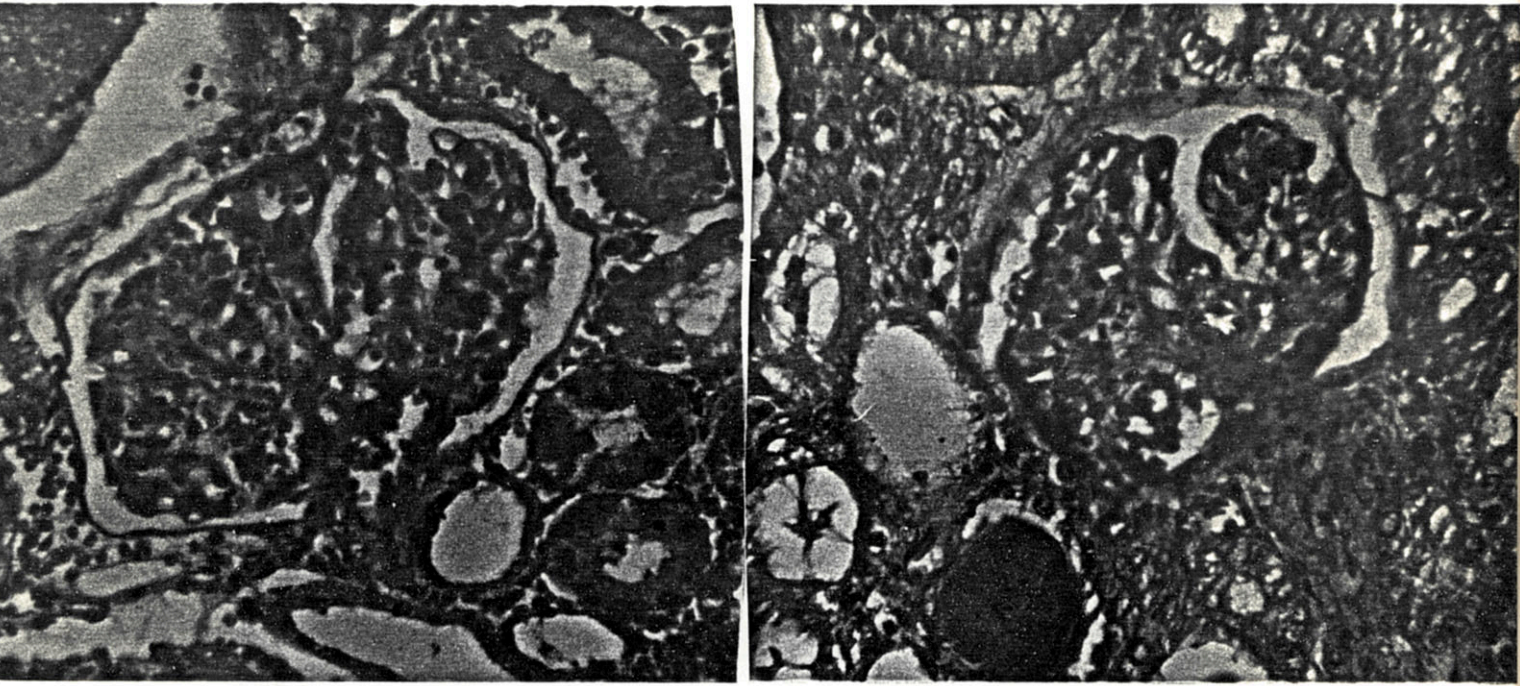


Figura II-10 - Caso 24 - Grupo Adrenalina. Glomêrulo normal. Rim direito (1ª etapa). HE, 250x.



Figuras II-11-12 - Caso 24 - Grupo Adrenalina. Aumento da celularidade mesangial, congestão glomerular e hemorragia intersticial à esquerda. Retração do tufo, edema intersticial, necrose tubular e um cilindro hialino à direita. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 250x.

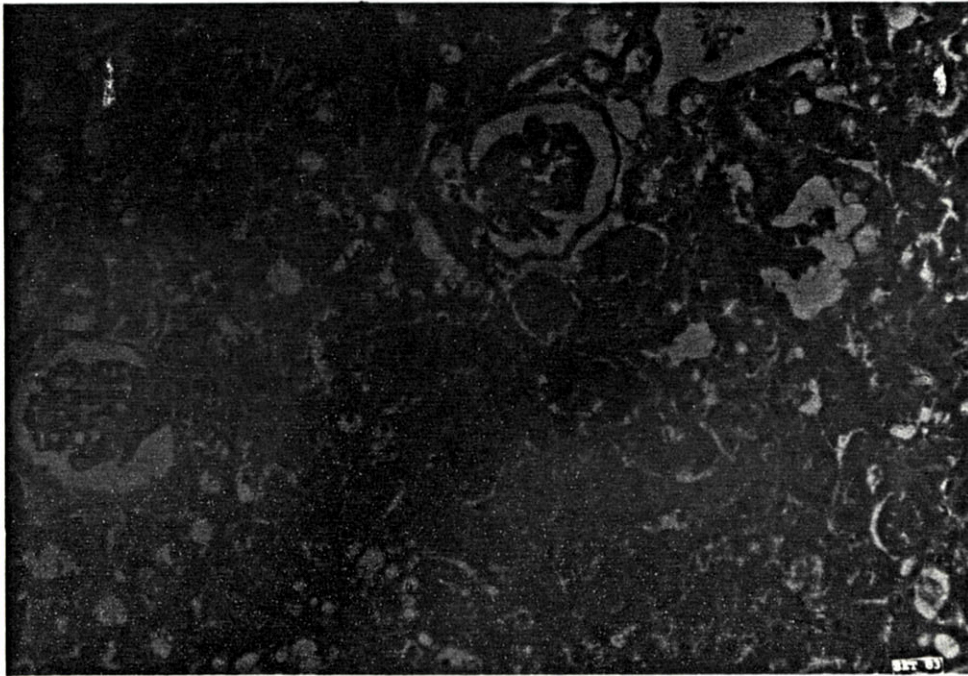


Figura II-13 - Caso 24 - Grupo Adrenalina. Observe-se a retração do tufo capilar glomerular e a presença de cilindros hemáticos. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 120x.

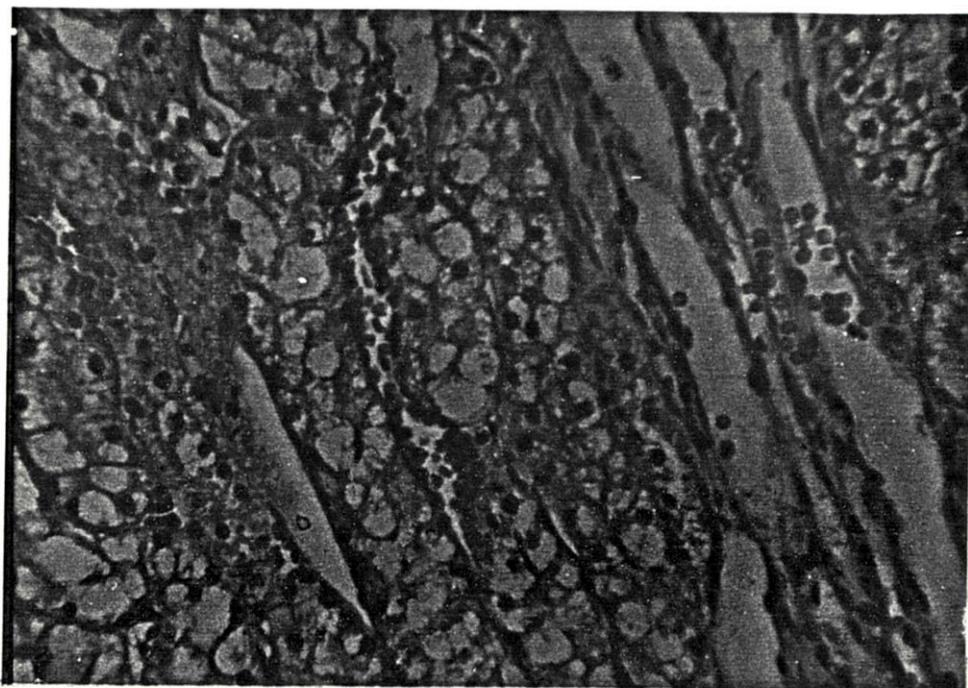


Figura II-14 - Caso 10 - Grupo Adrenalina. Lesões epiteliais degenerativas hidrônicas. Rim direito (1ª etapa). HE, 250x.

Obs.: Discussão do significado das mesmas no texto.



Figura II-15 - Caso 10 - Grupo Adrenalina. Necrose tubular focal, edema intersticial. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 400x.

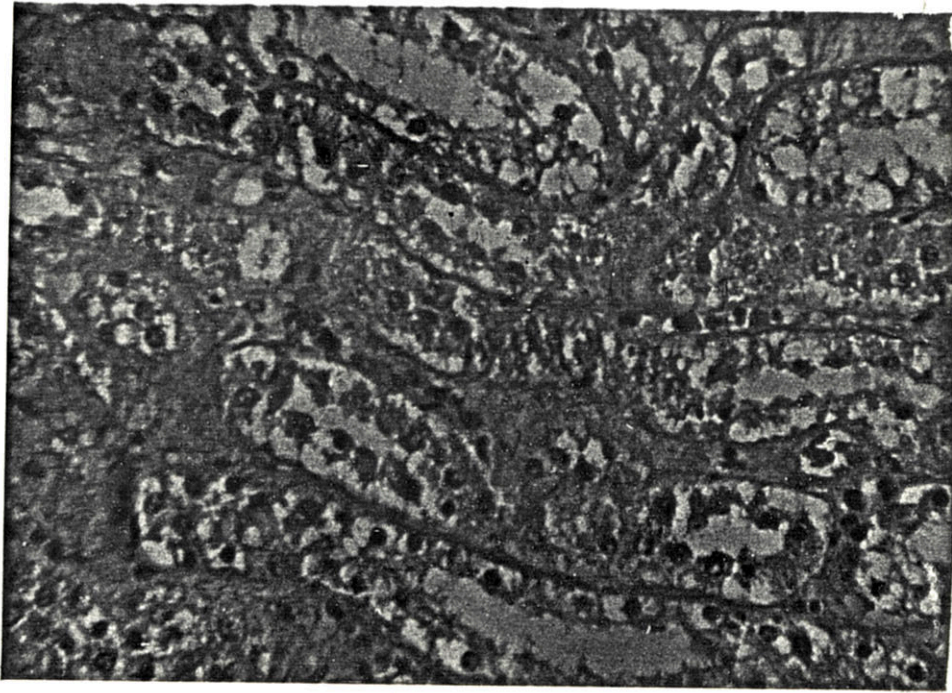


Figura II-16 - Caso 10 - Grupo Adrenalina. Necrose tubular difusa e tubulorrexis. Rim esquerdo (2ª etapa). HE, 250x.

