

SUMARA ZUANAZI PINTO RIGATTO

Este exemplar corresponde à versão final da tese de MESTRADO apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo(a) aluno(a) SUMARA ZUANAZI PINTO RIGATTO.

Campinas, 31/07/1992.

Prof(a) Dr(a) *Gentil Alves Filho*
Orientador(a)
Gentil Alves Filho

EFEITO DA COMPOSIÇÃO LIPÍDICA DA DIETA SOBRE A FUNÇÃO RENAL EM RATOS SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA 5/6

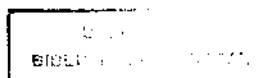
Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: PROF. DR. GENTIL ALVES FILHO.

CAMPINAS, 1992

R448e

17256/BC



Orientados: PROF. DR. GENTIL ALVES FILHO

Este trabalho é dedicado

aos meus pais,

aos meus irmãos,

ao tio Mauro e à tia Cida

e para Celso, meu marido

e Giuliana, minha filha

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Gentil Alves Filho, pela participação, entusiasmo e amizade durante a realização deste trabalho e pelo apoio e incentivo constantes em minha formação na área de Nefrologia Pediátrica.

- Aos colegas docentes da Enfermaria de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP e, em especial à Prof. Dra. Vera Maria Santoro Belangero, principal responsável por minha formação em Nefrologia Pediátrica e que, com amizade e confiança tem me apoiado no exercício da carreira docente.

- Ao Prof. Dr. José Francisco de Figueiredo e, especialmente ao Prof. Dr. José A. R. Gontijo e Dr. Waldir E. Garcia, que me permitiram compartilhar do laboratório e muito ensinaram e colaboraram na realização dos experimentos em gaiolas metabólicas e nas dosagens laboratoriais.

- Aos funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, especialmente ao Sr. Gomes Sarmiento Alvin pelo carinho e amizade com que nos auxiliou na preparação das dietas utilizadas e em todas as etapas experimentais deste trabalho.

- Aos funcionários do Departamento de Anatomia Patológica pelo processamento das lâminas e à Dra. Patricia Sabino de Matos pela realização da avaliação histológica.

- Ao Prof. Dr. Giuseppe Sperotto pela orientação na análise estatística e na elaboração da parte gráfica deste trabalho.
- A todos aqueles que contribuíram para a sua realização e não foram citados nominalmente.

INDEX

1. Introdução.....	1
2. Material e Métodos.....	24
A. Material.....	25
1. Animais.....	25
2. Grupos Experimentais.....	26
3. Delineamento do Estudo.....	26
4. Dieta Experimental.....	26
B. Métodos.....	27
1. Peso Corpóreo.....	27
2. Procedimento Cirúrgico.....	27
3. Experimentos em Gaiolas Metabólicas.....	28
4. Estudo histológico renal.....	31
5. Métodos das Avaliações Laboratoriais.....	32
6. Fórmulas.....	33
7. Análise Estatística.....	34
3. Resultados.....	35
- Sobrevida e Peso Corporal.....	36
- Avaliação Morfológica Renal.....	38
- Análise Funcional.....	40
4. Discussão.....	57
5. Conclusões.....	76
6. Resumo.....	78
7. Referências Bibliográficas.....	81
8. Apêndice.....	104

INTRODUÇÃO

A perda lenta, progressiva e irreversível da função renal é a via comum de várias doenças renais que se cronificam, principalmente daquelas em que os glomérulos são as estruturas primariamente acometidas. Independentemente do mecanismo fisiopatogênico que origina a lesão, acredita-se que mecanismos de agressão de origem não imunológica possam ser responsáveis pela progressão de algumas doenças renais até a esclerose total do parênquima renal com o desenvolvimento de insuficiência renal crônica (IRC) terminal.

O fundamento fisiopatogênico de tais mecanismos tem origem e respaldo em base a estudos de vários modelos experimentais de IRC, principalmente naqueles que utilizam a redução de massa renal por ablação tecidual como iniciador do processo lesivo.

MODELO: ABLAÇÃO RENAL SUBTOTAL

Dentre os diversos modelos experimentais de insuficiência renal crônica (IRC), a ablação de setenta por cento da massa renal tem sido bastante aceita na literatura (BANK & AYNEDJIAN, 1973; KAUFMAN, SIEGEL & HAYSLETT, 1975 b; RENNKE, 1986). Tal modelo de IRC, de origem não imunológica, assemelha-se estrutural e funcionalmente às condições clínicas associadas com uma destruição parcial do parênquima renal, acompanhada por proteinúria, piora progressiva da função renal, hipertensão arterial e glomerulosclerose (OLSON et al, 1982).

- Alterações Glomerulares

SHIMAMURA & MORRISON (1975) descreveram em ratos albinos Wistar adultos jovens o desenvolvimento de alterações patológicas nos glomérulos remanescentes seguindo a nefrectomia 5/6. Hipertrofia glomerular foi observada precocemente e pareceu atingir o máximo na 10ª semana. Doze semanas após, apareceram alterações de ultraestrutura, incluindo vacuolização e fusão de podócitos de células epiteliais. Após 24 semanas houve notável expansão do mesângio, com áreas focais de denudação do endotélio e de células epiteliais do capilar glomerular. A expansão mesangial progressiva e o colapso do lumen capilar, eventualmente resultaram no aparecimento de esclerose glomerular segmentar focal em glomérulos remanescentes, inicialmente normais. Com o tempo, aumentou a prevalência de lesões escleróticas e esclerose global foi observada.

O crescimento corporal mantém relações extremamente constantes com os vários tecidos e órgãos, as quais devem ser geneticamente determinadas (WESSON, 1989). Desta forma, em ratos Wistar, entre 90 e 290g a relação peso renal/peso corporal tem se mostrado uniforme (WESSON, 1989).

Após ablação de tecido renal ocorre crescimento renal compensatório e, embora, "hipertrofia" não seja o termo mais adequado para caracterizar este fenômeno, sob esta designação há um vasto corpo de informações definindo a sequência de aparecimento das alterações estruturais e funcionais que se seguem à redução no número de nefros, principalmente após unifrectomia (MALT, 1969; HARRIS, MEYER & BRENNER, 1986; FINE, 1986; WESSON, 1989).

Há concordância, de que novos nefros não são formados nos animais adultos (MALT, 1969; LARSSON, APERIA & WILTON, 1980; KAUFMAN, 1975 b; HARRIS et al, 1986; FINE, 1986; WESSON, 1989). Para o aumento do tamanho renal após ablação contribuem aumento das estruturas glomerulares e tubulares: aumento no volume do tufo glomerular, refletindo dilatação capilar mediado por fatores hemodinâmicos e proliferação e hipertrofia dos constituintes celulares dos glomérulos (MALT, 1969; FINE, 1986; HARRIS et al, 1986; WESSON, 1989).

Dentre as hipóteses sugeridas para explicar o fenômeno da hipertrofia renal compensatória, algumas se destacam: a primeira, denominada teoria do trabalho, é baseada no fato de que o aumento compensatório no ritmo de filtração glomerular por nefro (SNGFR) estimularia secundariamente o crescimento glomerular (HARRIS et al, 1986; FINE, 1986; WESSON, 1989). No entanto, MISKELL & SIMPSON (1990), ao estudar ratos submetidos à ablação renal relataram que a síntese de DNA precedeu o aumento do SNGFR, contrariando claramente esta teoria. De acordo com a segunda hipótese, o crescimento renal compensatório é atribuído a uma ou mais substâncias humorais órgão-específicas que controlariam o aumento da massa renal, denominadas fatores renotrópicos ou renotropinas (WESSON, 1989). Esta idéia proposta desde 1950 por Braun Menendes (appud FINE, 1986), não foi ainda confirmada, apesar de intensa investigação sobre o assunto e os resultados dos ensaios "in vitro" tem sido conflitantes (FINE, 1986; WESSON, 1989).

FINE (1986) tem proposto que a hipertrofia renal não esteja sob o controle de um fator de crescimento renal específico, mas que a sequência de eventos é iniciada por um aumento no SNGFR (possivelmente, mediada por hormônios locais e sistêmicos) que aumenta a sensibilidade das células tubulares a fatores de crescimento circulantes, tais como hormônio de crescimento, corticoesteróides, insulina, angiotensina II, prostaglandinas, hormônio paratireóideo, fator de crescimento epidérmico e fator beta transformador de crescimento, entre outros (HARRIS et al, 1986; FINE, 1986).

WESSON (1989), por outro lado, em revisão às diversas teorias sobre a biologia da hipertrofia renal compensatória, apoia a idéia da existência de um sistema de estimuladores e inibidores teciduais específicos e conclue que somente o isolamento purificado de um fator (ou fatores) e a identificação de receptores de crescimento celular com seus mecanismos de ativação poderão esclarecer este fenômeno.

Independentemente do mecanismo de base, são conhecidos vários fatores que podem modificar a resposta hipertrófica do rim. Assim a idade em que ocorre a ablação (COUSER & STILMANT, 1975; KAUFMAN et al, 1975 a ; LARSSON et al, 1980; FINE, 1986), a dieta utilizada após ablação (BRENNER, MEYER & HOSTETTER, 1982; RENNKE, 1986; FINE, 1986; WALDHERR & GRETZ, 1988) e o papel dos hormônios (FINE, 1986; EL NAHAS et al, 1991) têm reconhecidamente alterado a resposta hipertrófica renal.

Embora frequentemente seja assumido que a nefrectomia

extensa siga o mesmo padrão de evolução que a uninefrectomia, diferenças entre os dois modelos têm sido demonstradas (FINE, 1986; WESSON, 1989). Animais muito jovens (KAUFMAN et al, 1975 a; WEBER, LINANDI & BRICKER, 1975; LARSSON et al, 1980) e animais adultos submetidos à uma ablação renal extensa apresentam aumento no nefro remanescente mais pronunciado do que a observada em animais adultos uninefrectomizados, demonstrando que a resposta compensatória é proporcional à quantidade de massa renal retirada. Nestas circunstâncias, hiperplasia celular teve um papel proporcionalmente maior no processo compensatório (FINE, 1986; WESSON, 1989). MISKELL & SIMPSON (1990), estudaram as alterações funcionais e de síntese de DNA 24, 48 e 72 horas após uninefrectomia ou nefrectomia 5/6 em ratos e reforçaram a idéia que a hiperplasia no crescimento renal compensatório está relacionada com a quantidade de tecido removido, e ainda que a nefrectomia 5/6 difere da uninefrectomia pela maior intensidade e maior precocidade na resposta celular à injúria, detectado por aumento na síntese proteica.

Ao lado das alterações estruturais glomerulares, ocorrem também alterações funcionais, como aumento no ritmo de filtração glomerular (RFG) e no fluxo plasmático no rim remanescente (RENNKE, 1986).

A contribuição das alterações estruturais para o aumento no RFG permanece incerta (HARRIS et al, 1986; RENNKE, 1986). Apesar do aumento no volume glomerular, parece não haver aumento do coeficiente de permeabilidade hidráulica (SCHULTZE, WEISSER & BRICKER, 1972; WEBER et al, 1975). Estudos utilizando micropunção no rato têm demonstrado aumento no SNGFR (HARRIS et al, 1986) e

na pressão de perfusão dos glomérulos remanescentes, resultante de redução na resistência da arteriola aferente e eferente, evocado pela diminuição no número de nefros. Como a redução na resistência da arteriola aferente é maior do que a da arteriola eferente, a pressão hidrostática do capilar glomerular aumenta, aumentando também, o gradiente de pressão hidráulica transmembrana (HARRIS et al, 1986). No rato, onde o SNGFR exhibe uma marcada dependência do fluxo plasmático, a maior parte do aumento no SNGFR é devido ao aumento do fluxo plasmático, enquanto uma pequena parte é devido ao aumento do gradiente de pressão hidráulica transmembrana (HARRIS et al, 1986; RENNKE, 1986). Em outras espécies, entretanto, como em cães e em seres humanos, o SNGFR deve ser menos sensível ao fluxo plasmático renal (HARRIS et al, 1986).

Por outro lado, enquanto estas adaptações hemodinâmicas tentam restaurar a capacidade de excreção renal, uma linha de evidências sugere que tais modificações nos padrões hemodinâmicos glomerulares, se sustentadas, causam injúria renal progressiva aos glomérulos remanescentes (BRENNER et al, 1982; RENNKE, 1986).

Desta forma, um mecanismo citado para a esclerose glomerular é o de que os capilares glomerulares submetidos à pressão e fluxo elevados sofreriam dano endotelial (RENNKE, 1986), com exposição de constituintes da membrana basal a proteínas plasmáticas circulantes, iniciando-se uma coagulação intracapilar, que evoluiria para esclerose glomerular. Outro mecanismo possível seria aquele em que a pressão e o fluxo capilar aumentados promoveriam um grande movimento de macromoléculas através da parede do

capilar glomerular e do mesângio, induzindo aumento de matriz, proliferação mesangial e, eventualmente, esclerose glomerular (OLSON et al, 1982; GROND et al, 1986; RENNKE, 1986).

Assim, medidas que diminuam a hiperfiltração glomerular, como dieta restrita em proteína (BRENNER et al, 1982) ou que diminuam a pressão hidrostática do capilar glomerular e a pressão arterial sistêmica, como obtidos pelo uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ANDERSON et al, 1985; BEUKERS et al, 1987; BRUNNER et al, 1989; IKOMA et al, 1991), têm proporcionado bons resultados, minimizando a queda do RFG e a lesão histológica após ablação renal.

Apesar da especificidade dos estudos, a natureza do estímulo responsável pela hiperperfusão, hipertensão e, então, hiperfiltração no glomérulo remanescente é, até o presente, desconhecida. Há evidências de que as prostaglandinas possam contribuir para a vasodilatação mantida das arteríolas que suprem os glomérulos remanescentes. Entre outras evidências, o tratamento de coelhos submetidos a 75% de redução na massa renal com inibidores de síntese de prostaglandinas (indometacina), por vários dias, reduziu o fluxo plasmático renal e o RFG no rim remanescente (KIRSCHENBAUM & SERROS, 1981).

Além da hiperfiltração, outros fatores, incluindo coagulação intraglomerular (PURKERSON, HOFFSTEIN & KLAHR, 1976; OLSON, 1984; PURKERSON et al, 1985; KLAHR, HEIFETS & PURKERSON, 1986), produção renal alterada de eicosanóides, anormalidades

sistêmicas no metabolismo lipídico (KLAHR & HARRIS, 1989; BARCELLI, 1991) e alterações no cálcio citosólico (HARRIS et al, 1987) podem também contribuir para a esclerose glomerular. PURKERSON et al (1985), por exemplo, demonstraram, em ratos com ablação de cerca de 70% da massa renal, maior preservação da função renal nos animais em que foi administrado um inibidor seletivo da síntese de tromboxane em relação aos animais controles, apesar de haver a manutenção de hiperfluxo e hiperfiltração. Os autores concluíram que hiperfluxo e hiperfiltração não devam ser os principais determinantes da lesão renal neste modelo e sugeriram como mecanismo possível, agregação plaquetária e hipertensão arterial, mediada pelo sistema prostaglandina-tromboxane (PG-Tx).

- Alterações Tubulares

A ablação de tecido renal leva também a evidentes alterações na estrutura tubular renal: aumentos no comprimento e diâmetro de vários segmentos do nefro têm sido demonstrados (HAYSLETT, KASHGARIAN & EPSTEIN, 1968) e a magnitude deste aumento varia de acordo com as diferentes partes do nefro (HAYSLETT et al, 1968). O túbulo proximal cresce desproporcionalmente mais que o restante do nefro no rato e no coelho (FINE, 1986) e proporcionalmente à quantidade de massa renal destruída. Embora alterações estruturais no nefro distal sejam menos importantes, alterações funcionais principalmente no manuseio de sódio a nível de túbulo coletor têm sido descritas (BUERKERT et al, 1979). Poucos estudos têm examinado alterações na estrutura e função da alça de Henle, mas crescimento deste segmento após nefrectomia 5/6 já foi citado (FINE, 1986).

Ao lado destas alterações, o conteúdo renal da maioria das enzimas aumenta paralelamente com o conteúdo proteico total do rim hipertrofiado (MALT, 1969; HARRIS et al, 1986; FINE, 1986). A Na/K-ATPase, por exemplo, após redução da massa renal, tem sua atividade extremamente elevada na medula externa e deve refletir aumento na atividade de transporte da alça ascendente espessa de Henle (MALT, 1969; HARRIS et al, 1982; FINE, 1986), além de estar correlacionada, também, com elevado aporte distal de sódio e secreção de potássio no nefro distal (SHON, SILVA & HAYSLETT, 1974).

Uma variedade de outras alterações bioquímicas têm sido demonstradas durante o curso da hipertrofia renal compensatória, tais como elevada atividade da glutaminase, bem como aumento do GMP cíclico (MALT, 1969; FINE, 1986; WESSON, 1989).

Para a manutenção do balanço hidroeletrolítico, quando o número de nefros é reduzido, há aumentos importantes na excreção de água e solutos por nefro. Esta idéia já havia sido sugerida por BRICKER et al (1960), que demonstraram que o rim é capaz de ajustar a excreção fracionada de água e eletrólitos inversamente às reduções no ritmo de filtração glomerular de forma a manter a homeostase até que insuficiência renal grave ocorra.

Particularmente, a excreção de sódio e potássio aumentam com a perda de tecido renal (HAYSLETT et al, 1968; BANK & AY-NEDJIAN, 1973; SHIRLEY & WALTER, 1991), embora os segmentos do nefro envolvido nestas adaptações funcionais não estejam ainda completamente esclarecidos. Métodos diretos de avaliação tubular, tais como micropunção e microperfusão têm sido comumente utiliza-

dos para avaliação das alterações tubulares e têm permitido um grande avanço na compreensão da fisiologia renal. Entretanto, permite acesso somente aos nefros superficiais e não aos nefros profundos, inacessíveis à técnica. Além disto, necessitam que os animais sejam anestesiados e realizada laparotomia, procedimentos que por si só podem influenciar o manuseio hidroeletrólítico do túbulo proximal. KAUFMAN et al (1975 b), por exemplo, relataram ritmo de filtração glomerular obtido por micropunção significativamente menor em relação ao obtido pelo clearance de inulina e a diferença foi ainda mais marcante nos ratos com nefrectomia 5/6, a despeito do manuseio cuidadoso do rim remanescente e da reposição de fluido por perdas cirúrgicas.

Para uma avaliação fiel da reabsorção tubular proximal e distal de sódio e água é necessário um método sensível que mensure o fluxo de água e sódio liberado dos túbulos proximais para a alça de Henle. O método da diurese aquosa ou a utilização de marcadores proximais tais como ácido úrico, fosfato e outros não tem sido bem aceitos (THOMSEN, 1984; KOOMANS; BOER & MEES, 1989).

Nesta linha de raciocínio, o clearance de lítio surge como método indireto e não invasivo, tendo sido apresentado há mais de 20 anos como de uso potencial para prover conhecimento sobre a reabsorção de fluidos, no túbulo proximal (THOMSEN, 1984; MEES, 1990).

- Clearance de lítio

O lítio é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, não é ligado às proteínas plasmáticas e é completamente

filtrado pelos glomérulos (GODINICH & BATLE, 1990). A maior parte do lítio filtrado é reabsorvido no túbulo contornado proximal, havendo uma parte adicional que se acredita seja reabsorvida na pars recta (KOOMANS et al, 1989).

Para o clearance de lítio (Cl_{Li}) ser uma medida da liberação de fluido por minuto da pars recta do túbulo proximal para a alça de Henle (V_{prox}), dois critérios devem ser preenchidos (THOMSEN, 1984; THOMSEN, 1990). O primeiro é de que o lítio não deva ser reabsorvido, nem secretado no nefro distal e o segundo é que o lítio deva ser reabsorvido no túbulo proximal, incluindo pars recta, na mesma extensão que o sódio e a água. Assim, a quantidade de lítio que deixa o túbulo proximal deve ser igual à quantidade obtida na urina. Portanto,

$$Cl_{Li} = \frac{U_{Li} \cdot V}{P_{Li}} = \frac{TF_{Li} \cdot V_{prox}}{P_{Li}}$$

onde, U_{Li} = Concentração urinária de lítio; TF_{Li} = Concentração de lítio no fluido tubular; V = Volume urinário/minuto; V_{prox} = Quantidade de fluido liberado do túbulo proximal para a alça de Henle; P_{Li} = Concentração plasmática de lítio
E se $TF_{Li} = P_{Li}$, então $Cl_{Li} = V_{prox} = C_{Na \text{ prox}}$

Dentre os problemas apresentados por este método há o fato do lítio apresentar toxicidade celular, em particular sobre as células renais (GODINICH & BATLE, 1990), além de um possível manuseio de lítio na alça de Henle e no ducto coletor que pode-

riam compromete-lo como um marcador proximal puro (KDOMANS et al, 1989; GREGER, 1990). Contudo, acredita-se que o lítio deve comportar-se de forma semelhante ao sódio e potássio, em algumas circunstâncias, devido à sua semelhança fisicoquímica com estes íons (HOLSITEIN - RATHLOU, 1990).

Estudos utilizando micropunção (THOMSEN, 1984; LEYSSAC, 1990), diurese aquosa (THOMSEN, 1990) e diuréticos com locais de ação conhecidos no nefro (THOMSEN, 1984; KIRCHNER, 1990) têm reforçado a utilização do CLi como marcador da reabsorção proximal de sódio. Desta forma, a utilização de diuréticos que inibem a reabsorção tubular proximal (acetazolamida, etc) aumentam o CLi em relação ao ritmo de filtração glomerular ao passo que diuréticos com efeito predominantemente distal (tiazidas, furosemide) não alteram o CLi (THOMSEN, 1984; KIRCHNER, 1990), diferentemente da dieta hipossódica e de inibidores de PGs que podem promover reabsorção de lítio no nefro distal (KDOMANS et al, 1989; BOER, KDOMANS & MESS, 1990). Entretanto, com interpretação crítica, o clearance de lítio pode ser empregado como um método útil para a compreensão do manuseio tubular de íons.

No modelo de nefrectomia subtotal este método foi empregado por TSUCHIYA et al (1989), em cães, num estudo sobre o peptídeo natriurético atrial na insuficiência renal crônica.

Por outro lado, os mecanismos responsáveis pelas alterações compensatórias tubulares que se seguem à perda de massa renal não estão ainda bem definidos. Do ponto de vista hidroeletrolítico, aumento na reabsorção fracionada de bicarbonato, na excreção de amônia, fosfatos, uratos têm sido relatados (KAUFMAN et al, 1975 b; MACLEAN & HAYSLETT, 1980; HARRIS et al, 1986), além

de franca natriurese. Para explicar a natriurese, já foram citadas além de alterações em fatores físicos intra-renais; atividade reduzida de mineralocorticóides, substância digitalis-símile, hipertensão arterial sistêmica, (HAYSLETT, KASHGARIAN & EPSTEIN, 1969; HAYSLETT, 1979; HARRIS et al, 1986). Recentemente, o fator natriurético atrial tem sido estudado como possível mediador na natriurese da insuficiência renal crônica, porém os resultados têm sido contraditórios (SMITH et al, 1986; ORTOLA, BALLERMAN & BRENNER, 1988; BRANDT, FINK & CHIMOSKEY, 1989). Também, KAUFMAN et al (1975 b), estudando ratos Sprague Dawley com 50% e 75% de ablação renal sugeriram que a redistribuição no fluxo sanguíneo intra-renal (que se mostrou desproporcionalmente maior para o cortex interno) deva ser um fator importante em estabelecer as profundas modificações na reabsorção tubular de água e eletrólitos que ocorrem em resposta à perda de massa renal.

Sabendo-se que o sistema PG-Tx atua na excreção de água e eletrólitos diretamente, além de modificar a distribuição sanguínea cortico-medular (BALLERMAN, LEVENSON & BRENNER, 1986), pode-se sugerir que este sistema também participe nas alterações da excreção de eletrólitos e água que ocorrem no modelo de nefrectomia 5/6. Neste, como em outros modelos, este sistema tem se mostrado um importante mediador na progressão para a insuficiência renal crônica terminal.

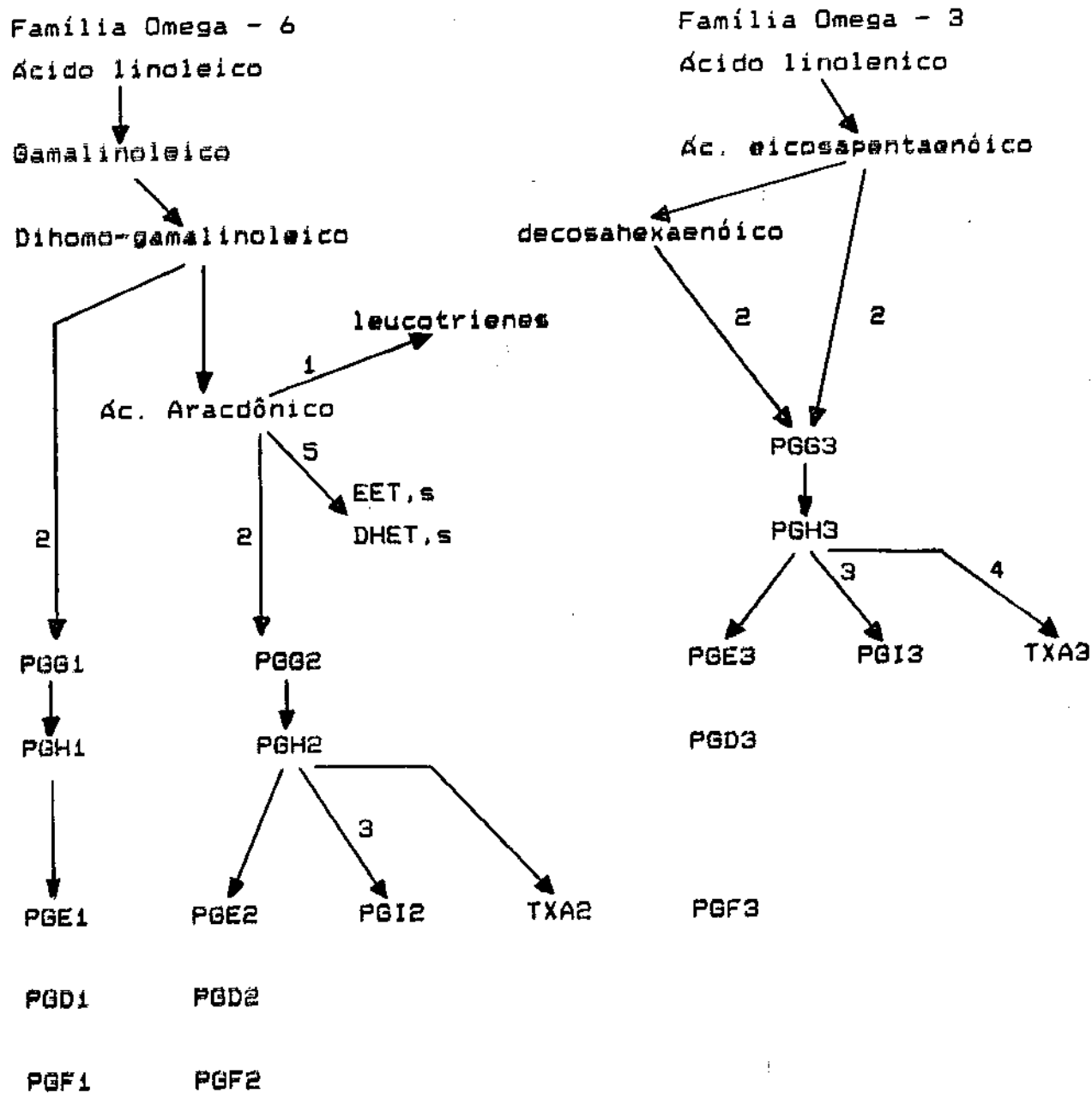
Sistema Prostaglandina - Tromboxano

As prostaglandinas são derivadas de ácidos graxos polinsaturados com 20 átomos de carbono (LEVENSON, SIMMONS & BRENNER, 1982). Sua síntese (veja cascata de síntese das PG-Tx) inicia-se pela conversão do ácido graxo essencial da dieta (ácido linoleico) em ácido araquidônico, que é estocado, esterificado ao fosfolípide da membrana celular para, sob estímulos apropriados, ser liberado por ação da fosfolipase A₂ e, possivelmente, de outras lipases específicas. O ácido araquidônico livre é precursor de três famílias de compostos: uma, produtos da ativação de ciclooxigenase, as PGs E₂, I₂ e D₂, potentes vasodilatadores e o TxA₂ (tromboxano A₂), potente vasoconstrictor e agregante plaquetário (BARCELLI & POLLAK, 1986; BALLERMAN et al, 1986; SCHLONDRFF, 1986); a outra, os leucotrienes, potentes moduladores da atividade inflamatória, são produtos da ativação da lipoxygenase e a terceira, envolvendo ativação das citocromo P450 monooxigenases (via epoxigenase) origina diferentes ácidos epoxyeicosatrienoicos (EET's) e dihydroxyeicosatrienoicos (DHET's) (BONVENTRE & NEMENOFF, 1991).

A síntese de um ou outro eicosanóide varia nas diversas partes do organismo, uma vez que cada tecido pode possuir diferentes enzimas e, portanto, produzir diferentes quantidades e tipos de PGs (ANGGARD & OLIW, 1981).

O interesse pelas prostaglandinas renais começou com a descrição de um fator lipídico vasoativo presente na medula renal de coelhos (LEE et al, 1967) e desde então, o rim tem sido considerado o maior sítio de metabolismo das PGs no organismo (SUN et al, 1981).

CASCATA DE SÍNTESE DAS PG-Tx (Simplificado)



1 = Lipooxygenase
 2 = Cyclooxygenase

3 = Prostaciclina sintetase
 4 = Tromboxano sintetase
 5 = Citocromo P450 monooxigenases

Entretanto, pouco é conhecido no rim sobre a geração de produtos do ácido arquidônico via não cyclooxygenase (BONVENTRE & NEMENOFF, 1991), sendo só recentemente citada a presença de prováveis produtos de ativação da lipooxygenase e da epoxygenase no córtex e medula renal, em ratos e coelhos (ARDAILLOU, BAUD & SRAER, 1986; SCHLONDORFF, 1986; BONVENTRE & NEMENOFF, 1991).

As PGs são consideradas autacóides por apresentarem sua ação predominantemente no local de sua produção. Degradadas rapidamente, por processos enzimáticos e não enzimáticos, desencadeiam metabólicos com atividade biológica mínima (LEVENSON et al, 1982). Uma parte é excretada inalterada na urina ou ganha acesso à circulação, sendo rapidamente inativada a nível pulmonar.

Os componentes do sistema PG-Tx apresentam inúmeras ações biológicas que podem afetar a função renal: efeitos sobre a hemodinâmica renal propriamente dita, pressão arterial sistêmica, agregabilidade plaquetária e sobre a resposta inflamatória (BALLERMAN et al, 1986; BARCELLI & POLLAK, 1986; SCHLONDORFF, 1986; SCHLONDORFF & ARDAILLOU, 1986; BONVENTRE & NEMENOFF, 1991).

Drogas com atividade anti-inflamatória reconhecida como os glicocorticóides, que inibem a atividade da fosfolipase A₂, e as drogas anti-inflamatórias não hormonais, inibidores da atividade da cyclooxygenase, exemplificam o papel deste sistema sobre a atividade imunológica do organismo.

Os efeitos renais do sistema PG-Tx envolvem predominantemente o RFG (SCHENERMANN & BRIGGS, 1981), o fluxo plasmático renal (HIFSCHITZ, 1981), secreção de renina (HENRICH, 1981) e excreção de água e eletrólitos (KOKKO, 1981; LEVENSON et al, 1982; BALLERMAN et al, 1986; BONVENTRE & NEMENOFF, 1991).

As evidências de que o sistema PG-Tx participa de mecanismos hemodinâmicos adaptativos na doença renal derivam-se da observação de diminuição da função renal com o emprego de inibidores da síntese de PGs. A administração de drogas anti-inflamatórias não hormonais, inibidores da atividade da cyclooxygenase, tais como aspirina, indometacina, ibuprofen e naproxen, podem levar a declínios substanciais do clearance de creatinina em humanos (CIABATTONI et al, 1984) e em modelos experimentais (KIRSCHENBAUM & SERROS, 1981), principalmente quando já apresentam algum déficit de função renal, agudo ou crônico (DUNN & ZAMBRASKI, 1980; BALLERMAN et al, 1982; BARCELLI & POLLAK, 1986; STORK et al, 1986; PATRONO & DUNN, 1987).

De maneira oposta, reforçando a relação PG-função renal outros autores observaram melhora ou estabilização da função renal com a infusão de doses farmacológicas de PGs. Entre os modelos experimentais, WERB et al (appud BARCELLI & POLLACK, 1986) em 1978, relataram proteção do dano renal com a infusão de PGE₂ em ratos com necrose tubular aguda induzida pela injeção subcutânea de glicerol. Em seres humanos, foi observada por NIWA et al (1982), estabilização da função, com a infusão de PGE₁ em pacientes com insuficiência renal crônica.

Por outro lado, níveis elevados de TXA₂ foram encontrados em situações nas quais o ritmo de filtração glomerular estava reduzido (BARCELLI & POLLAK, 1986; BALLERMAN et al, 1982). Estes dados sugeriram um efeito adverso do TXA₂ sobre a função renal, hipótese reforçada pela observação de melhora da filtração glomerular com o emprego de inibidores da síntese de TXA₂ em modelo de

nefrite nefrotóxica induzida por anticorpo antimembrana basal glomerular em ratos (LIANDS & DUNN, 1982), e no modelo de ablação renal (PURKERSON et al, 1985). Efeitos adversos com a utilização de inibidores seletivos da tromboxane-sintetase, entretanto, têm sido relatados (COOK et al, 1986; SHINKAI & CAMERON, 1987).

Em relação à excreção de água e eletrólitos, infusões diretas de PGs na artéria renal têm demonstrado que as PGE_2 e PGI_2 são natriuréticas e diuréticas, embora não esteja esclarecido se estas alterações são resultado de seus efeitos hemodinâmicos ou de uma ação inibitória direta sobre o túbulo renal (KOKKO, 1981; RAYMOND & LIFSCHITZ, 1986).

A maioria dos investigadores têm concluído que as PGs aumentam a excreção de sódio e água por atuar num sítio distal ao nefro proximal (KOKKO, 1981; LEVENSON et al, 1982; RAYMOND & LIFSCHITZ, 1986).

Além disto, o sistema PG-Tx provavelmente interage com outros sistemas hormonais, tais como sistema renina-angiotensina-aldosterona (ABE et al, 1981), calicreina-cinina (ABE et al, 1981) e vasopressina (HANDLER, 1981) para o seu papel sobre a excreção tubular de ions.

Em resumo, parece haver sustentação para a hipótese de que as PGs sejam importantes na preservação do RFG, na insuficiência renal aguda ou crônica de diferentes etiologias (PATRONO & DUNN, 1987; HOSTETTER & NATH, 1989), além de exercer um papel na função excretora tubular (RAYMOND & LIFSCHITZ, 1986).

Baseado no conhecimento de que as PGs são produtos de metabolismo dos ácidos graxos essenciais, dietas com diferentes

composições lipídicas vêm sendo estudadas como indicadores indiretos de possíveis mecanismos de lesão, visando uma aplicação terapêutica e profilática em doenças renais.

Dieta Lipídica, prostaglandinas e Doença Renal

Dietas com pequena concentração em ácido linoleico depletam os estoques de ácido araquidônico tecidual e, portanto, diminuem a síntese de PGs e Tx (DUNHAN et al, 1978; ADAM & WOLFRAM, 1984).

HURD et al (1981), obtiveram, em ratos NZB/NZW F₁ com nefrite lúpica, melhora da sobrevida e da lesão renal nos animais alimentados com dieta deficiente de ácidos graxos essenciais, comparado com os animais controle. Esta melhora foi imputada à diminuição da síntese de TXA₂. DUBOIS et al, utilizando a mesma dieta no ano seguinte, relataram resultados conflitantes com os de HURD et al, utilizando um modelo de nefrite nefrotóxica do sorro, em ratos.

Dietas ricas em ácido linoleico, por outro lado, aumentam a síntese de PGs, principalmente as da série 2 (PGE₂, I₂ e D₂) (EPSTEIN, LIFSCHITZ & RAPPAPORT, 1982; ADAM & WOLFRAM, 1984) e - teoricamente, poderiam aumentar também a síntese de TXA₂. No entanto, NEEDLEMAN, SPECTOR & HOAK (1982), bem como BARCELLI et al (1986) não conseguiram confirmar esta idéia, ao quantificarem a síntese de TXA₂ plaquetária.

A partir de 1982, começaram a surgir estudos com a utilização de dietas com altas concentrações de ácido linoleico, que

demonstraram preservação da função renal (BARCELLI, WEISS & POLLAK, 1982; IZUMI et al, 1986; HEIFETS et al, 1987) e minimização das lesões histológicas tanto em modelo de insuficiência renal crônica por ablação renal (BARCELLI, WEISS & POLLAK, 1982; HEIFETS et al, 1987), como de glomerulonefrite aguda por imunecomplexo (KHER et al, 1985).

Nestes estudos, os autores têm imputado os resultados observados às modificações na síntese renal de PGs: em dietas com baixo teor de ácido linoleico, DUBOIS et al (1982) demonstraram menor quantidade de PGE_2 e PGF_{2x} a nível glomerular, enquanto que BARCELLI et al (1982), em sentido oposto, obtiveram em dietas com altas concentrações deste ácido graxo, maior quantidade de PGE_2 em córtex renal. Outros autores, por outro lado, não observaram diferenças significantes na excreção urinária de PGE_2 , 6 ceto- PGF_{1x} ou TXB_2 , entre estas dietas (IZUMI et al, 1986; HEIFETS et al, 1987). Contudo, a interpretação das dosagens das PGs ou seus metabólicos é problemática (SEYBERTH & SCWEER, 1988) e as quantificações na urina nem sempre devem expressar a real síntese de PGs intra-renal.

As PGs da série 3, derivadas do ácido eicosapentaenóico (EPA), também suscitaram interesse de vários pesquisadores. Sabe-se que as PGs E_3 e I_3 têm as mesmas propriedades que as PGs da série 2. O TXA_3 , porém, não apresenta o efeito vasoconstrictor e agregante plaquetário apresentado pelo TXA_2 . Além disto, o EPA, presente em óleo de peixe ou de animais que se alimentam de plâncton, por competir com os substratos da cyclooxygenase, inibe a síntese das PGs da série 2. Portanto, teoricamente, dietas

ricas em EPA, devem favorecer a formação de PGs da série 3 (FISCHER & WEBER, 1984), vasodilatadoras e anti-agregantes plaquetárias (SIMOPOULOS, 1991), além de diminuir a formação das PGs da série 2 e o TXA₂, vasoconstrictor e agregante plaquetário, sendo presumivelmente, mais benéficas para o rim (BARCELLI & POLLAK, 1986).

Desta forma, vários autores, utilizando modelos experimentais de insuficiência renal crônica, têm demonstrado estabilização da função renal e preservação da arquitetura renal nos animais alimentados com dietas ricas em EPA (PRICKETT, ROBINSON & STEINBERG, 1981; PRICKETT et al, 1983; BARCELLI et al, 1986; CLARK et al, 1990; LOGAN, MICHAEL & BENSON 1990; WHEELER et al, 1991). Resultados opostos com esta dieta, entretanto, foram obtidos por SCHARSCHMIDT et al (1987). Contudo, neste último estudo, tanto a não utilização de antioxidantes (em adição à vitamina E), como o início tardio da dieta (5 semanas após ablação renal) são fatores que podem ter influenciado os seus resultados (BARCELLI, 1991).

ITO et al (1987), estudando, em ratos nefrectomizados 3/4, a combinação de dietas com variadas quantidades de proteínas e ácido linoleico, obtiveram nos animais alimentados com dieta restrita em proteínas e rica em ácido linoleico o melhor efeito protetor sobre a função renal. Os autores têm justificado estes resultados à melhora do perfil lipídico e ao balanço na produção de eicosanóides glomerulares, que favorecem a produção de prostaglandinas vasodilatadoras (ITO et al, 1987; CLARCK et al, 1990; WHEELER et al, 1991).

Desta forma, parece haver um grande potencial para o uso de ácidos graxos polinsaturados na abordagem dietética da doença renal progressiva (BARCELLI, 1991).

Objetivo

Tendo em vista o acima exposto, o objetivo do presente trabalho é analisar o efeito da dieta com concentrações alta e baixa de ácido linoleico sobre a função glomerular e tubular em ratos com insuficiência renal crônica, induzida por nefrectomia 5/6.

MATERIAL E MÉTODOS

II.A MATERIAL

II.A.1 ANIMAIS

Utilizamos para o estudo 59 ratos machos, Wistar, da linhagem Wistar-Hannover, com 10 semanas de idade, pesando cerca de 250 gramas, fornecidos pelo Biotério Central da UNICAMP. Os animais permaneceram, durante o estudo, em gaiolas plásticas, à temperatura ambiente, recebendo alimento e água "ad libitum".

II.A.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram aleatoriamente divididos, de acordo com o conteúdo lipídico do regime alimentar e segundo manipulação cirúrgica ou não, em 4 grupos experimentais:

Grupo NLMI - Ratos integros, alimentados com dieta experimental com conteúdo lipídico à base de óleo de milho (n = 13)

Grupo NLCO - Ratos integros, alimentados com dieta experimental com conteúdo lipídico à base de gordura de côco (n = 14)

Grupo NXMI - Ratos nefrectomizados 5/6, alimentados com dieta experimental com conteúdo lipídico à base de óleo de milho (n = 16)

Grupo NXCO - Ratos nefrectomizados 5/6, alimentados com dieta experimental com conteúdo lipídico à base de gordura de côco (n = 16)

II.A.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Do desmame até o final dos procedimentos cirúrgicos os ratos receberam como alimento ração para ratos Labina, marca Purina, Campinas, SP. Ao completar-se a nefrectomia 5/6 (ou o tempo correspondente para os grupos NLMI e NLCO) os animais passaram a receber exclusivamente a dieta experimental até o sacrifício e foram seguidos paralelamente por um período de 14 semanas.

O peso corpóreo foi registrado a cada 15 dias.

Na 14ª semana após a nefrectomia 5/6 (ou tempo correspondente para os grupos NLMI e NLCO) os 4 grupos experimentais foram submetidos ao estudo funcional renal em gaiolas metabólicas, e sacrificados para coleta de sangue e análise histológica renal.

II.A.4 DIETA EXPERIMENTAL

A dieta oferecida era constituída de caseína, maisena, sacarose, lipídeo e mistura salina e vitamínica, conforme tabela I (ALVES FILHO, 1983 - modificada), colocada em apêndice.

Todos os nutrientes da dieta eram idênticos para os 4 grupos experimentais com exceção do lipídeo, que diferiu, conforme objetivo pré-estabelecido, em relação à concentração de ácido linoleico (tabela II). Desta forma, os grupos NLCO e NXCO receberam como lipídeo, gordura de côco, que contém 1,5% de ácido linoleico e os grupos NLMI e NXMI, óleo de milho que contém 54% de ácido linoleico (Fomon, 1976).

Em decorrência da possibilidade do lipídeo sofrer peroxidação, e conseqüentemente ocasionar anemia e mortalidade precor-

ce em ratos (BARCELLI, 1991), as duas dietas foram submetidas a análise quanto ao índice de peróxido, o qual se mostrou insignificante.

A cada 7 dias ambas as dietas eram simultaneamente preparadas no laboratório e armazenadas em sacos plásticos estéreis, na temperatura de aproximadamente -20°C .

Diariamente, uma quantidade suficiente para consumo era descongelada à temperatura ambiente e colocada em cumbuca de barro não esmaltada dentro da gaiola.

A quantidade de sódio e potássio eram idênticas em ambas as dietas, sendo 174 mEq de sódio/kg e 207 mEq de potássio/kg.

II.B MÉTODOS

II.B.1 PESO CORPÓREO

Para a pesagem dos animais a cada 15 dias, foi utilizada uma balança Filizola modelo L, São Paulo (SP), com capacidade de 2000 gramas e sensibilidade de 1 grama.

II.B.2 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Os animais dos grupos NXMI e NXCO foram submetidos à nefrectomia 5/6, pelo método de ablação da massa renal (HARRIS et al, 1987) em dois tempos. Inicialmente, realizava-se a uninefrectomia direita, e uma semana após, a nefrectomia polar superior e inferior esquerda. Ambos os procedimentos eram realizados sob anestesia induzida por éter etílico inalatório.

A uninefrectomia direita era realizada em decúbito lateral esquerdo, após tricotomia da região lombar direita e antisepsia com álcool iodado. Após incisão lombar de 1,5 a 2,0 cm de extensão, em sentido transversal, logo abaixo do último arco costal, compreendendo pele e subcutâneo e a seguir, parede muscular, chegava-se à loja renal. O rim, após ser exposto, descapsulado e ter o hilo renal amarrado com fio algodão 2-0 em dois pontos, era retirado. A parede era fechada em dois planos, sendo o plano muscular suturado com fio de algodão 2-0 por pontos contínuos e a pele e subcutâneo, por pontos separados. Encerrava-se o procedimento com antisepsia com álcool iodado.

Para a nefrectomia polar superior e inferior esquerda a exposição renal era realizada da mesma forma. O rim esquerdo exposto e descapsulado era, então, amarrado nos polos superior e inferior com fio algodão 2-0, em sentido transversal, de forma a demarcar-se uma divisão do rim em três partes iguais. Em seguida, com a utilização de bisturi elétrico, realizava-se a retirada dos pólos superior e inferior no local demarcado. A hemostasia era feita através de cauterização com o próprio bisturi elétrico, de forma a contarmos, no final, com 1/3 do rim esquerdo que era reposicionado na loja renal. O fechamento da parede prosseguia como já descrito para a uninefrectomia direita.

II.B.3 EXPERIMENTOS EM GAIOLAS METABÓLICAS

Os 4 grupos de animais submeteram-se no tempo pré-determinado ao estudo funcional renal, cuja metodologia foi estabe-

lecida em estudos preliminares (GARCIA, GONTIJO & FIGUEIREDO, 1991).

Para o experimento foram utilizadas gaiolas metabólicas individuais, de aço inoxidável (Mozart, Ribeirão Preto, SP, ref. 306) e o roteiro seguido foi o seguinte (diagrama 1):

Aproximadamente 14 horas antes do início dos experimentos administrava-se, por gavagem, através de sonda orogástrica, cloreto de lítio na dose de 0,06 mEq/100 gr de peso corporal.

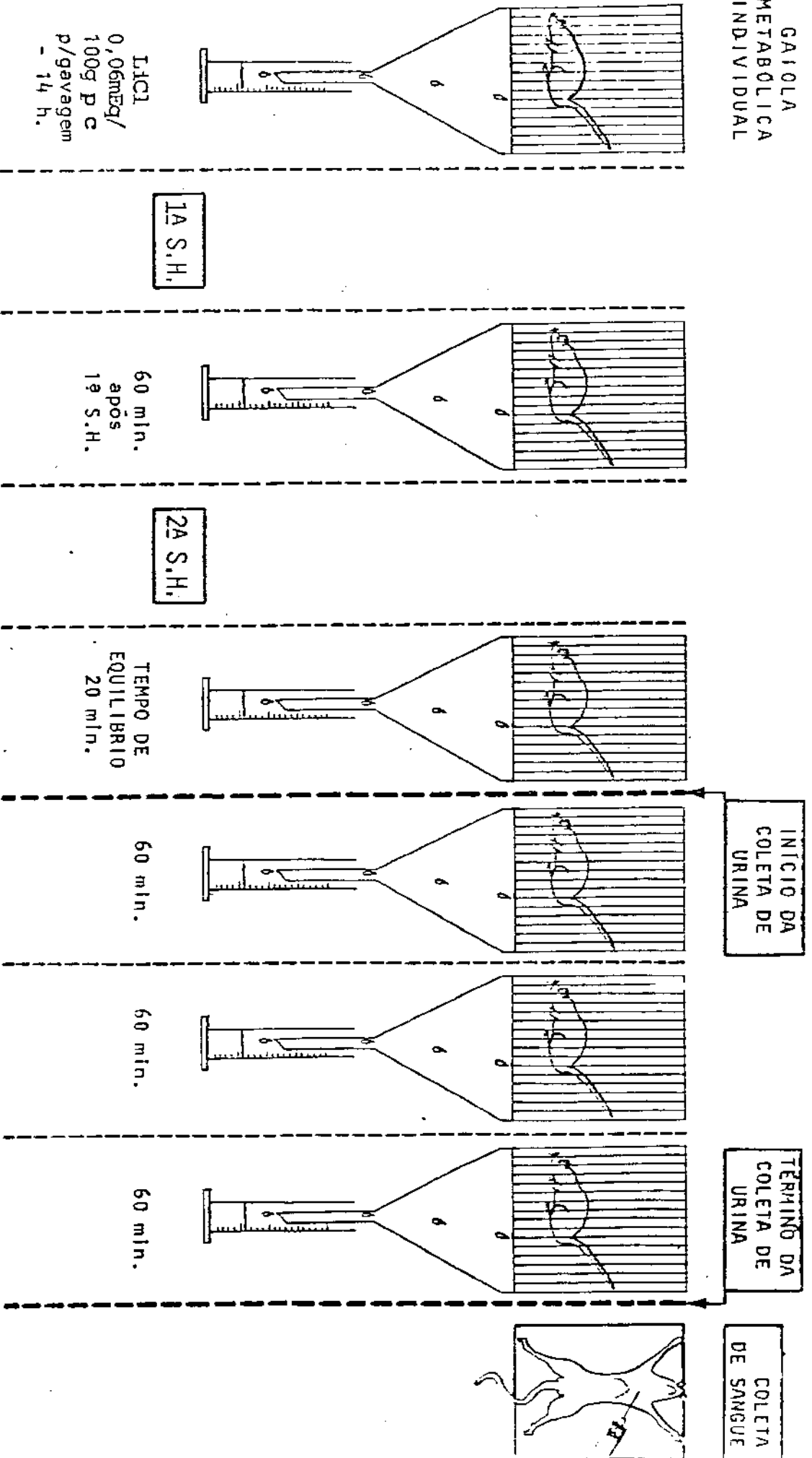
Após a administração da solução de cloreto de lítio, a sonda era retirada e o animal colocado em gaiola metabólica individual, sem restrição de movimentos, em jejum, exceto para água, ingerida "ad libitum".

Ao início do experimento, às 8 horas, suspendia-se, inclusive, a ingestão de água e administrava-se, também por gavagem, uma sobrecarga hídrica de 10ml/100g de peso corporal, com a finalidade de se obter um débito urinário regular e estável durante todo o período experimental.

Esta sobrecarga hídrica era realizada em 2 etapas: inicialmente, administrava-se um volume de água de 5 ml/100 g de peso corporal, denominada 1ª sobrecarga hídrica e, decorridos 60 minutos, os animais recebiam nova sobrecarga hídrica de igual volume: (2ª sobrecarga hídrica). Após 20 minutos para equilíbrio da 2ª sobrecarga hídrica, estimulava-se o esvaziamento vesical através de tração da cauda do animal e esta urina era desprezada. Poucos minutos antes do início da coleta de urina, a parte inferior da gaiola metabólica era retirada, lavada e seca. Iniciava-se, então, a coleta de urina por um período de 180 minutos. Ime-

PROTOCOLO DE ESTUDO EM GAIOLA METABÓLICA

GAIOLA
METABÓLICA
INDIVIDUAL



S.H. - SOBRECARGA HÍDRICA
p.c - PESO CORPORAL

diatamente antes de término deste período estimulava-se novamente o esvaziamento vesical de forma a completar o tempo de coleta.

Ao final dos experimentos, os animais eram sacrificados e o sangue colhido por punção ventricular direta. Os rins remanescentes dos animais nefrectomizados 5/6 (grupos NXMI e NXCO) e os 2 rins dos animais controles (grupos NLMI e NLCO) eram retirados. Após serem descapsulados e, nos rins remanescentes, o tecido fibroso extrínseco retirado, os rins eram pesados em Balança Eletrônica de Precisão Marte, modelo A200 e, em seguida, fixados em Bouin.

II.B.4 ESTUDO HISTOLÓGICO RENAL

Os fragmentos, fixados em Bouin, foram incluídos em parafina e cortados numa espessura de 4mm, sendo a coloração feita por Hemolúme-eosina (HE) e Ácido Periódico de Shiff (PAS).

Para a avaliação das alterações histológicas foram contados, no mínimo, 100 glomérulos. A presença de proliferação mesangial, coroa podocitária, hialinose, esclerose focal, esclerose global, atrofia tubular e alterações vasculares foram avaliadas, sendo as lesões graduadas em ausente, moderada ou intensa. Esclerose glomerular foi definida como colapso e/ou obliteração do tufo capilar glomerular, acompanhado por material hialiano, aumento da matriz mesangial e/ou adesões do tufo capilar à capsula de Bowman e o número de glomérulos acometidos foram contados.

II.B.5 MÉTODOS DAS AVALIAÇÕES LABORATO- RIAS

O sódio potássio e lítio foram analisados através de fotômetro de chama (HENRY, 1979), Micronal, São Paulo, SP, modelo 262. Os valores obtidos para a concentração de sódio na urina sofreram aplicação de um fator de correção calculado em estudo preliminar (GARCIA et al, 1991) por serem valores distantes do padrão de sódio utilizado de 144 mEq/l.

A creatinina endógena foi medida pelo método do picrato alcalino (com desproteínização), segundo reação de Jaffe (HENRY, 1979), com leitura em espectrofotômetro Carl Zeiss, Inc, New York, modelo PML-1.

A proteína urinária foi dosada pelo método turbidimétrico pelo ácido sulfosalicílico (HENRY, 1979), com leitura em espectrofotômetro Micronal B 385, em comprimento de onda de 550 NM.

A análise do índice de peróxido e composição lipídica da dieta foi realizada no Laboratório de Óleos e Gorduras da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), pelo método de cromatografia gasosa, sendo a gordura extraída da dieta pelo método de Bligh and Dayen e os ésteres metílicos preparados de acordo com Hartman e Lago.

II.B.6 FÓRMULAS

Para os cálculos dos resultados apresentados foram utilizados as fórmulas abaixo:

a) legendas

CLi	Clearence de Lítio
CCr	Clearence de Creatinina
Ux	Concentração urinária de x, sendo x lítio, (Li), potássio (K), sódio(NA) ou creatinina(Cr)
Px	Concentração plasmática de x
V	Volume urinário por minuto
FEx	Fração de Excreção de x
CF	Carga Filtrada de Sódio
ADNa	Aporte distal de sódio ("distal delivery") Representa a carga de sódio oferecida aos segmentos do nefro, distais ao túbulo proximal
RPNa	Reabsorção Proximal de Sódio Representa a carga de sódio reabsorvida ao longo do túbulo proximal
RPFrNa	Reabsorção Proximal Fracionada de Sódio Representa a fração da carga filtrada que foi reabsorvida pelo túbulo proximal
RDNa	Reabsorção Distal de Sódio Representa a carga de sódio que foi reabsorvida pelos segmentos do nefro distais ao túbulo proximal
RDFrNa	Reabsorção Distal Fracionada de Sódio Representa a fração da carga filtrada que foi reabsorvida pelos segmentos distais do nefro

b) Fórmulas

$$\begin{aligned}
 CCr &= \frac{Ucr \cdot V}{Pcr} \\
 CLi &= \frac{ULi \cdot V}{PLi} \\
 FENa &= \frac{UNa \cdot Pcr}{PNa \cdot Ucr} \cdot 100 \\
 FEK &= \frac{Uk \cdot Pcr}{Pk \cdot Ucr} \cdot 100 \\
 FELi &= \frac{ULi \cdot Pcr}{PLi \cdot Ucr} \cdot 100 \\
 CF &= PNa \cdot CCr \\
 ADNa &= PNa \cdot CLi \\
 RPNa &= CF - ADNa \\
 RPFrNa &= \frac{CF - ADNa}{CF} \cdot 100 \\
 RDNa &= ADNa - (UNa \cdot V) \\
 RDFrNa &= \frac{ADNa - (UNa \cdot V)}{CF} \cdot 100
 \end{aligned}$$

II.B.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos resultados foi empregado o teste de Mann-Whitney, segundo CONOVER (1971), sendo considerado diferença estatisticamente significativa, quando $p < 0,05$ para o teste bilateral.

RESULTADOS

SOBREVIDA

A mortalidade para os grupos de animais íntegros (NLMI e NLCO) foi nula durante o período de estudo. Não houve diferenças na mortalidade precoce após nefrectomia entre os grupos NXMI (3 óbitos = 18,7%) e NXCO (3 óbitos = 18,7%), bem como na mortalidade tardia (NXMI = 3 óbitos = 18,7% e NXCO = 3 óbitos = 18,7%), excluindo-se dois animais do grupo NXCO que foram a óbito acidentalmente na 6ª semana de estudo. Ao final do estudo um animal do grupo NLCO foi excluído por apresentar abscesso renal.

PESO CORPORAL

A evolução do peso corporal nos 4 grupos experimentais (NLMI, NXMI, NLCO, NXCO), expresso em gramas, obtidos durante o período de estudo, estão representados em medianas na figura 1. Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média, encontram-se nas tabelas III a VI, colocadas em apêndice.

Ao início do estudo (semana 00) não houve diferenças estatisticamente significantes entre os valores do peso corporal nos quatro grupos de animais estudados (NLMI x NLCO; NLMI x NXMI; NLCO x NXCO e NXMI x NXCO).

Os animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) apresentaram uma estabilização no ganho de peso nas duas primeiras semanas pós operatória e recuperaram-se, posteriormente, de modo que na 14ª semana não foram detectados diferenças significantes em relação aos respectivos controles íntegros.

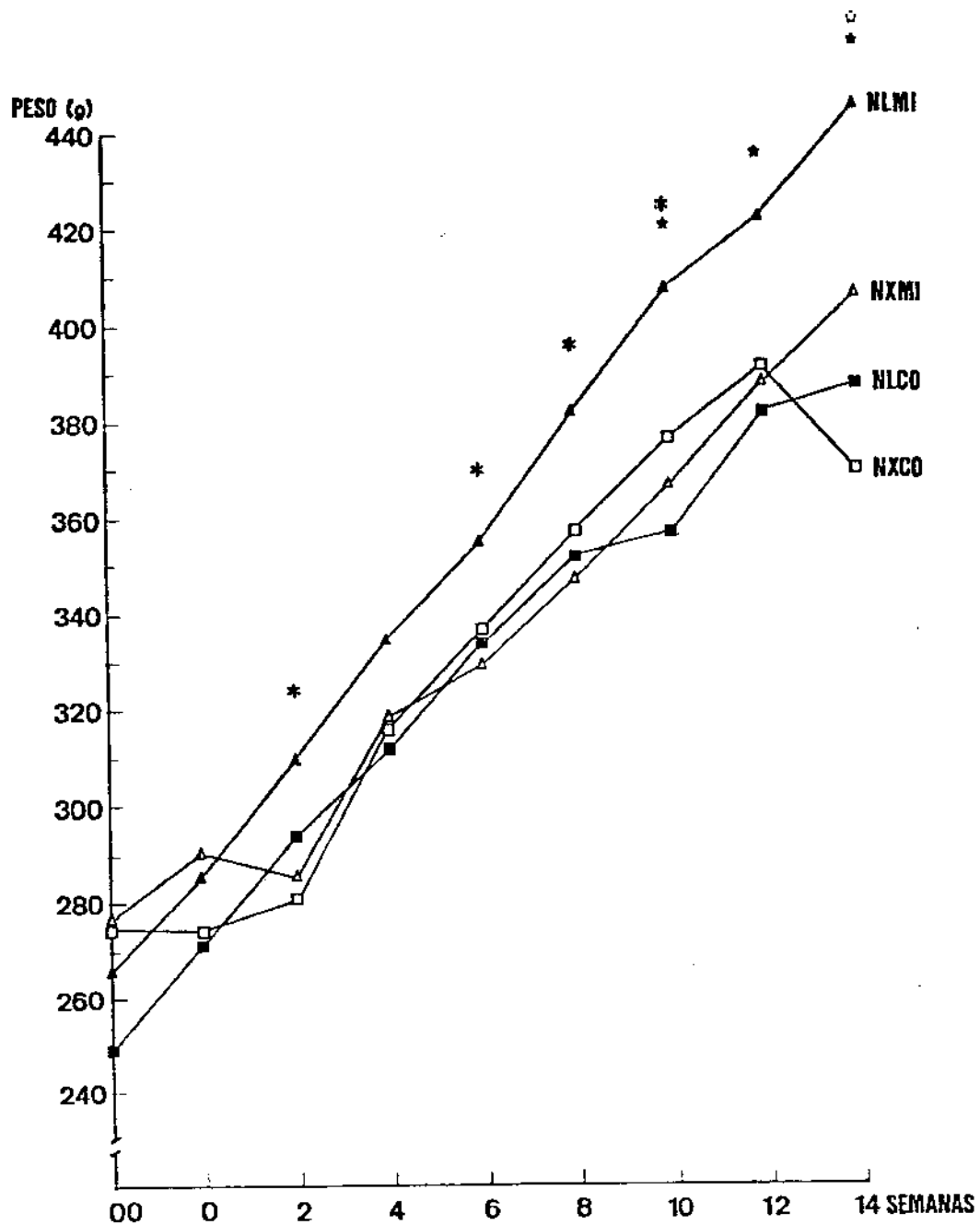


FIGURA 1 - MEDIANAS DO PESO CORPORAL, AO INÍCIO DO ESTUDO (SEMANA 00) E A INTERVALOS QUINZENAIS ATÉ A 14ª SEMANA DO ESTUDO, OBTIDAS PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

$p \leq 0,05$: * = NLMI x NLCO ☆ = NXMI x NXCO * = NLMI x NXMI

Em relação à dieta, observou-se que os animais alimentados com dieta a base de gordura de côco (NLCO e NXCO) apresentaram menor ganho ponderal que os animais alimentados a base de óleo de milho (NLMI e NXMI). As diferenças revelaram-se estatisticamente significantes, porém, a partir da 10ª semana para os animais íntegros e somente na 14ª semana do estudo para os animais nefrectomizados.

Os valores dos pesos corporais, em medianas, obtidos na 14ª semana do estudo foram para NLMI: 446,0 g; NLCO: 388,0 g; NXMI: 406,5 g e NXCO: 370,0 g.

AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA RENAL

- Peso Renal

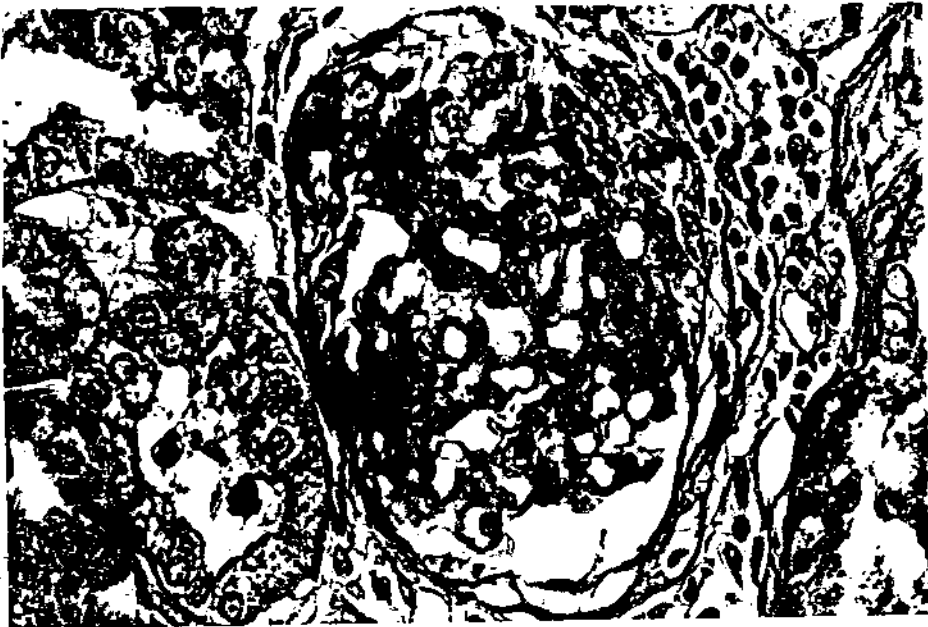
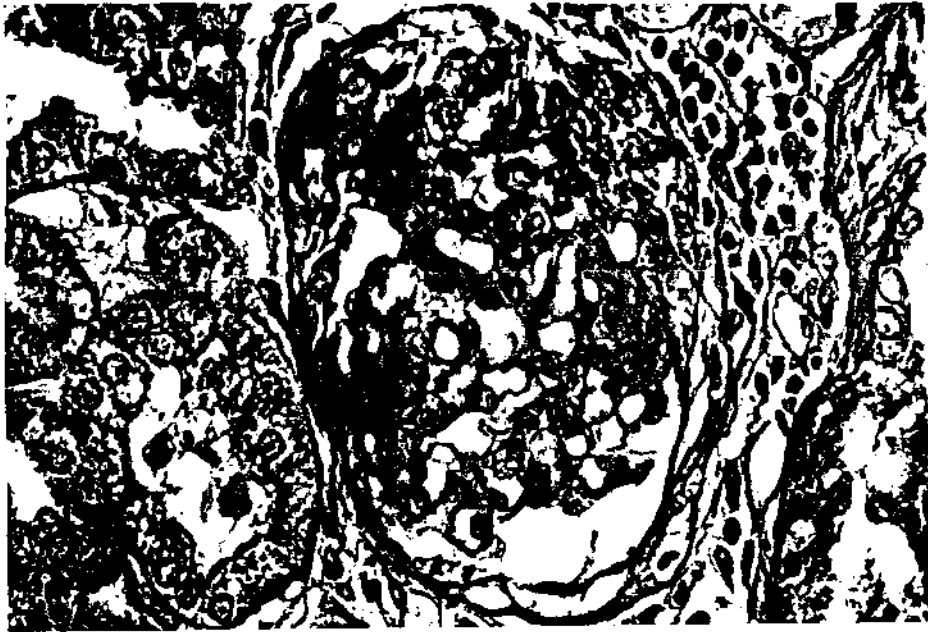
Os valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o peso renal nos 4 grupos de estudo são encontrados na tabela VII. Verificou-se, na avaliação do peso renal, que os animais nefrectomizados 5/6 apresentaram, na 14ª semana, pesos renais iguais ou maiores que o peso de um rim íntegro.

Entre as dietas experimentais os pesos renais não diferiram significativamente, tanto para os animais íntegros, como para os animais nefrectomizados.

As medianas dos pesos renais encontradas foram: NLMI: 1,966 g; NLCO: 1,807 g; NXMI: 1,181 g e NXCO: 1,220 g.

Tabela VII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o **Peso Renal** ao sacrifício na 14ª semana. Os pesos, expressos em gramas, nos grupos NLMI e NLCO são a somatória de peso dos dois rins, **Grupos:** NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	1,867	1,636	1,006	1,239
2	2,198	2,374	1,120	1,032
3	1,950	1,817	1,668	1,961
4	2,293	1,749	0,938	1,479
5	1,984	2,339	1,377	1,197
6	2,129	1,997	1,378	1,212
7	1,966	1,749	1,242	1,001
8	2,051	1,618	0,834	1,229
9	1,946	1,550	1,342	
10	2,148	1,852	1,010	
11	1,964	1,806		
12	1,732	1,807		
13	1,908	2,127		
Mediana	1,966	1,807	1,181	1,220
Média	2,010	1,878	1,191	1,294
DP	0,150	0,261	0,255	0,306
EPM	0,04	0,07	0,08	0,11



GLOMERULOESCLEROSE FOCAL E SEGMENTAR EM RATOS DO GRUPO NXCO
HE .X40

- Avaliação Histológica

A avaliação histológica não revelou alterações nos grupos de animais íntegros (NLMI e NLCO).

Em 4 dos 10 animais nefrectomizados e alimentados a base de óleo de milho (NXMI) observou-se a presença de esclerose segmentar e coroa podocitária. A porcentagem de glomérulos acometidos nestes 4 animais foi 2%, 10%, 15% e 20%. Houve proliferação mesangial leve em 7 animais e atrofia tubular em 1 deles. Não foram encontradas esclerose global, nem alterações vasculares neste grupo.

Em 6 dos 8 animais nefrectomizados e alimentados a base de gordura de côco (NXCO) observou-se a presença de esclerose focal segmentar e proliferação mesangial leve. A porcentagem de glomérulos acometidos foram 1%, 3%, 7%, 8%, 27% e 30%. Os dois animais com 27% e 30% de esclerose focal segmentar, apresentaram, também, esclerose global. Atrofia tubular moderada foi encontrada em dois animais e atrofia tubular leve em outros dois. Não foram observadas alterações vasculares.

Em decorrência do reduzido número de animais e por ser uma avaliação qualitativa não foi realizada análise estatística destes dados.

ANÁLISE FUNCIONAL

Os valores absolutos, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média dos parâmetros estudados são apresentados nas tabelas VIII a XXIV, colocadas em apêndice. Nas figuras 2 a 10 estão representadas, graficamente as medianas,

quartis 25 e 75 e os limites mínimo e máximo obtidos para o clearance de creatinina, clearance de lítio, fração de excreção de lítio, reabsorção proximal fracionada de sódio, reabsorção distal fracionada de sódio, aporte distal de sódio, fração de excreção de sódio e fração de excreção de potássio.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GLOMERULAR

- Clearance de Creatinina

Nas figuras 2 e 3 e tabelas VIII e IX estão representados os valores obtidos para o clearance de creatinina nos quatro grupos de estudo, expressos em $\mu\text{l}/\text{min}/100$ g de peso corporal e em $\mu\text{l}/\text{min}/\text{grama}$ de rim, respectivamente.

Verifica-se que os clearances de creatinina analisados na 14ª semana em relação ao peso corporal (figura 2) diferem daqueles analisados em relação ao peso renal (figura 3). Desta forma, as medianas apresentadas para o grupo de animais nefrectomizados alimentados com óleo de milho (NXMI = $148,1 \mu\text{l}/\text{min}/100$ g PC) ou com gordura de côco (NXCO = $147,6 \mu\text{l}/\text{min}/100$ g PC), relacionados ao peso corporal, foram menores quando comparadas com os respectivos controles (NLMI = $276,1$ e NLCO = $326,0 \mu\text{l}/\text{min}/100$ g PC), sendo estas diferenças estatisticamente significantes. Entretanto, analisados em relação ao peso renal não se observaram diferenças nos clearances de creatinina entre os 4 grupos experimentais (NLMI = $604,1$; NXMI = $554,1$; NLCO = $654,8$ e NXCO = $497,5 \mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ rim).

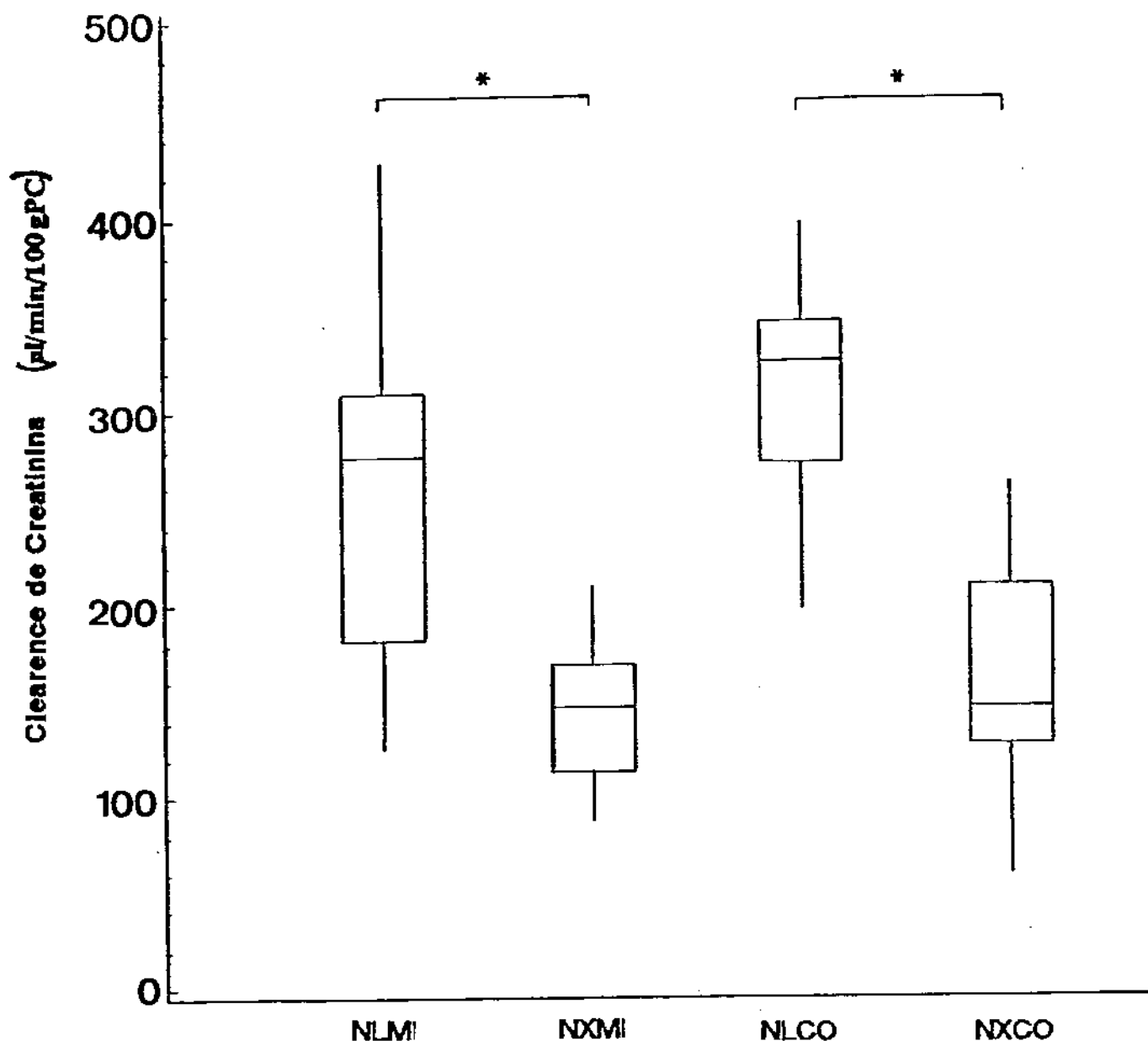


FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO, OBTIDOS PARA O CLEARANCE DE CREATININA, EXPRESSOS EM $\mu\text{L}/\text{MIN}/100\text{ G}$ DE PESO CORPORAL, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 13)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* $P < 0,05$

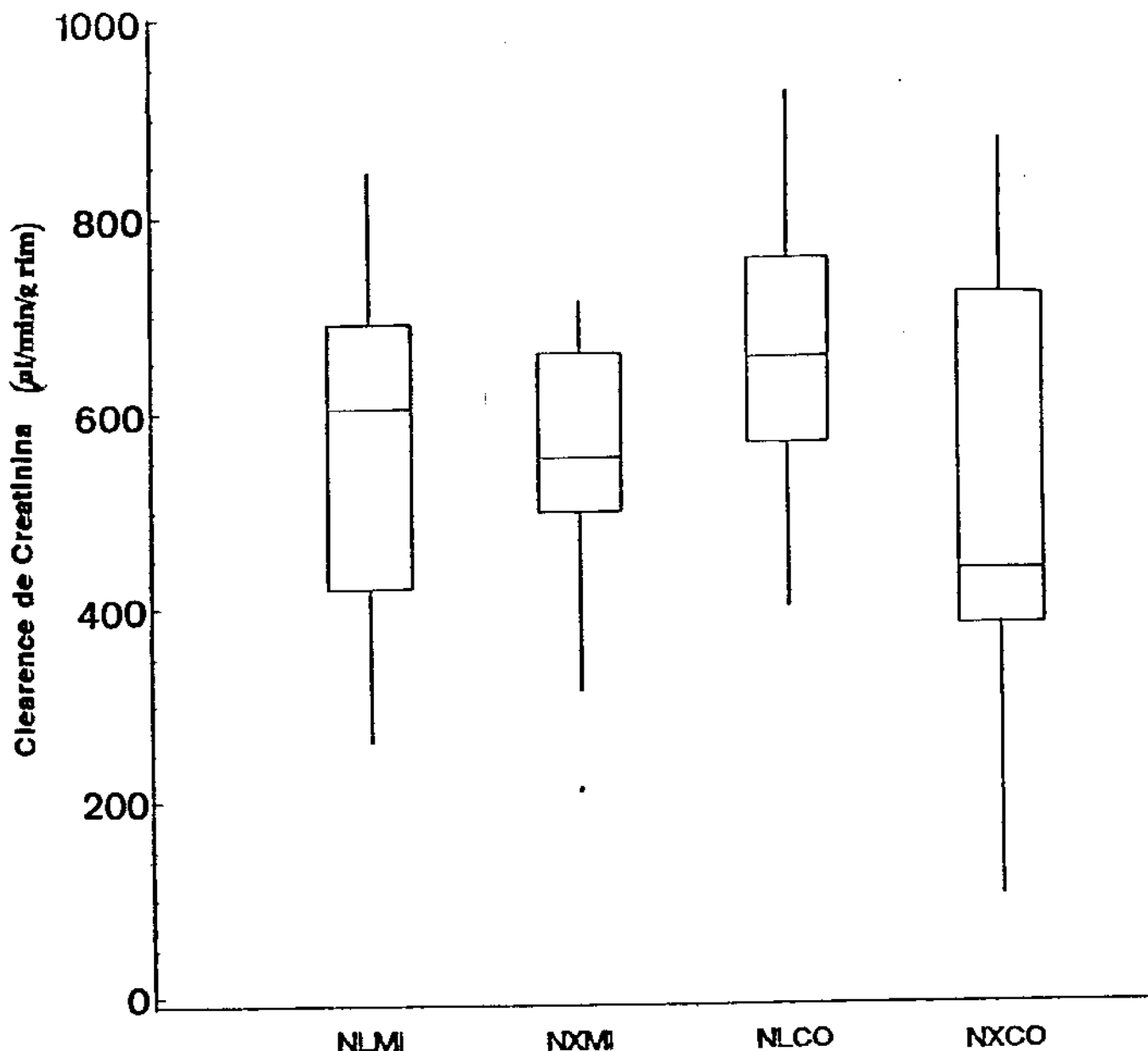


FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA CLEARANCE DE CREATININA, EXPRESSOS EM $\mu\text{L}/\text{MIN}/\text{GRAMA RIM}$, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (n = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (n = 13)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

Nota-se também que não houve diferenças estatisticamente significantes nos clearances de creatinina entre as duas dietas utilizadas, tanto nos animais nefrectomizados, quanto nos animais íntegros, expressos tanto em relação ao peso corporal, como em relação ao peso renal.

- Proteinúria

Nas tabelas X e XI estão representados os valores da proteinúria de 3 horas, expressos em mg e a relação proteína/creatinina na urina obtidas para os 4 grupos experimentais na 14ª semana de estudo.

Nota-se que a proteinúria de 3 horas e a relação de proteína/creatinina na urina foram maiores nos animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) em relação aos respectivos controles íntegros (NLMI e NLCO), diferenças estas estatisticamente significantes.

Em relação às dietas utilizadas não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes, tanto entre os animais íntegros, como entre os nefrectomizados.

As medianas encontradas para a proteinúria de 3 horas foram NLMI = 0,71 mg; NXMI = 4,28 mg; NLCO = 0,61 mg e NXCO = 4,78 mg e as medianas para a relação proteína/creatinina na urina foram : NLMI = 0,74; NXMI = 3,33; NLCO = 0,46 e NXCO = 4,40

AVALIAÇÃO DO MANUSEIO TUBULAR DE IONS

- Clearance de Lítio

Os valores obtidos para a clearance de lítio, expressos em $\mu\text{l}/\text{min}/\text{grama}$ de rim estão representados na figura 4 e na tabela XII. Os animais nefrectomizados (NXMI e NXCO), apresentaram clearance de lítio maiores comparados com os respectivos controles (NLMI e NLCO), sendo as diferenças estatisticamente significantes. Nota-se ainda que os animais íntegros ou nefrectomizados alimentados com gordura de côco (NXCO, mediana = 96,8 e NLCO, mediana = 32,2 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ rim) tiveram clearance de Lítio menores que os animais íntegros ou nefrectomizados alimentados com óleo de milho (NXMI, mediana = 220,7 e NLMI, mediana = 66,2 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ rim), porém, as diferenças foram estatisticamente significantes somente entre os animais nefrectomizados (NXMI e NXCO).

- Fração de Excreção de Lítio (FELI)

Verifica-se, na figura 5 (tabela XIII), onde estão representados as Frações de Excreção de Lítio, expressas em porcentagem obtidas para os quatro grupos de estudo, que os animais nefrectomizados dos grupos NXMI e NXCO, tiveram frações de excreção de lítio aumentadas em relação aos respectivos controles (NLMI e NLCO), diferenças estas estatisticamente significantes.

Com relação às dietas, os animais íntegros alimentados com gordura de côco (NLCO, mediana = 5%) apresentaram FELI menores que os animais íntegros alimentados com óleo de milho (NLMI, mediana = 14,5%). Da mesma forma, nos animais nefrectomizados

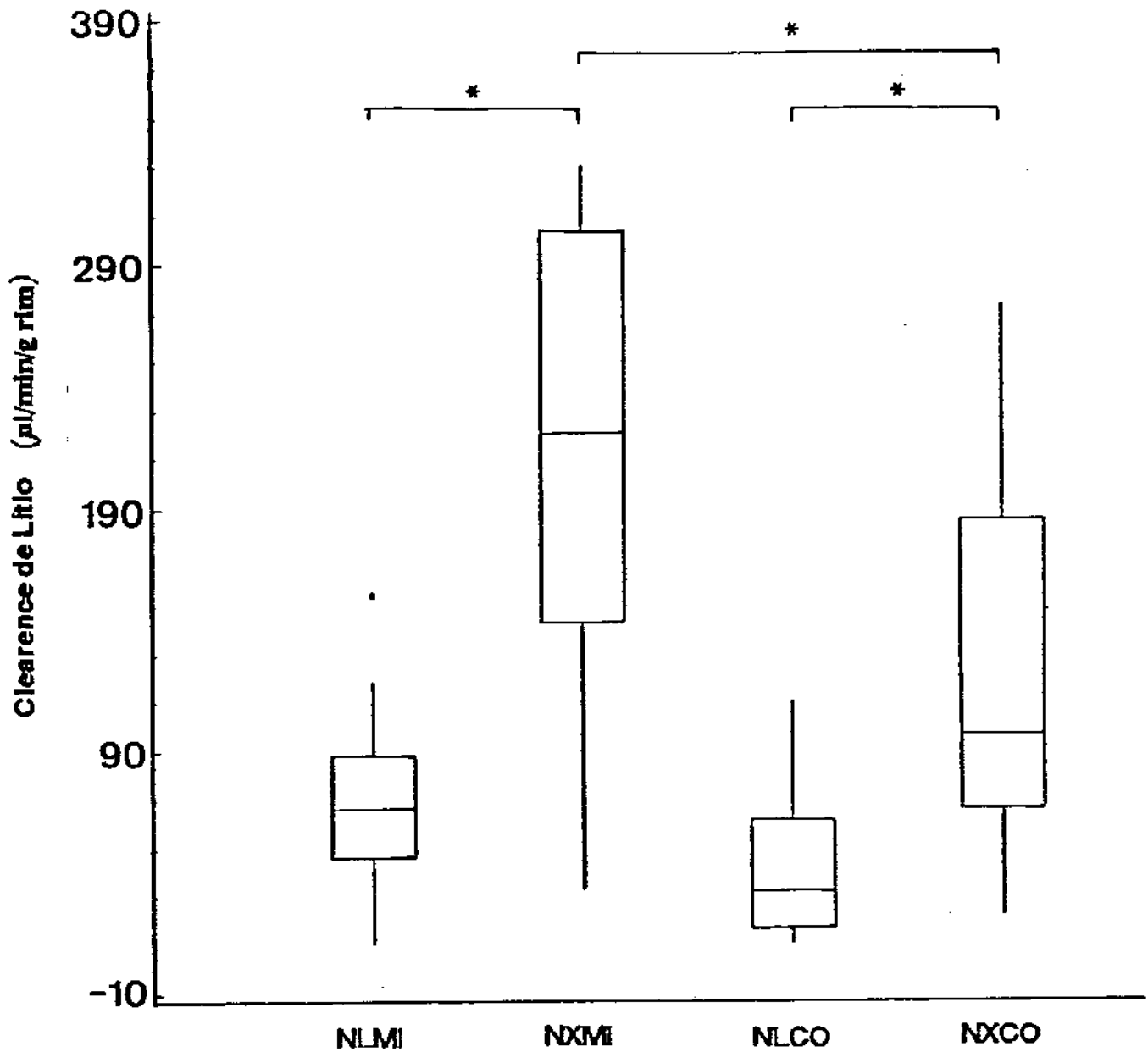


FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA O CLEARANCE DE LÍLIO, EXPRESSOS EM $\mu\text{L}/\text{MIN}/\text{GRAMA}$ DE RIM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 13)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* $P < 0,05$

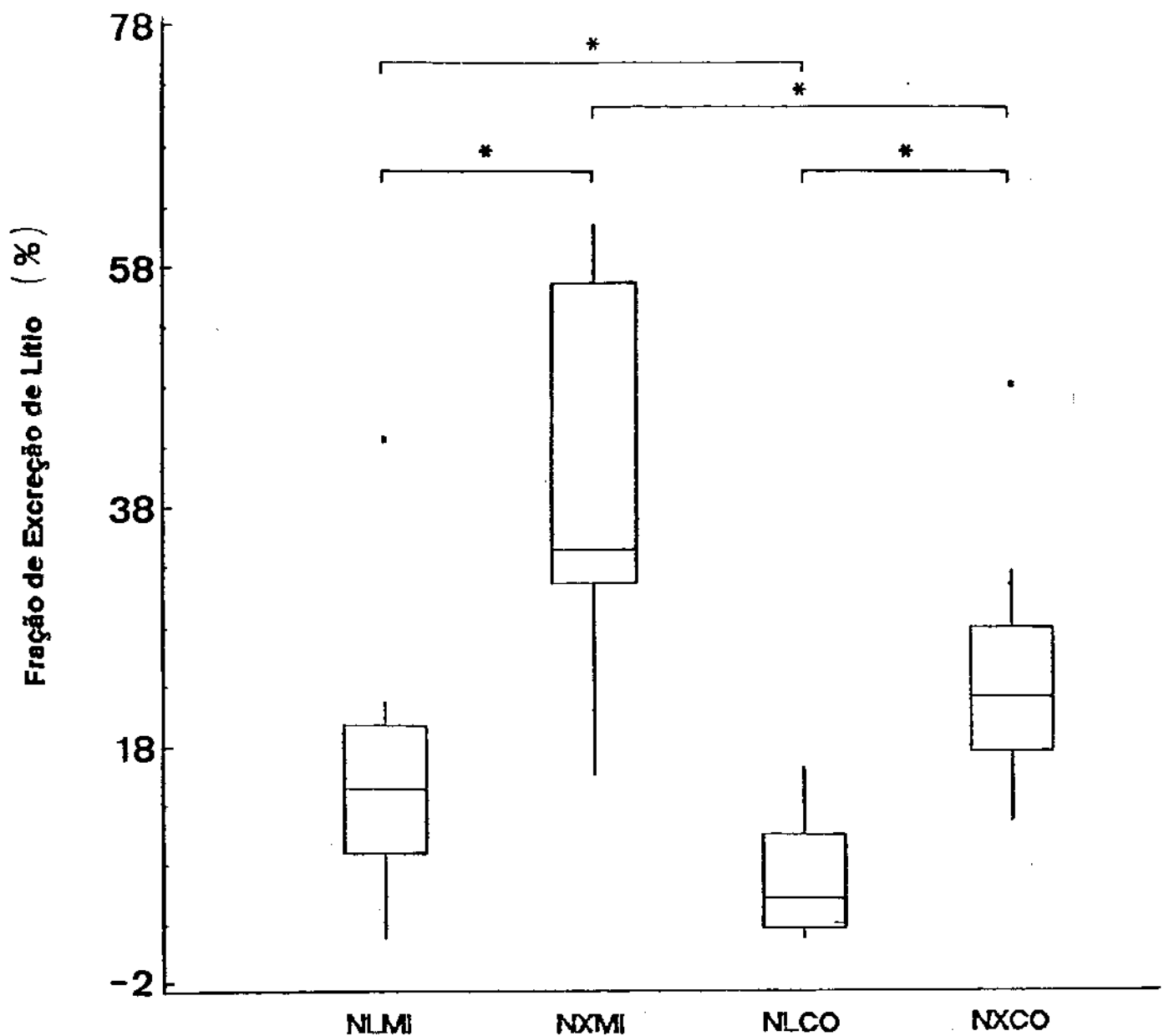


FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA A FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE LÍTIO, EXPRESSOS EM PORCENTAGEM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 13)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

alimentados com gordura de côco (NXCO, mediana = 22,1%) a FELI foi menor que a obtida para os animais nefrectomizados com óleo de milho (NXMI, mediana = 34,3%). Estas diferenças (NLMI x NLCO e NXMI x NXCO) revelaram-se estatisticamente significantes.

- Reabsorção Proximal Fracionada de Sódio (RPFrNa)

Os valores obtidos para a Reabsorção Proximal Fracionada de Sódio, expressos em porcentagem para os 4 grupos de estudo estão representados na figura 6 e tabela XIV.

Os grupos de animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) apresentaram reduções neste parâmetro em relação aos grupos de animais íntegros (NLMI e NLCO) e as diferenças revelaram-se estatisticamente significantes. Houve, ainda, o papel da dieta nesta avaliação. Os animais íntegros alimentados com óleo de milho (NLMI, mediana = 85,5%) tiveram RPFrNa menor que os animais íntegros alimentados com gordura de côco (NLCO, mediana = 94,6%) e de modo similar, os animais nefrectomizados alimentados com óleo de milho (NXMI, mediana = 65,7%) tiveram RPFrNa mais baixa que os animais nefrectomizados alimentados com gordura de côco (NXCO, mediana = 77,9%), sendo estas diferenças estatisticamente significantes.

- Aporte Distal de Sódio

Na figura 7 e tabela XV estão representados os valores obtidos para o Aporte Distal de Sódio, expressos em $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ de rim, para os quatro grupos experimentais. Observa-se que os 2 grupos de animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) apresentaram

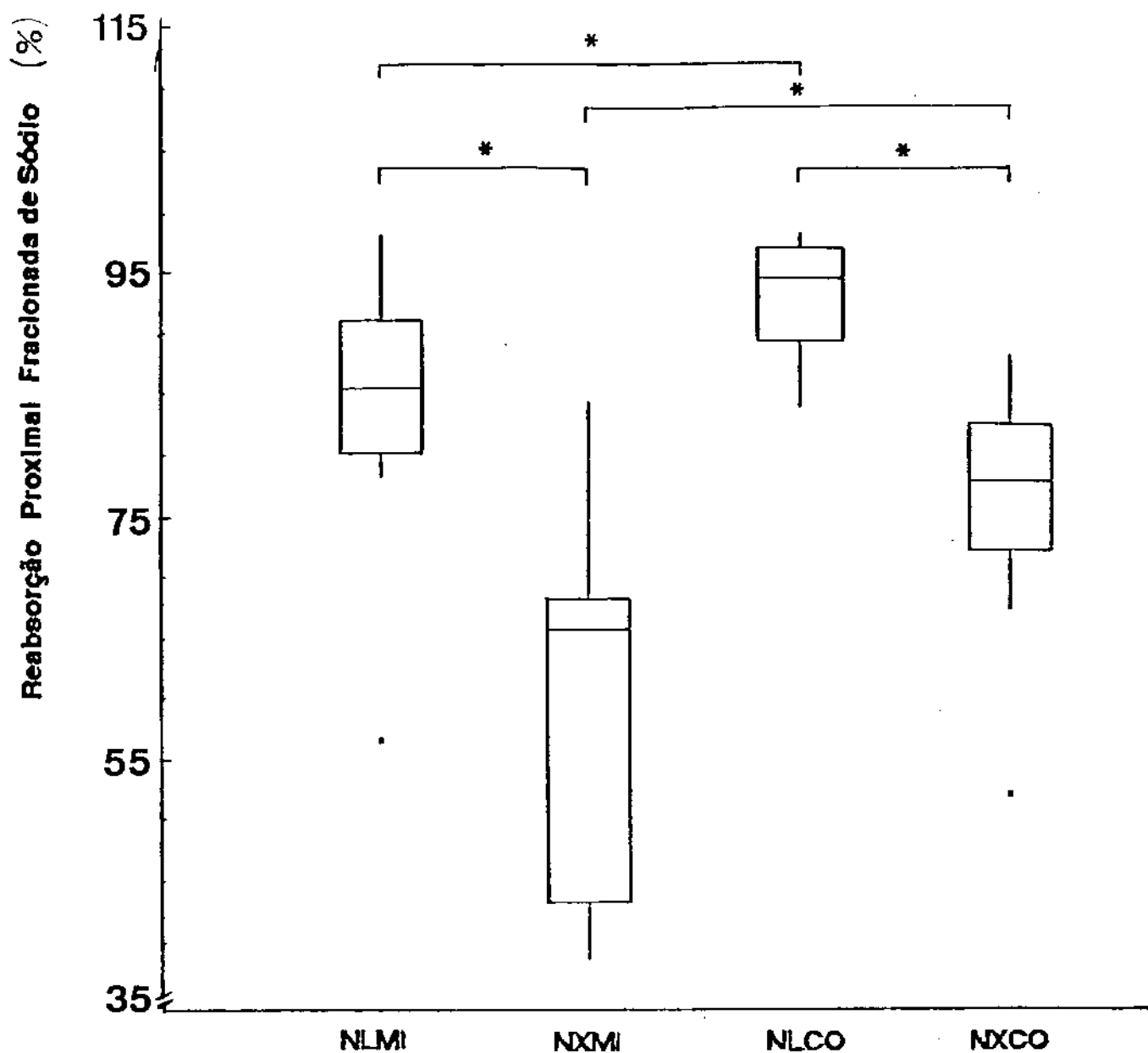


FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA A REABSORÇÃO PROXIMAL FRAÇIONADA DE SÓDIO, EXPRESSOS EM PORCENTAGEM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 10)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

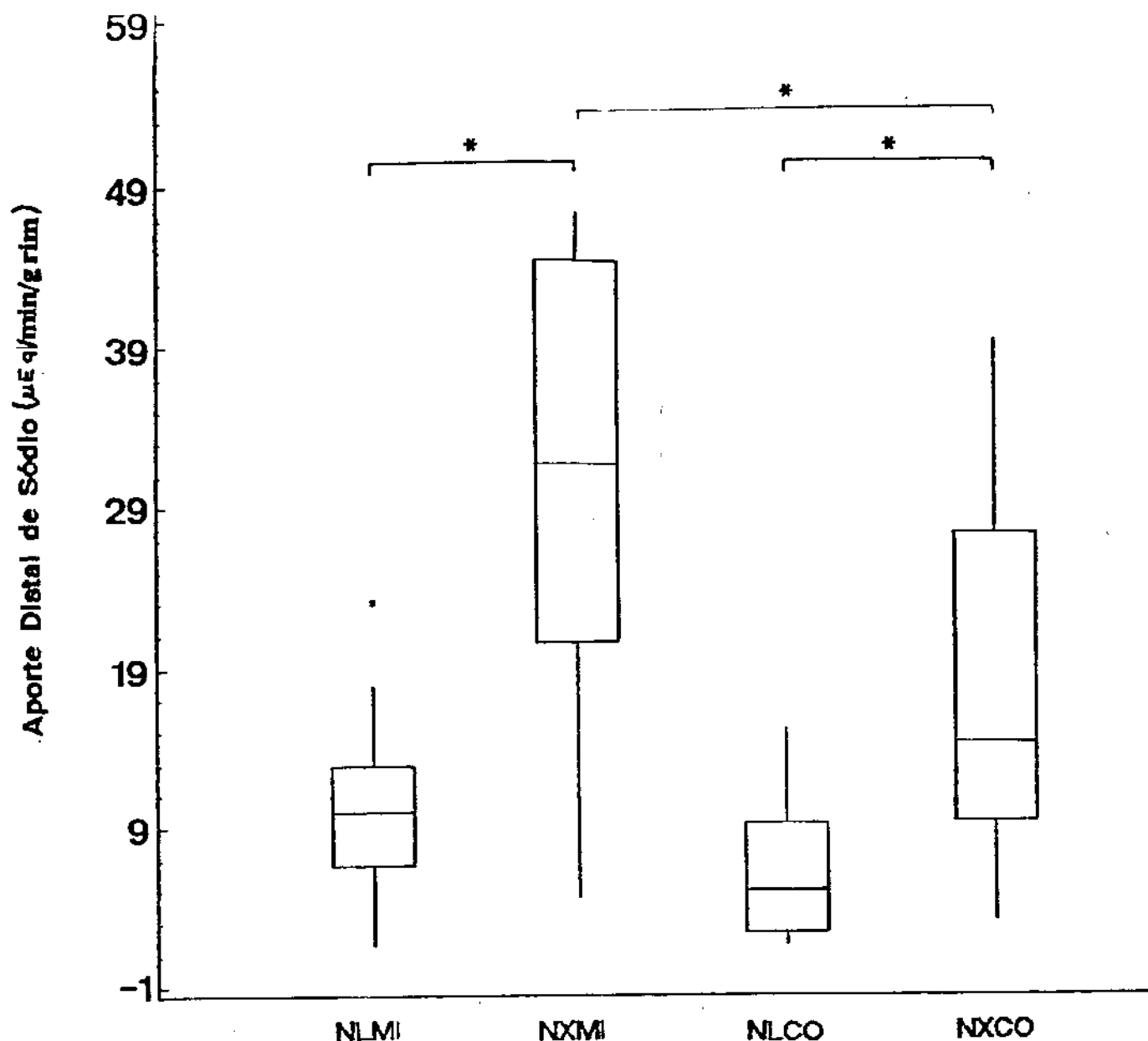


FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA O APORTE DISTAL DE SÓDIO, EXPRESSOS EM $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{GRAMA}$ DE RIM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 10)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* $P < 0,05$

valores maiores comparados com os respectivos controles (NLMI e NLCO) para o Aporte Distal de Sódio e as diferenças foram estatisticamente significantes. Embora os animais alimentados com gordura de côco tenham apresentado valores mais baixos do que os animais alimentados com óleo de milho, as diferenças foram estatisticamente significantes somente para os nefrectomizados (NXMI x NXCO).

As medianas encontradas foram 10,0 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ de rim para o grupo NLMI; 31,9 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ de rim para o grupo NXMI; 5,0 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ de rim para o grupo NLCO e 14,3 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ de rim para o grupo NXCO.

- Reabsorção Distal Fracionada de Sódio (RDFrNa).

Os valores obtidos para a Reabsorção Distal Fracionada de Sódio, expressos em porcentagem, estão representados na figura B (tabela XVI).

Verifica-se que os valores da RDFrNa foram mais elevados nos 2 grupos de animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) que nos respectivos controles (NLMI e NLCO) e as diferenças foram estatisticamente significantes. Nota-se, ainda, que o grupo de animais íntegros alimentados com óleo de milho (NLMI, mediana = 14,3%) apresentaram RDFrNa maior que o grupo de animais íntegros alimentados com gordura de côco (NLCO, mediana = 5,2%). Do mesmo modo, os animais nefrectomizados alimentados com óleo de milho (NXMI, mediana = 33,6%) tiveram RDFrNa maior que os animais ne-

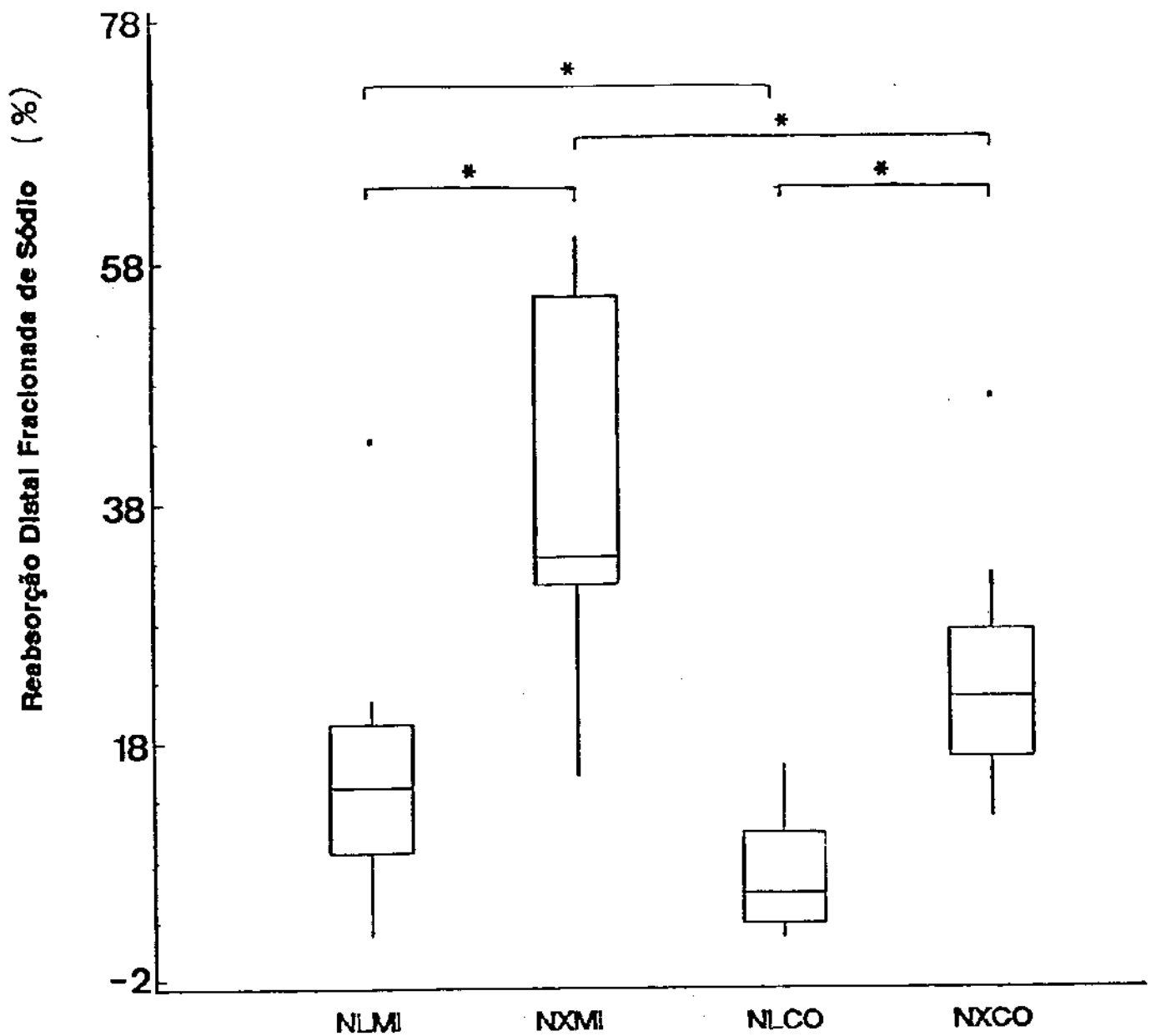


FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA A REABSORÇÃO DISTAL FRACIONADA DE SÓDIO, EXPRESSOS EM PORCENTAGEM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 10)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

rectomizados alimentados com gordura de côco (NXCO, mediana = 21,3%). Estas diferenças revelaram-se estatisticamente significantes (NLMI x NLCO e NXMI x NXCO).

Analisando-se este parâmetro em relação à Reabsorção Proximal Fracionada de Sódio pode-se verificar que assumem um comportamento inverso.

- Fração de Excreção de Sódio (FENa)

Na figura 9 e tabela XVII estão representados os valores obtidos para a Fração de Excreção de Sódio, expressos em porcentagem, nos quatro grupos experimentais. Observamos maior FENa nos animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) que nos animais íntegros (NLMI e NLCO) e estas diferenças foram estatisticamente significantes (NXMI x NLMI e NXCO x NLCO). Verifica-se, também, que o grupo de animais nefrectomizados alimentados com gordura de côco (NXCO, mediana = 0,33%) apresentaram FENa menor que o grupo de animais nefrectomizados alimentados com óleo de milho (NXMI, mediana 0,65%), sendo esta diferença estatisticamente significante. Entre os grupos de animais íntegros alimentados com gordura de côco (NLCO, mediana = 0,14%) e óleo de milho (NLMI, mediana = 0,16%), entretanto, não foram detectados diferenças estatisticamente significantes.

Desta forma, o perfil obtido para a Fração de Excreção de Sódio assemelhou-se ao obtido para o Clearance de Lítio.

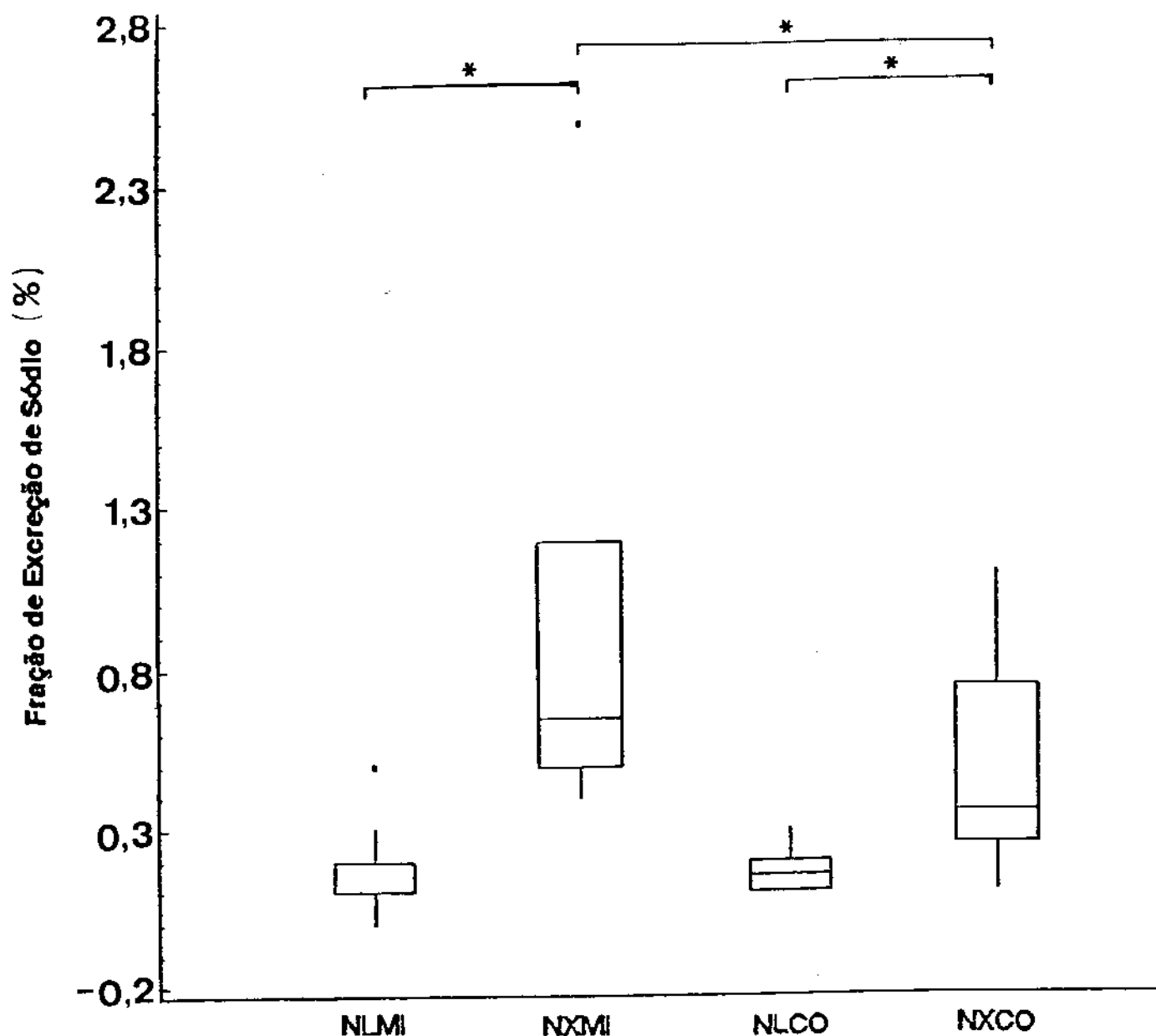


FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MEDIANAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA A FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO, EXPRESSOS EM PORCENTAGEM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 10)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

- Fração de Excreção de Potássio (FEK)

Na figura 10 (tabela XVIII) estão representados para os 4 grupos estudados, os valores obtidos para a Fração de Excreção de Potássio, expressos em porcentagem. Os animais nefrectomizados (NXMI e NXCO) apresentaram excreções de potássio aumentadas em relação aos animais íntegros (NLMI e NLCO), sendo estas diferenças (NXMI x NLMI e NXCO x NLCO) estatisticamente significantes. Nota-se ainda, que os animais alimentados com gordura de côco tiveram caliurese menor que os animais alimentados com óleo de milho, tanto entre os nefrectomizados (NXMI, mediana = 13,8% x NXCO, mediana = 5,6%), como entre os animais íntegros (NLMI, mediana = 6,5% x NLCO, mediana = 2,6%) e tais diferenças se mostraram estatisticamente significantes.

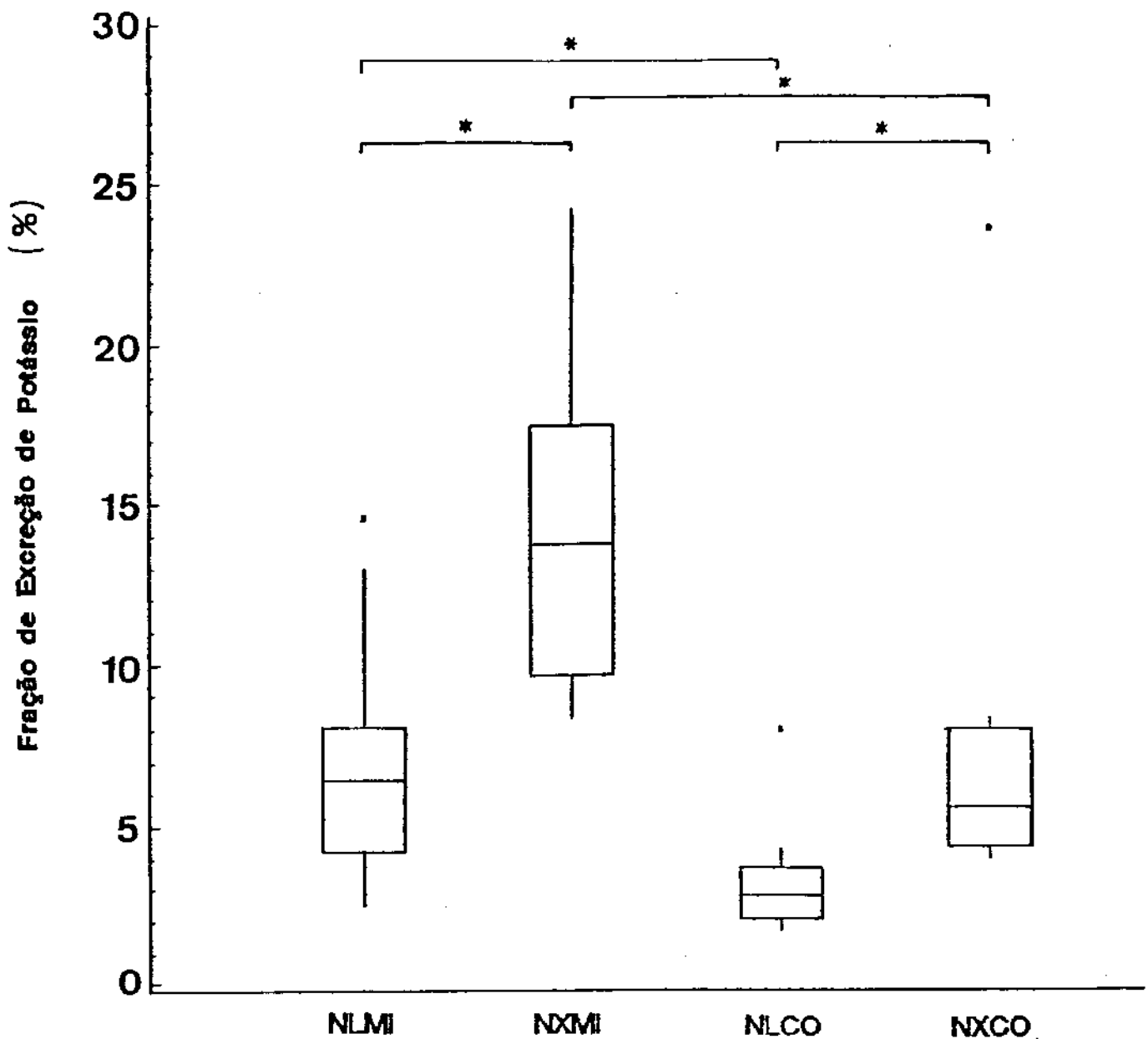


FIGURA 10 - REPRESENTAÇÃO EM "BOX-AND-WHISKER PLOT", DAS MÊDIAS, QUARTIS 25 E 75 E LIMITES MÍNIMO E MÁXIMO OBTIDOS PARA A FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE POTÁSSIO, EXPRESSOS EM PORCENTAGEM, PARA OS QUATRO GRUPOS EXPERIMENTAIS.

NLMI = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 13)

NXMI = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE ÓLEO DE MILHO (N = 10)

NLCO = ANIMAIS ÍNTEGROS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 13)

NXCO = ANIMAIS NEFRECTOMIZADOS ALIMENTADOS A BASE DE GORDURA DE CÔCO (N = 8)

* P < 0,05

DISCUSSAO

O ácido linoleico é um ácido graxo essencial e sua deficiência promove, no rato, retardo de crescimento, dermatite esfoliativa, edema e inflamação na extremidade da cauda, queda de pelo ao redor da face e pescoço, pontos hemorrágicos e feridas na pele (BARCELLI & POLLAK, 1986).

Os diversos trabalhos que analisam os efeitos de dietas com alta e baixa concentração de ácido linoleico na progressão da doença renal, em sua maioria, não citam as alterações clínicas decorrentes da deficiência de ácido graxo essencial (KHER et al, 1985; BARCELLI & POLLAK, 1986).

Embora a quantidade total deste ácido nos tecidos seja dependente do suprimento dietético, (ANSGARD & OLIW, 1981), BARCELLI & POLLAK (1986) sugerem que um estado de deficiência verdadeiro seja provavelmente difícil de alcançar, devendo para isto que a dieta deficiente seja iniciada no período intrauterino.

No presente estudo, os animais tanto integros, como nefrectomizados, alimentados com dieta a base de gordura de côco (NLCO e NXCO) apresentaram menor ganho ponderal quando comparados com os animais alimentados com dieta a base de óleo de milho (NLMI e NXMI). Como os demais nutrientes da dieta eram idênticos e a função renal avaliada pelo clearance de creatinina endógeno não mostrou alterações significantes com relação aos dois tipos de dietas utilizadas, a diferença observada na evolução ponderal provavelmente está relacionada à baixa concentração de ácido linoleico existente na dieta a base de gordura de côco.

A necessidade de ácido linoleico mínima diária para ratos adultos tem sido considerada de 30 mg ou 1 a 2 por cento da

energia dietética total (COATES, 1987) e as quantidades recomendadas para ração de ratos adultos é de 5 a 10 g de ácido linoleico/kg de dieta (POOLE, 1986), portanto, maior que a quantidade oferecida na dieta a base de gordura de côco utilizada no presente estudo que foi de 2,6 g/kg de dieta, ou seja, 0,5 por cento da caloria dietética total.

Embora a maioria dos autores não relatem diferenças na evolução ponderal com a utilização de dietas com diferentes composições lipídicas (ROSENTHAL, SIMONE & SILBERGLET, 1974; KHER et al, 1985; IZUMI et al, 1986), HEIFETS et al (1987), observaram, em ratos, menor desenvolvimento ponderal na quinta semana de utilização da dieta com baixa concentração de ácido linoleico, a despeito da ingestão calórica comparável à dos animais com alto teor de ácido linoleico.

Quanto ao efeito da nefrectomia subtotal sobre a evolução ponderal foi notado comprometimento ponderal transitório nos animais nefrectomizados alimentados com dieta a base de óleo de milho. Enquanto que redução no ganho de peso nos animais nefrectomizados tem sido observada por alguns autores (HAYSLETT, 1969; BUERKERT et al, 1979), outros não a tem relatado (SCHULTZE et al, 1972; KAUFMAN et al, 1974; BARCELLI et al, 1982). IZUMI et al (1987) observaram menor ganho ponderal sete semanas após a realização da nefrectomia subtotal nos animais alimentados com dieta com baixa ou alta concentração de ácido linoleico.

A avaliação morfológica renal demonstrou que os animais nefrectomizados evoluíram com hipertrofia renal compensatória, tendo os rins remanescentes atingido pesos iguais ou mes-

ma maiores que o peso de um rim íntegro, bem como alterações histológicas características de esclerose glomerular, sendo estes dados semelhantes aos relatados por diversos autores (KAUFMAN et al, 1974; KAUFMAN et al, 1975; HEIFETS et al, 1987; DANIELS & HOSTETTER, 1990).

BIDANI et al (1990) citam que 12 a 14 semanas após a nefrectomia 5/6, vinte e cinco a cinquenta por cento dos glomérulos remanescentes exibem glomeruloesclerose com atrofia tubular associada a perda de nefros. Na presente casuística, a maioria dos animais nefrectomizados não apresentou glomeruloesclerose tão intensa. Entretanto, a variabilidade inter-individual na intensidade da hipertrofia e na prevalência de esclerose glomerular têm sido reconhecidas (KAUFMAN et al, 1974; PURKENSÓN et al, 1974; DANIELS & HOSTETTER, 1990) sendo citado como principal responsável, a quantidade de tecido renal previamente retirado, pois além de variar entre os diferentes estudos (KAUFMAN et al, 1974; WALDHERR & GRETZ, 1988; DANIELS & HOSTETTER, 1990) e com as diferentes técnicas utilizadas para reduzir a massa renal (WALDHERR & GRETZ, 1988), deve incluir também o erro padrão do experimentador com a utilização da mesma técnica para todos os animais (KAUFMAN et al, 1974). Apesar disto, avaliações desta ordem não tem sido feitas sistematicamente, principalmente, devido às dificuldades em quantificar, com exatidão, o percentual de massa renal removida. Também, entre outros fatores citam-se, idade (KAUFMAN et al, 1975; COURSER & STILMENT, 1975; LARSSON et al, 1980), sexo, tipo de animal (GROND et al, 1986), duração do período de observação, pressão arterial, tipo de alimentação e ingestão alimentar (RENNKE, 1986; FINE, 1986; WALDHERR & GRETZ, 1988).

Desta forma, apesar de o modelo de nefrectomia 5/6 ser bastante utilizado na literatura, torna-se complexa a comparação dos resultados entre os diferentes estudos.

Em decorrência do reduzido número de animais não foi realizada análise estatística e limitamo-nos a apresentar uma descrição qualitativa da avaliação histológica: os resultados sugerem uma tendência a lesão histológica mais exuberante nos animais nefrectomizados alimentados com dieta a base de gordura de côco. Teoricamente, dietas com diferentes concentrações de ácido linoleico podem interferir na hipertrofia renal compensatória e na lesão histológica renal, não somente por modificações nos fatores hemodinâmicos, na capacidade de agregação plaquetária ou no perfil lipídico (BARCELLI et al, 1982; KLAHR & HARRIS, 1989; BARCELLI, 1991), mas talvez, também, por modificarem a síntese de prostaglandinas, que atuariam diretamente sobre o crescimento renal. Estudos in vitro têm demonstrado que as prostaglandinas inibem a síntese do colágeno e, por isso, poderiam minimizar a progressão da lesão glomerular (ARDAILLOW, NIVEZ & ARDAILLOU, 1990).

Além disto, estudos recentes têm demonstrado a existência de correlação direta entre o grau de hipertrofia renal e extensão da lesão glomerular (BRUNNER et al, 1989; BENSTEIN et al, 1990; DANIELS & HOSTETTER, 1990). Embora no presente trabalho não possamos comprovar tal correlação, HEIFETS et al (1987) relataram maior hipertrofia e maior lesão histológica renal nos animais nefrectomizados alimentados com dieta com baixa concentração de ácido linoleico.

Dentre os estudos que avaliam o efeito da dieta com di-

ferentes concentrações de ácido linoleico sobre a doença renal, alguns autores encontraram melhora evidente do aspecto histológico com a utilização de dieta com alta concentração de ácido linoleico (BARCELLI et al, 1982; KHER et al, 1985) enquanto outros não observaram diferenças significantes (BARCELLI et al, 1986). Novamente, o tempo de observação do estudo e a quantidade de tecido renal removido podem ser fatores contribuintes para as diferenças observadas.

Baseado no conhecimento de que fatores nutricionais interferem na progressão da lesão renal (TAPP et al, 1989), diferenças no grau de hipertrofia renal compensatória e de lesão histológica entre as dietas utilizadas poderiam ter sido minimizadas, em base a evolução ponderal dos animais. Contudo, este fator não deve ter sido tão influente, visto que as diferenças no peso corporal foram estatisticamente significantes somente na última semana do estudo entre os animais nefrectomizados com dieta a base de gordura de côco e óleo de milho.

A avaliação da função glomerular através do clearance de creatinina endógena representa um valor aproximado da filtração glomerular real, uma vez que no rato pode ocorrer secreção tubular de creatinina (GLASSER, 1961). Apesar disto, o clearance de creatinina pode ser utilizado em estudo comparativo entre grupos experimentais e permite a observação dos animais em vigília, tornando a avaliação mais próxima das condições fisiológicas. A reprodutividade do método parece-nos adequada, visto que os valores obtidos para o clearance de creatinina endógeno nos animais íntegros foram comparáveis com os resultados relatados por GARCIA, GONTIJO & FIGUEIREDO (1991), autores da metodologia empregada.

BRUNO

da no presente estudo (cerca de 270 $\mu\text{l}/\text{minuto}/100$ g de peso corporal).

Para os animais nefrectomizados observamos que o clearance de creatinina em relação ao peso corporal foi cerca de cinquenta por cento inferior ao obtido para os animais íntegros, indicando a presença de insuficiência renal moderada. Coincidentes com estes dados são os obtidos por DANIELS & HOSTETTER (1990) e EL NAHAS et al (1991). EL NAHAS et al (1991) relataram clearance de creatinina em torno de 300 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso corporal nos animais íntegros e de mais ou menos 150 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de peso corporal aproximadamente 14 semanas após a nefrectomia 5/6. Ao avaliarmos, entretanto, o mesmo parâmetro em relação ao peso renal, notamos que o clearance de creatinina nos animais nefrectomizados praticamente igualou-se àquele dos animais íntegros. Embora não tenhamos dados para o cálculo do ritmo de filtração glomerular por nefro, estes dados sugerem a presença de hiperfiltração glomerular nos nefros remanescentes. Esta sugestão é reforçada pelo conceito de que o tecido renal remanescente apresenta menor número de glomérulos por grama de tecido renal, uma vez que novos nefros não são formados e o aumento do peso renal é dado por hipertrofia e hiperplasia de elementos pré-existentes, bem como, por aumento da massa tubular (KAUFMAN et al, 1974; KAUFMAN et al, 1975, HAYSLETT, 1979).

Embora a utilização de dietas que potencialmente alteram a produção de prostaglandinas devesse interferir sobre o ritmo de filtração glomerular na doença renal (DUNN & ZAMBRASKI, 1980; SCHNERMANN & BRIGGS, 1981; BALLERMANN et al, 1986; KIRSCHENBAUN & SERROS, 1981; PATRONO & DUNN, 1987), no presente

estudo não foram observadas diferenças significantes no clearance de creatinina endógeno entre as duas dietas experimentais.

Dentre os estudos com modelos de ablação renal e utilização de dietas com diferentes concentrações de ácido linoleico, BARCELLI et al (1982) observaram em ratos Sprague-Dawley parcialmente nefrectomizados, aumento dos níveis de creatinina sérica (ao redor de 0,8 a 1,0 mg %), que se estabilizaram entre a primeira e a décima segunda semana após a nefrectomia. A partir da décima segunda semana, estes autores observaram ascensão progressiva dos níveis de creatinina sérica nos animais nefrectomizados alimentados com dieta com baixa concentração de ácido linoleico, diferindo significativamente na vigésima semana pós-operatória daqueles alimentados com dieta com alta concentração de ácido linoleico.

Outros autores, por outro lado, obtiveram em tempo de observação após a nefrectomia inferior ao deste estudo, diferenças significantes na função glomerular, entre as dietas com alta e baixa concentração de ácido linoleico (IZUMI et al, 1986; HEIFETZ et al, 1987). No entanto, no estudo de IZUMI et al (1986), os autores utilizaram dieta com alta concentração de cloreto de sódio, o que levou ao aparecimento de hipertensão arterial, inclusive nos animais íntegros. HEIFETZ et al (1987), por outro lado, realizaram nefrectomia 7/8, portanto, muito mais extensa que a utilizada no presente trabalho.

Quanto à avaliação funcional tubular, observamos aumentada excreção fracionada de sódio, potássio e lítio nos animais nefrectomizados. A concentração de ácido linoleico na alimentação, por outro lado, modificou a resposta natriurética nos ani-

mais nefrectomizados e também alterou, de modo significativa a excreção fracionada de potássio tanto nos animais íntegros, como nos nefrectomizados, sem alterar o ritmo de filtração glomerular.

Para analisar estes dados, avaliaremos inicialmente os efeitos da nefrectomia 5/6 e, posteriormente, os efeitos da dieta experimental sobre os parâmetros estudados.

O manuseio renal de sódio tem sido avaliado em animais experimentais após ablação extensa da massa renal (HAYSLETT, 1968; BUERKERT et al, 1979). Após remoção cirúrgica de oitenta por cento da massa renal no rato, o balanço de sódio é alcançado através de um aumento na fração de excreção de sódio (FENa) que é inversamente proporcional à queda do ritmo de filtração glomerular (SHON, SILVA & HAYSLETT, 1974; BUERKERT et al, 1979).

No presente trabalho, obtivemos redução no ritmo de filtração glomerular de aproximadamente cinquenta por cento nos animais nefrectomizados e a fração de excreção de sódio foi em torno de três vezes maior que a dos respectivos controles íntegros. Baseado no fato de que pode ocorrer secreção tubular de creatinina na insuficiência renal (CARRIE et al, 1980), a queda no ritmo de filtração glomerular observada pode ter sido ainda maior, de forma que a proporção entre o ritmo de filtração glomerular e a fração de excreção de sódio estaria mantida. Valores de fração de excreção de sódio bastante semelhantes aos do presente estudo tem sido relatados: BANK & AYNEJIAN (1973) obtiveram em ratos íntegros FENa de $0,15 \pm 0,04$ % e, em ratos na 2ª semana após nefrectomia 3/4, FENa de $0,72 \pm 0,12$ %, sendo o clearance de inulina de $8,32 \mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ peso corporal nos animais íntegros e

de 3,28 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$ peso corporal nos animais nefrectomizados; SHON et al (1974) observaram FENa em ratos íntegros de 0,1 % e, na 3ª semana após nefrectomia 5/6, FENa de 0,3 %, com redução proporcional no clearance de inulina.

Para avaliar o nível do nefro responsável pela exuberante natriurese observada foi utilizado o método do clearance de lítio.

A habilidade do clearance de lítio refletir o aporte distal de sódio tem sido assegurada por diversos estudos (THOMSEN, 1984; THOMSEN, 1990; LEYSSAC, 1990).

É conhecido que o lítio pode interferir na função renal em humanos quando atinge valores no plasma de 1,0 mEq/litro, como ocorre em administração crônica, utilizada nas clínicas psiquiátricas. Mesmo em concentrações séricas mais baixas, pode diminuir a reabsorção de água pelo nefro distal, bloqueando a ação do hormônio antidiurético (KDOMANS, 1989; THOMSEN, 1990). Nos estudos de clearance de lítio, a dose aguda de lítio utilizada deve resultar em nível sérico inferior a 0,4 mEq/litro, concentração esta que parece não alterar a função renal (THOMSEN, 1984; KDOMANS, 1989).

Os valores obtidos para o lítio plasmático, no presente trabalho, ficaram seguramente abaixo destes níveis, de forma que uma influência direta do lítio sobre os vários parâmetros estudados torna-se pouco provável.

No presente estudo, observamos ampla variabilidade nos resultados do clearance de lítio tanto entre os animais nefrectomizados como entre os animais íntegros, como já relatado em seres

humanos por BOER et al (1989). Apesar disto, estes resultados podem ser adequados para a comparação entre os grupos experimentais estudados.

Desta forma, obtivemos nos animais nefrectomizados clearance de lítio três vezes maior que nos controles. Consequentemente, a reabsorção proximal fracionada de sódio calculada foi menor nos animais nefrectomizados quando comparada aos animais íntegros. O aporte distal de sódio foi três vezes maior nos nefrectomizados, o que, provavelmente, suscitou mecanismos compensatórios de reabsorção distal. Desta forma, observamos que a reabsorção distal fracionada de sódio nos animais nefrectomizados foi maior que a dos animais íntegros. Esta compensação porém, ocorreu de forma incompleta, pois a fração de excreção de sódio permaneceu maior nos nefrectomizados.

Estes resultados sugerem uma participação importante do túbulo proximal na natriurese deste modelo experimental e estão de acordo com os resultados de TSUCHIYA et al (1989). Estes autores estudaram cães três a quatro semanas após a nefrectomia subtotal e encontraram nos animais nefrectomizados fração de excreção de lítio duas vezes acima da obtida para os animais íntegros.

Em estudos utilizando micropunção no modelo de redução de massa renal já foram encontradas reabsorção proximal fracionada de sódio diminuída (SCHULTZE, WEISSER & BRICKER, 1972; WEBER, LINANDI & BRICKER, 1975; BUERKERT et al, 1979) e normal (HAYSLITT, KASHIGARIAN & EPSTEIN, 1969; BANK & ANYNEDJIAN, 1973).

Contudo, após estudos que demonstraram que a redução na reabsorção proximal fracionada de sódio permanecia inalterada,

enquanto a fração de excreção de sódio se modificava paralelamente com alteração na ingestão de sódio, sugeriu-se que os ajustes na reabsorção fracionada de sódio deveriam ocorrer em porções mais distais no nefro (WEBER et al, 1975). Esta suposição foi reforçada pela demonstração de redução na reabsorção fracionada de sódio na alça de Henle no cão com rim remanescente, (WEN et al, 1973).

Embora estes dados contrariem os resultados encontrados no presente trabalho, o método do clearance de lítio, utilizado como marcador da reabsorção proximal de sódio, fornece informação a respeito do manuseio tubular de ions do rim como um todo, incluindo atuação dos nefros superficiais e justamedulares, o que pode justificar as diferenças encontradas com relação aos resultados obtidos através da micropunção. A este respeito, BUERKERI et al (1979), estudando ratos submetidos a nefrectomia 5/6, através de micropunção e métodos de clearance, obtiveram aumento no SNGFR similares nos nefros superficiais e profundos e observaram que nestas duas populações de nefros há aumento no aporte de sódio, potássio e água para o final do túbulo proximal, em decorrência de aumento na carga filtrada e redução na reabsorção nas porções mais próximas do nefro. Além disto, em relação ao aporte, estes autores observaram redução significativa na reabsorção de sódio a nível de túbulo coletor terminal, sugerindo ser este o local de maior alteração compensatória na redução extensa da massa renal.

No presente trabalho é sugerido também, que o nefro distal participe, visto haver aumento da fração de excreção de

potássio nos animais nefrectomizados em relação aos controles. A caliurese observada neste modelo não parece ser explicada somente em decorrência da reabsorção distal de sódio aumentada (SCHULTZE et al, 1971; BANK & AYNEDJIAN, 1973), mas sim, por uma alteração no manuseio distal de potássio, que alguns autores tem demonstrado ocorrer a nível de túbulo coletor (BANK & AYNEDJIAN, 1973; SHON et al, 1974), enquanto outros apontam para um aumento da secreção de potássio a nível de túbulo distal, antes do túbulo coletor (BUERKERT et al, 1979). Embora o aumento no aporte de potássio para o final do túbulo proximal tenha sido demonstrado, particularmente nos nefros superficiais (decorrente da carga filtrada aumentada e reabsorção proximal fracionada diminuída) estas alterações proximais tem sido consideradas apenas um fator adicional para a homeostase do potássio neste modelo (BUERKERT et al, 1979).

Por outro lado, a dieta experimental utilizada no presente estudo também modificou o manuseio tubular de ions, tanto nos animais íntegros, como nos nefrectomizados.

Em relação aos animais íntegros, a composição lipídica da dieta não interferiu na fração de excreção de sódio. Apesar disto, observaram-se diferenças no manuseio tubular deste ion. A fração de reabsorção proximal fracionada de sódio foi maior nos animais íntegros alimentados com gordura de côco que nos alimentados com óleo de milho, embora o aporte distal de sódio não tenha diferido de forma estatisticamente significante. Entretanto, a reabsorção distal fracionada de sódio nos animais alimentados com óleo de milho, foi significativamente maior que a dos animais

alimentados com gordura de côco, de modo que a fração de excreção de sódio não diferiu entre eles.

A fração de excreção de potássio também foi maior nos animais alimentados com óleo de milho do que naqueles alimentados com gordura de côco.

Alterações na excreção de eletrólitos com a utilização destas dietas tem sido demonstradas. ADAM & WOLFRAM (1984), relataram, em seres humanos, excreção urinária aumentada de sódio com ingestão de alta quantidade de ácido linoleico na dieta. Entretanto, não observaram efeitos do ácido linoleico sobre a excreção de água ou potássio e concluíram que o ácido linoleico da dieta pode ter relevância clínica para o balanço eletrolítico no homem. ROSENTHAL, SIMONE & SILBERGLEIT (1974), estudando ratos íntegros submetidos à sobrecarga salina, encontraram hipertensão arterial e menor excreção de sódio e potássio nos animais alimentados com dieta deficiente de ácido linoleico comparada aos animais com suplementação deste ácido graxo essencial. Resultados semelhantes têm sido também obtidos em cães com a utilização de inibidores de PGs (ALTSHELER et al, 1978).

Ainda com relação ao efeito da dieta experimental, os resultados do presente estudo revelaram fração de excreção de sódio, potássio, e de lítio e clearance de lítio significativamente menores nos animais nefrectomizados alimentados a base de gordura de côco comparado com os animais nefrectomizados alimentados a base de óleo de milho.

Ao considerarmos o clearance de lítio como um marcador da reabsorção proximal de sódio obtivemos, através dos parâmetros

calculados, reabsorção proximal fracionada de sódio maior nos animais nefrectomizados alimentados a base de gordura de côco em relação aos animais nefrectomizados alimentados com óleo de milho. Conseqüentemente, o aporte distal de sódio foi significativamente maior nos animais alimentados a base de óleo de milho, os quais apresentaram reabsorção distal fracionada de sódio significativamente maior do que os animais alimentados a base de gordura de côco, provavelmente, num mecanismo compensatório para reabsorver o excesso de sódio liberado pelo túbulo proximal. Esta compensação, entretanto, foi incompleta, uma vez que a fração de excreção de sódio nestes animais manteve-se significativamente acima daquela obtida para os animais nefrectomizados alimentados a base de gordura de côco.

Quanto à fração de excreção de potássio, os resultados demonstraram, à semelhança dos resultados obtidos para os animais íntegros, caliurese significativamente maior nos animais nefrectomizados alimentados a base de óleo de milho comparado com os nefrectomizados alimentados a base de gordura de côco.

Embora nossos dados não nos permitam inferir sobre os mecanismos envolvidos nas alterações da excreção eletrolítica observada com as dietas experimentais utilizadas, de modo especulativo, algumas hipóteses podem ser consideradas.

Baseado no fato de que estas dietas interferem com a produção de ácido araquidônico e, portanto, com a síntese de prostaglandinas, as diferenças encontradas na excreção tubular de ions entre elas poderiam ser decorrentes das supostas diferenças de síntese das prostaglandinas, que sabidamente alteram a excre-

ção de sódio e potássio (KOKKO, 1981; LEVENSON et al, 1982; RAYMOND & HIFSCHITZ, 1986).

Desta forma, RUBINGER et al (1985), estudando ratos adultos quatro semanas após a realização de nefrectomia 5/6, observaram naqueles em que se administrou um bloqueador da síntese de PGs (indometacina), redução significativa na excreção absoluta e fracionada de sódio e potássio comparada aos animais nefrectomizados 5/6 controles, sem alteração significativa no *clearance* de creatinina. Estes resultados estão de acordo com os obtidos no presente trabalho em relação aos animais nefrectomizados alimentados com gordura de côco, a qual, presumivelmente, promoveu uma diminuição na síntese de PGs.

O mecanismo natriurético das PGs não é bem compreendido, sendo um mecanismo possível sua atuação direta no túbulo renal. A este respeito, embora os mecanismos e sítios de ação das PGs no nefro ainda não estejam bem estabelecidos, tem se observado sua maior atuação a nível de alça ascendente espessa de Henle e túbulo coletor (HIGASHIGARA et al, 1979; KOKKO, 1981; KAOJAREN et al, 1983; RUBINGER et al, 1990). Estes dados poderiam parecer contrários aos resultados aqui obtidos sugerindo a presença de natriurese de origem proximal. Entretanto, as PGs poderiam promover natriurese proximal por seu efeito hemodinâmico: aumentariam o fluxo sanguíneo renal com subsequente diminuição na fração de filtração, promovendo modificações nas pressões oncótica e hidrostática a nível de capilares peritubulares e reduzindo a reabsorção proximal fracionada de sódio (HAYSLETT, 1973; ICHIKAWA & BRENNER, 1979; LEVENSON et al, 1982; RUBINGER et al, 1985). Con-

tudo, as PGs, ainda por seu efeito hemodinâmico, poderiam aumentar o fluxo sanguíneo medular (KRAMER, GLANZER & DUSING, 1981) e levar a hipotonicidade medular, reduzindo a reabsorção de sódio a nível de alça ascendente de Henle (KRAMER et al, 1981; RUBINGER et al, 1985).

Ainda, o sistema prostaglandina-tromboxano por interagir com outros sistemas hormonais, tais como sistema renina-angiotensina-aldosterona (LEVENSON et al, 1982; BALLERMANN et al, 1986; KATAYAMA et al, 1987) poderia exercer uma atuação a nível de nefro proximal.

Como outra hipótese, de forma meramente especulativa, poderíamos aventar que mecanismos ainda não bem definidos responsáveis pelo que se define como "natriurese pressórica" poderiam estar presentes, visto que hiperfiltração e hipertensão do capilar glomerular são achados bastante conhecidos no modelo de nefrectomia subtotal (HARRIS et al, 1986; RENNKE, 1986). Neste caso, um possível desbalanço entre Angiotensina II e prostaglandinas poderiam estar desempenhando um papel na reabsorção proximal de sódio (NAVER et al, 1986; ROMERO & KNOX, 1988; ROMAN & LIANDIS, 1990).

Além disto, outros fatores, podem estar atuando sobre o manuseio do sódio no modelo experimental estudado: o ácido linoleico é precursor também dos produtos de ativação da lipooxigenase, como os leucotrienes e, também, da epooxigenase. A atuação destas substâncias a nível tubular renal tem sido demonstradas recentemente (ARDAILLOU et al, 1986; SCHLONDDORFF, 1986) e ativi-

dade da epooxigenase, por exemplo, já foi descrita a nível tubular proximal (SCHLONDORFF, 1986).

Enfim, são inúmeros os possíveis mecanismos pelos quais as dietas com diferentes concentrações de ácido linoleico podem modificar o manuseio renal de sódio.

A correlação dos dados aqui obtidos com os da literatura fica bastante dificultada, uma vez que nos diversos trabalhos sobre o efeito das dietas com diferentes concentrações de ácido linoleico na evolução da doença renal crônica, avaliação da excreção eletrolítica não tem sido realizada sistematicamente (HURD et al, 1981; BARCELLI et al, 1982; DUBOIS et al, 1982; BARCELLI et al, 1986; HEIFETS et al, 1987), o que seria de utilidade visto que na ablação extensa de massa renal comumente se desenvolve hipertensão arterial volume-dependente (IZUMI et al, 1986) e, nestas circunstâncias, um efeito antinatriurético poderia elevar ainda mais a pressão arterial sistêmica, a qual tem se mostrado mais exuberante em dietas com baixa concentração de ácido linoleico (TOBIAN et al, 1982; IZUMI et al, 1986; HEIFETS et al, 1987; DUSING & SHCERF, 1990) e este ser um fator agravante na evolução da doença renal crônica (ANDERSON et al, 1985; BIDANI et al, 1990; KASISKI et al, 1990)

Assim, os resultados do presente estudo demonstram, claramente, um efeito da dieta com diferentes concentrações de ácido linoleico sobre a natriurese e caliurese no modelo de ne-rectomia subtotal, e desta forma, além dos fatores que vêm sendo citados como responsáveis para as diferenças observadas entre as dietas com alta e baixa concentração de ácido linoleico sobre a

doença renal (modificações nos padrões hemodinâmicos, na agregabilidade plaquetária e no perfil lipídico), um outro fator a ser considerado seria a influência da própria dieta sobre o balanço de sódio e potássio na patologia renal.

CONCLUSÕES

1. A concentração de ácido linoleico na dieta não modificou significativamente a intensidade da hipertrofia renal compensatória e o clearance de creatinina em animais nefrectomizados avaliados na 14ª semana de estudo.
2. A natriurese adaptativa no modelo de nefrectomia 5/6 revelou-se proximal, quando avaliada pelo clearance de lítio.
3. Nos animais íntegros, a excreção fracionada de potássio foi menor em dieta com baixa concentração de ácido linoleico.
4. O conteúdo de ácido linoleico na dieta interferiu no manuseio renal de sódio e potássio em animais nefrectomizados, sendo a natriurese e caliurese adaptativas deste modelo menor em dieta com baixo teor deste ácido graxo essencial.

RESUMO

Ratos Wistar, machos, com aproximadamente 10 semanas de idade, foram submetidos à nefrectomia 5/6 (Nx5/6) e alimentados com dieta com baixa concentração de ácido linoleico (gordura de côco - NXCO) ou alta concentração de ácido linoleico (óleo de milho - NXMI) por um período de 14 semanas.

Na 14ª semana após a Nx5/6 realizou-se o estudo morfológico renal, bem como o estudo funcional que constou no clearance de creatinina, clearance de lítio e excreção fracionada de sódio, potássio e lítio nos dois grupos nefrectomizados (NXCO e NXMI) e respectivos controles íntegros (NLCO e NLMI).

A análise morfológica revelou exuberante hipertrofia renal compensatória e esclerose glomerular leve nos animais nefrectomizados. A análise funcional revelou clearance de creatinina cerca de 50% menor nos animais nefrectomizados em relação aos controles, quando avaliado por peso corporal, mas não demonstrou modificação da filtração glomerular por peso de rim, sugerindo a presença de hiperfiltração glomerular. Os animais nefrectomizados apresentaram fração de excreção de sódio, fração de excreção de potássio e clearance de lítio maiores que os animais íntegros ($p < 0,05$), sugerindo, a julgar pelo clearance de lítio, participação do nefro proximal na natriurese deste modelo. Em relação à dieta, os animais nefrectomizados alimentados a base de óleo de milho apresentaram fração de excreção de sódio, potássio e lítio maiores que os animais nefrectomizados alimentados com dieta a base de gordura de côco ($p < 0,05$). Para os animais íntegros, a influência da dieta foi semelhante ($p < 0,05$), sem modificações na fração de excreção de sódio.

Os resultados permitem concluir que a ingestão de ácido linoleico na dieta exerce um papel no manuseio tubular renal de sódio e potássio, em animais íntegros e na natriurese e caliurese adaptativas do modelo experimental estudado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, O. & WOLFRAM, G. - Effect of linoleic acid intakes on prostaglandin biosynthesis and kidney function in man - *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40 : 763 - 770, 1984.
- ABE, K.; SATO, M.; IMAI, Y.; HARUYAMA, T.; SATO, K.; HIWATARI, M.; KASAI, Y. & YOSHINAGA, K. - Renal Kallikrein-kinin : Its relation to renal prostaglandin and renin-angiotensin - aldosterone in man. *Kidney Intern.*, 19 : 869 - 880, 1981.
- ALVES FILHO, G. -- Interrelação entre os sistemas, renina-angiotensina, nervoso autônomo e sal na hipertensão arterial induzida por metilprednisolona em ratos. São Paulo, 1983. (Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina).
- ALTSHELER, P.; KLAHR, S.; ROSENBAUM, R.; & SLATOPOLSKY, E. - Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on renal sodium excretion in normal dogs and dogs with reduced renal mass. *Am. J. Physiol*, 235 : 338 - 344, 1978.
- ANDERSON, S.; MEYER, T.W.; RENNKE, H.G. & BRENNER B.M. - Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass - *J. Clinical Investigation*, 76 : 612 - 619, 1985.
- ANGGARD, E. & OLIW, E. - Formation and metabolism of prostaglandins in the kidney. *Kidney Intern.*, 19 : 771 - 780, 1981.

- ARDAILLOU, R.; BAUD, L. & SRAER, J. - Leukotrienes and other lipoxygenase products of arachidonic acid synthesized in the kidney. *The Am. J. Med.*, 81(52B) : 12 - 22, 1986.
- ARDAILLOU, N.; NIVEZ, M.P. & ARDAILLOU, R. - Effect of prostaglandin (PGE₂) on proline uptake and collagen synthesis by cultured human mesangial cells. *Kidney Intern.*, 38(6) : 1151 - 1158, 1990.
- BALLERMANN, B.J.; LEVENSON, D.J. & BRENNER, B.M. - Renin, Angiotensin, Kinins, Prostaglandin and Leukotrienes. In: BRENNER, B.M. & RECTOR, F.C. Jr - *The kidney*. 3rd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986, 1553 - 1585.
- BANK, N. & AYNEDJIAN, H.S. - A microcomputer study of potassium excretion by the remnant kidney. *The J. Clin. Investigation*, 52 : 1480 - 1490, 1973.
- BARCELLI, U.O.; WEISS, M. & POLLAK, V.E. - Effects of a dietary prostaglandin precursor on the progression of experimentally induced chronic renal failure. *J. Lab. and Clin. Med.*, 100 : 786 - 797, 1982.
- BARCELLI, U.O.; MIYATA, J.; ITO, Y.; GALLON, L.; LASKARZEWSKI, P.; WEISS, M.; HITZEMANN, R. & POLLAK, V.E. - Beneficial effects of polyunsaturated fatty acids in partially nephrectomized rats. *Prostaglandins*. 1986

- BARCELLI, U.O. & POLLACK, V.E. - Prostaglandin and progressive renal insufficiency In: MITCH, W.E.; BRENNER, B.M. and STEIN, J.H. - *The Progressive Nature of Renal Disease*. New York. - Churchill L., 1986, p. 65 - 80.
- BARCELLI, U.O. - Effect of dietary prostaglandin precursors on the progression of renal disease in animals. *Kidney Intern*, 39(Suppl 31): S-57 - S-64, 1991.
- BENSTEIN, J.A.; FEINER, H.D.; PARKER, M. & DWORKIN, L.D. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am. J. Physiol*, 258(6, part 2) : F 1675 - F 1681, 1990.
- BIDANI, A.K.; MITCHEL, K.D. & SCHWARTZ, M.M.; NAVAR, L.G. & LEWIS, E. J. - Absence of glomerular injury or nephron loss in a normotensive rat remnant kidney model - *Kidney Intern*, 38 : 28 - 38, 1990.
- BOER, W.H.; KOOMANS, H.A.; BEUTLER, J.J.; GAILLARD, C.A.; RABELINK, A.J.; & MEES, E.J.D. - Small intra and large inter-individual variability in lithium clearance in human. *Kidney Intern*, 35: 118 - 1188, 1989.
- BOER, W.H.; KOOMANS, H.A. & MEES, E.J.D. - Lithium clearance in healthy humans suggesting lithium reabsorption beyond the proximal tubules. *Kidney Intern.*, 37(28) 539 - 544, 1990.

BONVENTRE, J.V. & NEMENOFF, R. - Renal tubular arachidonic acid metabolism. *Kidney Int*, 39 : 438 - 449, 1991.

BEUKERS, J.J.B.; WAL, A.V.D.; HOEDEMAEKER, P.J. & WEENING, J.J. - Converting enzyme inhibition and progressive glomerulosclerosis in the rat - *Kidney Intern*, 32 : 794 - 800, 1987.

BRANDT, M.A.; FINK, G.D. & CHIMOSKEY, J.E. - Plasma atrial natriuretic peptide in conscious rats with reduced renal mass. *FASEB J.*, 3 : 2302 - 2307, 1989

BRENNER, B.M.; MEYER, T.W. & HOSTETTER, T.H. - Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *The New Engl J. Medicine*, 307 (11) : 652 - 659, 1982.

BRICKER, N.S.; ORLOWSKI, T.; KIME, S.W.Jr. & MORRIN, P.A.F. - Observation in the functional homogeneity of the nephron population in the chronically diseased kidney of the dog. *J. Clin. Invest.*, 39 : 1771 - 1776, 1960

BRUNNER, F.P.; THIEL, G.; HERMLE, M.; BOCK, H. & MIHATSCH, M.J. - Long-term enalapril and verapamil in rats with reduced renal mass - *Kidney Intern*, 36 : 969 - 977, 1989.

BUEKERT, J.; MARTIN, D.; PRASAD, J.; CHAMBLESS, S. & KLAHR, S.

Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. *Am. J. Physiol*, 236(5) : 454 - 464, 1979.

CARRIE, B. J.; GOLBETZ, H. V.; MICHAELS, A. S. & MEYERS, B. D. -

Creatinine an inadequate filtration marker in glomerular diseases. *The Am. J. Med.*, 69 : 177 - 182, 1980.

CIABATTONI, G.; CINDOTTI, G. A.; PIERUCCI, A.; SIMONETTI, B. M.; MANZI,

M.; PUGLIESE, F.; PECCI, G.; TAGGI, F. & PATRONO, C. - Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *N. Eng. J. Med.*, 310 : 279 - 283, 1984

CLARK, W. F.; PARBTANI, A.; PHILBRICK, D.; MACDONALD, J. W. D.;

SMALLBONE, B.; REID, B.; HOLUB, B. J. & KREEFT, J. - Comparative efficacy of dietary treatments on renal function in rats with sub-total nephrectomy : renal polyunsaturated fatty acid incorporation and prostaglandin excretion. *Clinical Nephrology*, 33(1) : 25 - 34, 1990.

COATES, M. E. - Feeding and watering. In : TUFFERY, A. A. -

Laboratory Animals: An Introduction for New Experimenters, John Wiley & Sons Ltd., 1987 : 203 - 223.

CONOVER, W. J. - *Practical Nonparametric Statistics* John Wiley &

Sons Inc., New York, 1971.

- COOK, H.T.; CATTELL, V.; SMITH, J.; SALMON, J.A. & MONCADA, S. -
Effect of a thromboxane synthetase inhibition on eicosanoid
synthesis and glomerular injury during acute unilateral
glomerulonephritis in the rat. *Clin. Nephrol.* 26(4) : 195 -
202, 1986.
- COUSER, W.G.; & STILMANT, M.M. - Mesangial lesions and focal
glomerular sclerosis in the aging rat. *Lab. Invest.* 33(5) :
491 - 501, 1975.
- DANIELS, B.S & HOSTETTER, T.H. - Adverse effects of growth in the
glomerular microcirculation. *Am. J. Physiol.* 258 (5 - part
II) : 1409 - 1416, 1990.
- DUBOIS, C.H.; FOIDART, J.B.; DECHENNE, C.A. & MAHIEU, P.R. - Effects
of a diet deficient in essential fatty acids on the
glomerular hypercellularity occurring in the course of
nephrotoxic serum nephritis in rats. *Kidney Intern.* 21 (sup.
11) : 5 - 39, 1982.
- DUNHAM, E.W.; BALASINGAM, M.; PRICKETT, D.S. & NICKELL, E.C. -
Effects of essential fatty acid deficiency on prostaglandin
synthesis and fatty acid composition in rat renal medulla.
Lipids. 13, 892, 1978
- DUNN, M.J. & ZAMBRASKI, E.J. - Renal effects of drugs that inhibit
prostaglandin synthesis. *Kidney Intern.*, 18 : 609 - 622,
1980.

- DUSING, R & SCHERF, H - Dietary linoleic acid deprivation : An experimental model of Salt - Sensitive Hypertension. *Klim Wochenschr*, 68 (XX) : 4 - 10, 1990.
- EL NAHAS, A.M.; BASSE, A.H.; COPE, G.H.; & CARPENTIER, J.E.L. - Role of growth hormone in the development of experimental renal scarring. *Kidney Intern.*, 40 : 29 - 34, 1991.
- EPSTEIN, M.; LIFSCHITZ, M. & RAPPAPORT, K. - Augmentation of prostaglandin production by linoleic acid in man. *Clinical Science*, 63 : 565 - 571, 1982.
- FINE, L. - The biology of renal hypertrophy - *Kidney Intern.*, 29 : 619 - 634, 1986.
- FISCHER, S. & WEBER, P.C. - Prostaglandin I₃ is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature*, 307(12) : 165 - 168, 1984.
- FOMON, S.J. - *Nutricion Infantil*, 2ª ed., México, Interamericana, 1976 : 147
- GARCIA, W.E.; GONTIGO, J.A.R.; & FIGUEIREDO, J.F. - "Clearance" de lítio como método de avaliação do manuseio tubular de sódio em ratos acordados, estudados em gaiolas metabólicas. *J. Bras. Nefrol*, 13(3) : 89 - 94, 1991.

- GLASSER, L. - Renal excretion of creatinin in the rat. *Am. J. Physiol.*, 200 : 167, 1961
- GREGGER, R. - Possible sites of lithium transport in the nephron. *Kidney Intern.*, 37(28) : 526 - 530, 1990
- GODINICH, M.J. & BATTLE, D.C. - Renal tubular effects of lithium. *Kidney Intern.*, 37(28) : 552 - 557, 1990.
- GROND, J.; BEUKERS, J.Y.B.; SCHILTHINS, M.S.; WEENING, J.J. & ELEMA, J.D. Analysis of renal structural and functional features in two rat strains with a different susceptibility to glomerular sclerosis. *Lab. Invest.* 54(1) : 77 - 83, 1986.
- HANDLER, J.S. - Vasopressin - prostaglandin interactions in the regulation of epithelial cell permeability to water. *Kidney Intern.*, 19 : 831 - 838, 1981
- HARRIS, R.C.; MEYER, T.W. & BRENNER, B.M. - Nephron adaptation to renal injury. In : BRENNER, B.M. and RECTOR, F.C. Jr. - *The Kidney*, 3rd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986 : 1553 - 1585.
- HARRIS, D.C.H.; HAMMOND, W.S.; BURKE, T. & SCHRIER, R.W. - Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure - *Kidney Intern.*, 31 : 41 - 46, 1987.

HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M. & EPSTEIN, F.H. - Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *The J. of Clin. Invest.*, 47 : 774 - 782, 1968.

HAYSLETT, J.P.; KASHGARIAN, M. & EPSTEIN, F.H. - Mechanism of change in the excretion of sodium per nephron when renal mass is reduced. *The J. Clin. Invest.*, 48 : 1002 - 1006, 1969.

HAYSLETT, J.P.; - The effect of changes in hydrostatic pressure in peritubular capillaries on the permeability of the proximal tubule. *J. Clin. Invest.* 52 : 1314 - 1319, 1973.

HAYSLETT, J.P.; - Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Reviews*, 59(1) : 137 - 164, 1979

HEIFETS, M.; MORRISSEY, J.J.; PURKERSON, M.L.; MORRISON, A.R. & KLAHR, S. - Effect of dietary lipids on renal function in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Intern*, 32 : 335 - 341, 1987.

HENRY, J.B. - Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 16th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.

HENRICH, W.L. - Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Intern.*, 19 : 822 - 830, 1981

- HIGASHIHARA, E.; STOKES, J. B.; KOKKO, J. P.; CAMPBELL, W. B. & DUBOSE, T. D. Jr. - Cortical and papillary micropuncture examination of chloride transport in segments of the rat kidney during inhibition of prostaglandin production. *J. Clin. Invest.*, 64 : 1277 - 1287, 1979.
- HOLSTEIN - RATHLOU, N. H. - Lithium transport across biological membranes. *Kidney Intern.*, 37(28) : S-4 - S-9, 1990.
- HOSTETTER, T. H. & NATH, K. A. - Role of prostaglandins in experimental renal disease. *Contrib. Nephrol.* 75 : 13 - 8, 1989.
- HURD, E. R.; JOHNSTON, J. M.; OKITA, J. R.; MACDONALD, P. C.; ZIFF, M. & GILLIAN, J. N. - Prevention of glomerulonephritis and prolonged survival in NZB/NZW F₁ hybrid mice fed an essential fatty acid-deficient diet. *J. Clin. Invest.*, 67 : 476 - 485, 1981.
- ICHIKAWA, I. & BRENNER, B. M. - Mechanism of inhibition of proximal tubule fluid reabsorption after exposure of the rat kidney to the physical effects of expansion of extracellular fluid volume. *J. Clin. Invest.*, 64 : 1466 - 1474, 1979.

- IKOMA, M.; KAWAMURA, T.; KAKINUMA, Y.; FOGO, A. & ICHIKAWA, I. - Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions - *Kidney Intern.*, 40 : 195 - 202, 1991.
- ITO, Y.; BARCELLI, U.; YAMASHITA, W.; WEISS, M.; DEDDENS, J. & POLLAK, V.E. - A low protein-high linoleate diet increases glomerular PGE₂ and protects renal function in rats with reduced renal mass. *Prostagl. Leuk. and Med.* 28 : 277 - 284, 1987.
- IZUMI, Y.; WEINER, T.W.; FRANCO-SAENZ, R. & MULROW, P.J. - Effects of dietary linoleic acid on blood pressure and renal function in subtotally nephrectomized rats. *Proc. of the Soc. for experimental Biol. and Med.* 189 : 193 - 198, 1986.
- KAOJARERN, S.; CHENNAVASIN, P.; ANDERSON, S. & BRATER, D.G. - Nephron site of effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on solute excretion in humans. *Am. J. Physiol.*, 244 : 134 - 139, 1983.
- KASISKE, B.L.; O'DONNELL, M.P.; COWARDIN, W. & KEANE, W.F. - Lipids and the kidney. *Hypertension*, 15(5) : 443 - 450, 1990.
- KATAYAMA, S.; ATTALLAH, A.A.; STAHL, R.A. & LEE, J.B. - Effect of Sar¹-Ileu⁸-angiotensin on renal prostaglandin E₂ biosynthesis and excretion. *J. Lab. Clin. Med.*, 109 : 504 - 508, 1987.

- KAUFMAN, J.M.; DIMEOLA, H.J.; SIEGEL, N.J.; LYTTON, B.; KASHGARIAN, M.
& HAYSLETT, J.P. - Compensatory adaptation of structure and
function following progressive renal ablation. *Kidney
Intern*, 6 : 10 - 17, 1974.
- KAUFMAN, J.M., HARDY, R. & HAYSLETT, J.P. - Age-dependent
characteristics of compensatory renal growth. *Kidney Intern.*
, 8 : 21 - 26, 1975 a.
- KAUFMAN, J.M.; SIEGEL, N.J. & HAYSLETT, J.P. - Functional and he-
modynamic adaptation progressive renal ablation *Circulation
Research*, 36 : 286 - 293, 1975 b.
- KHER, V.; BARCELLI, U.; WEISS, M.; & POLLACK, V.G. - Effects of
dietary linoleic acid enrichment on induction of immune
complex nephritis in mice. *Nephron*, 39 : 261, 1985.
- KIRCHNER, K.A. - Effect of diuretic and antidiuretic agents on
lithium clearance as a marker for proximal delivery. *Kidney
Int.* 37 : 522, 1990.
- KIRSCHENBAUM, M.A.; & SERROS, E.R. - Effect of prostaglandin
inhibition on glomerular filtration rate in normal and
uremic rabbits. *Prostaglandins*, 22(2) : 245 - 254, 1981.

- KLAHR, S.; HEIFETS, M. & PURKINSON, M.L. - The influence of anti coagulation on the progression of experimental renal disease. In: W.E. MITCH, B.M. BRENNER, J.H. STEIN, *The Progressive Nature of Renal Disease*, New York, Churchill Livingstone, 1986, p 45 - 64.
- KLAHR, S.; & HARRIS, K. - Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Intern*, 36 (Suppl 27) : S-27 - S-31, 1989.
- KOOMANS, H.A.; BOER, W.H. & MEES, E.J.D. - Editorial review: Evaluation of lithium clearance as a marker of proximal tubule sodium handling. *Kidney Int*, 36 : 2 - 12, 1989.
- KOKKO, J.P. - Effect of prostaglandins on renal epithelial electrolyte transport. *Kidney Intern.*, 19 : 791 - 796, 1981.
- KRAMER, H.J.; GLANZER, K. & DUSING, R. - Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion. *Kidney Intern*, 19 : 851 - 859, 1981.
- LARSSON, L.; APERIA, A. & WILTON, P. - Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Intern.*, 18 : 29 - 35, 1980.
- LEE, J.B.; CROWSHAW, K.; TAKMAN, B.H.; ATTREP, K.A. & BOUGOUTAS, J.Z. - Identification of prostaglandins E₂, F_{2x} and A₂ from rabbit kidney medulla. *Biochem, J.*, 105 : 1251 - 1260, 1967.

- LEYSSAC, P.P. - Validity of the lithium clearance concept assessed with micropuncture studies. *Kidney Intern.*, 37(28) : 517 - 521, 1990.
- LEVENSON, D.J.; SIMMONS, C.E. Jr; & BRENNER, B.M. - Arachidonic acid metabolism, Prostaglandins and the kidney. *The American J. Med.*, 72 : 354 - 374, 1982.
- LIANDS, E.A.; & DUNN, M.J. - Glomerular Thromboxane (TxA₂) Synthesis and Acute Hemodynamic Changes in Nephrotoxic Serum Nephritis (NTN) - *Clin. Research.*, 30(4) : 786 A, 1982.
- LOGAN, J.L.; MICHAEL, U.F. & BENSON, B. - Effects of dietary fish oil on renal growth and function in uninephrectomized rats - *Kidney intern.*, 37 : 57 - 63, 1990.
- MACLEAN, A.J. & HAYSLETT, J.P. - Adaptive change in ammonia excretion in renal insufficiency. *Kidney Intern.*, 17 : 595 - 606, 1980.
- MALT, R.A. - Compensatory Growth of the Kidney - *The New England Journal of Medicine*, 280(26) : 1446 - 1459, 1969.
- MEES, E.J.D. - History of the "lithium concept". *Kidney Intern.*, 37(28) : S-2 S-3, 1990.

MISKELL, C.A. & SIMPSON, D.P. - Hyperplasia precedes increased glomerular filtration rate in rat remnant kidney - *Kidney International*, 37 : 758 - 766, 1990.

NAVAR, L.G.; PAUL, R.V.; CARMINES, P.K.; CHOU, C.L. & MARSH, D.J. - Intrarenal mechanisms mediating pressure natriuresis: role of angiotensin and prostaglandins. *Federation Proc.*, 49 : 2885 - 2891, 1986.

NEEDLEMAN, S.W.; SPECTOR, A.A.; & HOAK, J.C. - Enrichment of human platelet phospholipids with linoleic acid diminishes thromboxane release. *Prostaglandins*, 24 : 607, 1982

NIWA, T.; MAEDA, K.; NAOTSUKA, Y.; ASADA, H.; KOBAYASHI, S.; SHIBATA. - Improvement of renal function with prostaglandin E₁ infusion in patients with chronic renal disease. *Lancet*, 2 : 687, 1982.

OLSON, J.L.; HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M. & VENKATACHALAM, M.A. - Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass - *Kidney Intern.*, 22 : 112 - 126, 1982.

OLSON, J.L. - Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass - *Kidney Intern.*, 25 : 376 - 382, 1984.

- ORTOLA, F.V.; BALLERMANN, B.J. & BRENNER, B.M. - Endogenous ANP augments fractional excretion of Pi, Ca, and Na in rats with reduced renal mass. *Am. J. Physiol.*, 255 : 1091 - 1097, 1988
- PATRONO, C. & DUNN, M.J. - The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Intern.*, 32 : 1 - 12, 1987
- PRICKETT, J.D.; ROBINSON, D.R. & STEINBERG, A.D. - Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NXW F₁ mice - *J. Clin. Invest.*, 68 : 556 - 559, 1981.
- PRICKETT, J.D.; ROBINSON, D.R. & STEINBERG, A.D. - Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid upon autoimmune nephritis in female NZB x NZW F₁ mice - *Arthritis and Rheumatism*, 26(2) : 133 - 139, 1983.
- POOLE, T.B. - *The ufan handbook on the care of management of laboratory animals*. In : POOLE, J.B., 6th ed., New York, Churchill Livingstone Inc., 1986.
- PURKERSON, M.L.; HOFFSTEN, P.E. & KLAHR, S. - Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Intern.*, 9 : 407 - 417, 1976.

- PURKERSON, M.L.; JOIST, J.H.; YATES, J.; VALDES, A.; MORRISON, A. & KLAHR, S. - Inhibition of thromboxane synthesis ameliorates the progressive kidney disease of rats with subtotal renal ablation. *Proceedings of the Nat. Acad. Sciences of USA*. 82 : 193 - 197, 1985.
- RAYMOND, K.H. & LIFSCHITZ, M.D. - Effect of prostaglandins on renal salt and water excretion. *The AM. J. of Medicine*, 80(Suppl 1 A) : 22 - 33, 1986.
- RENNKE, H.G. - Structural alterations associated with glomerular hyperfiltration - in *The Progressive Nature of Renal Disease*, edited by W.E. MITCH; B.M. BRENNER and J.H. STEIN, New York, - Churchill, L. Cap. 7 : 111 - 131, 1986.
- ROMAN, R.J. & LINOS, E. - Influence of prostaglandins on papillary blood flow and pressure - natriurec response. *Hypertension*, 15 : 29 - 35, 1990.
- ROMERO, J.C. & KNOX, F.G. - Mechanisms underlying pressure - related natriureses : The role of the Renin - Angiotensin and Prostaglandin Systems. *Hypertension*, 11 (6) part 2 : 724 - 738, 1988.
- ROSENTHAL, J.; SIMONE, P.G. and SILBERGLEIT, A. - Effects of prostaglandin deficiency on natriuresis, diuresis and blood pressure. *Prostaglandins*, 5(5) : 435 - 440, 1974.

RUBINGER,D.; FRISHBERG,Y.; ELDER,A. & POPOVTZER,M.M. - The effect of suppression of prostaglandin synthesis on renal function in rats with intact and reduced renal mass. *Prostaglandins*, 30(4) : 651 - 668, 1985.

RUBINGER,D.; WALD,H; SCHERZER,P. & POPOVTZER,M.M. - Renal sodium handling and stimulation of medullary Na-K-ATPase during blockade of prostaglandin Synthesis. *Prostaglandins*, 39(2) : 179 - 194, 1990.

SCHARSCHMIDT,L.A.; GIBBSONS,N.B.; McGARRY,L.; BERGER,P.; AXELROD, M.; JANIS,R. & KO,Y.H. - Effects of dietary fish oil on renal insufficiency in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Intern*, 32 : 700 - 709, 1987.

SCHLONDORFF,D. - Renal prostaglandin synthesis - *The AM. J. Med.* 81(Sup.2B) : 1 - 11, 1986.

SCHNERMANN,J. & BRIGGS,J.P. - Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Inter.*, 19 : 802 - 815, 1981.

SCHULTZE,R.G.; TAGGART,D.D.; SHAPIRO,H.; PENNELL,J.P. GAGLAR,S. & BRICKER,N.S. - On the adaptation in potassium excretion associated with nephron reduction in the dog. *J. Clin. Invest.* 50 : 1061 - 1068, 1971.

- SCHULTZE, R.G.; WEISSER, F.; & BRICKER, N.S. - The influence of uremia on fractional sodium reabsorption by the proximal tubule of rats. *Kidney Int.* 2 : 59 - 65, 1972
- SEYBERTH, H.W. & SCWEER, H. - Clinical assessment of renal and systemic prostanoid activity. *Contr. Nephrol.*, 67 : 17 - 21, 1988.
- SHIMAMURA, T. & MORRISON, A.B. - A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am. J. Pathology*, 79(1) : 95 - 101, 1975.
- SHINKAI, Y & CAMERON, J.S. - Rabbit nephrotoxic nephritis : Effect of a thromboxane synthetase inhibitor on evolution and prostaglandin excretion. *Nephron*, 47 : 211 - 219, 1987.
- SHIRLEY, D.G. & WALTER, S.J. - Acute and chronic changes in renal function following unilateral nephrectomy - *Kidney Intern.*, 40 : 62 - 68, 1991.
- SHON, D.A; SILVA, P. & HAYSLETT, J.P. - Mecanism of potassium excretion in renal insufficiency. *Am. J. Physiol.* 227 : 1323 - 1330, 1974.
- SIMOPOULOS, A.P.; - Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* 54(3) 438 - 463, 1991.

- SMITH,S., ANDERSON,S.; BALLERMANN,B.J. & BRENNER,B.M. - Role of atrial natriuretic peptide in adaptation of sodium excretion in reduced renal mass. *J. Clin. Invest.*, 77 : 1395 - 1398, 1986.
- STORK,J.E.; RAHMAN,M.A. & DUNN,M.J. - Eicosanoides in experimental and human renal disease. *The American J. of Medicine*, 80(suppl 1 A) : 34 - 45, 1986.
- SUN,F.F.; TAYLOR,B.M. McGUIRE,J.C. & WONG,P.Y.K. - Metabolism of prostaglandins in the kidney. *Kidney Intern.*, 19 : 760 - 770, 1981
- TAPP,D.C.; WORTHAM,W.G.; ADDISON,J.F.; HAMMOND,D.N.; BARNES,J.L. & VENKATACHALAM,M.A. - Food restriction retards body growth and prevents end - stage renal pathology in remnant kidneys of rats regardless of protein intake - *Laboratory Investigation*, 60 : 184, 1989.
- THOMSEN,K. - Lithium clearance, a new method for determining proximal and distal reabsorption of sodium and water. *Nephron*, 37 : 217, 1984.
- THOMSEN,K. - Lithium clearance as a measure of sodium and water delivery from the proximal tubules - *Kidney Intern.*, 37(20) : S-10 - S-16, 1990.

- TOBIAN, L.; GANGULI, M. JOHNSON, M.A. & IWAI, J. - Influence of renal prostaglandin and dietary linoleate on hypertension in Dahl's Rats. *Hypertension*, 4(suppl II) : II-149 - II-153, 1982.
- TSUCHIYA, K.; SANAKA, T. & AUDDO, A. - Renal and hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in dogs with chronic renal failure. *Nippon Zingyo Gakkai Shi*, 31(2) : 151 - 157, 1989 (abstracts)
- WALDHERR, R & GRETZ, N. - Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomized. *Contr. Nephrol*, 60 : 64 - 72, 1988.
- WEBER, H.; LINANDI, K.Y.; & BRICKER, N.S.; - Effect of sodium intake on single nephron glomerular filtration rate and sodium reabsorption in experimental uremia. *kidney Int.* 8 : 14 - 20, 1975.
- WEN, S.; WONG, H.L.; EVANSON, R.L.; LOCKHART, E.A.; & DIRKS, J.H. - Micropuncture studies of sodium transport in the remnant kidney of the dog. *J. Clin. Invest.* 52 : 385 - 397, 1973
- WESSON, L.G. - Compensatory growth and other growth response of the kidney - *Nephron*, 51 : 149 - 164, 1989.

WHEELER, D.C.; NAIR, D.R.; PERSAND, J.W.; JEREMY, J.Y.; CHAPPELL, M.E.
; VARGHESE, Z. & MOORHEAD, J.F. - Effects of dietary fatty
acids in an animal model of focal glomerulosclerosis. *Kidney
Intern.*, 39 : 930 - 937, 1991.

APENDICE

TABELA I

 DIETA

Caseína	200 g	(17,8%)
Sacarose	60 g	(5,4%)
Maisena	600 g	(53,3%)
Lipídio	200 g	(17,8%)
Mistura Salina	50 g	(4,4%)
Mistura Vitaminica	10 g	(0,9%)
Cloreto de Sódio	5 g	(0,4%)

 100%

MISTURA SALINA

KH_2PO_4	389 g
CaCO_2	381 g
KCL	139 g
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	57,3 g
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	27 g
$\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	4,01 g
KI	0,79 g
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,548 g
$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	0,477 g
$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0,175 g

MISTURA VITAMÍNICA

Vit. A	200 UI
Vit. E	1 UI
Vit. D	20 UI
Colina	20 g
Ác. p aminobenzóico	1 g
Inositol	1 g
Niacina	0,4 g
Pantotenato de Cálcio	0,08 g
Riboflavina	0,05 g
Tiamina	0,05 g
Piridoxina	0,05 g
Ác. Fólico	0,02 g
Biotina	0,04 g
Vit. B12	0,0003 g
Dextrose	100 g

Tabela II - Composição Lipídica das Gorduras Vegetais

	Saturados								Insaturados				
	4:0-8:0	10:0	12:0	14:0	16:0	18:0	20:0		16:1	18:1	18:2	18:3	20:4
										Ac.	Ac.	Ac.	
										Lino-	Lino-	Araquidô-	
										leico	lênico	nico	
Gordura de Côco	7,0	6,0	49,5	19,5	8,5	2,0	traços			6,0	1,5		
óleo de Milho					16,0	4,0				29,0	54,0		

Tabela III - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média do **Peso Corporal**, obtidos ao início do estudo e a intervalos quinzenais até a 14ª semana, expressos em gramas, nos animais do grupo NLMI (animais integros alimentados com óleo de milho).

=====

PESOS - NLMI

ANIMAL	00	0	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª
1	265	285	310	335	362	378	408	433	452
2	260	265	305	333	353	388	410	428	444
3	227	251	263	284	307	321	354	373	385
4	265	287	325	347	373	392	430	431	455
5	250	264	287	305	345	372	385	400	413
6	268	304	342	354	380	405	424	423	446
7	306	327	361	375	385	402	445	466	478
8	265	286	319	324	355	382	407	434	458
9	265	290	316	347	373	370	385	388	402
10	230	254	302	333	335	391	462	455	475
11	310	332	369	395	423	407	420	423	454
12	227	249	276	293	320	346	350	359	379
13	231	265	293	336	342	358	381	410	440
Mediana	265,0	285,0	310,0	335,0	355,0	382,0	408,0	423,0	446,0
Média	259,1	281,5	312,9	335,5	357,9	377,8	404,7	417,1	437,0
DP	27,1	27,2	31,1	30,6	30,2	24,8	33,0	30,6	32,2
EPM	7,5	7,5	8,6	8,5	8,4	6,9	9,2	8,5	8,9

=====

Tabela IV - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média do **Peso Corporal**, obtidos ao início do estudo e a intervalos quinzenais até a 14ª semana, expressos em gramas, nos animais do grupo NLCO (animais íntegros alimentados com gordura de côco).

=====

PESOS - NLCO

ANIMAL	00	0	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª
1	213	225	246	273	290	302	322	325	332
2	305	334	355	375	395	421	446	456	472
3	237	233	272	300	328	329	356	387	396
4	249	271	294	312	334	335	364	384	401
5	302	318	340	374	391	400	433	464	466
6	225	254	276	300	320	327	348	369	375
7	260	271	295	318	340	352	357	374	388
8	215	222	247	264	290	302	314	335	344
9	241	254	280	312	330	352	356	382	388
10	222	249	250	285	304	325	332	352	367
11	275	311	306	332	359	375	366	373	386
12	264	275	297	332	357	403	408	420	432
13	275	281	326	348	378	389	392	416	430
Mediana	249,0	271,0	294,0	312,0	334,0	352,0	357,0	382,0	388,0
Média	252,5	269,1	291,1	317,3	339,7	354,8	368,8	387,5	398,2
DP	30,9	35,2	34,6	34,7	35,0	39,4	40,4	41,9	42,2
EPM	8,6	9,8	9,6	9,6	9,7	10,9	11,2	11,6	11,7

=====

Tabela V - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média do **Peso Corporal**, obtidos ao início do estudo e a intervalos quinzenais até a 14ª semana, expressos em gramas, nos animais do grupo NXMI (animais neofrectomizados alimentados com óleo de milho).

=====

PESOS - NXMI

ANIMAL	00	0	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª
	NxD	Nxp.e							
		Dieta							
		Exp.							

1	249	291	277	306	322	346	362	383	407
2	227	220	252	293	304	334	366	394	406
3	292	295	305	327	344	356	367	385	403
4	273	299	290	315	330	348	368	391	407
5	284	305	296	358	367	378	415	435	464
6	298	293	312	350	353	390	416	425	444
7	285	200	290	332	354	376	400	425	434
8	274	290	270	290	309	320	339	363	374
9	279	272	260	275	293	320	349	376	395
10	266	260	281	321	328	342	359	375	391

Mediana	276,5	290,5	285,5	318,0	329,0	347,0	366,5	388,0	406,5
Média	272,7	272,5	283,3	316,7	330,4	351,0	374,1	395,2	412,5
DP	21,1	35,7	19,1	26,5	24,1	24,1	26,8	24,6	27,0
EPM	6,7	11,3	6,0	8,4	7,6	7,6	8,5	7,8	8,5

=====

Tabela VI - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média do *Peso Corporal*, obtidos ao início do estudo e a intervalos quinzenais até a 14ª semana, expressos em gramas, nos animais do grupo NXCO (animais neofrectomizados alimentados com gordura de côco).

=====

PESOS - NXCO

ANIMAL	00	0	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª
	NxD	NxP.E							
		Dieta							
		Exp							

1	281	274	301	332	354	390	423	445	440
2	221	225	208	246	264	280	295	314	306
3	272	274	230	284	295	313	325	342	340
4	272	265	298	338	353	361	374	390	370
5	295	286	295	327	363	400	416	421	392
6	277	263	270	322	340	370	394	414	386
7	282	289	290	310	325	354	378	393	370
8	271	285	271	310	333	350	375	385	364

Mediana	274,5	274,0	280,5	316,0	336,5	357,5	376,5	391,5	370,0
Média	271,4	270,1	270,4	308,6	328,4	352,2	372,5	388,0	371,0
DP	21,8	20,6	34,2	30,4	33,6	39,4	43,4	42,5	39,0
EPM	7,7	7,3	12,1	10,8	11,9	14,0	15,3	15,0	13,8

=====

Tabela VIII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o **Clearance de Creatinina**, na 14^a semana pós nefrectomia 5/6 expressos em $\mu\text{l}/\text{minuto}/100 \text{ g}$ peso corpóreo, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de miho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	240,8	198,1	135,9	117,5
2	129,5	253,5	137,5	147,0
3	428,5	347,5	87,9	60,2
4	136,9	335,5	158,7	138,9
5	305,1	285,5	210,9	184,0
6	337,8	334,4	173,4	263,0
7	126,6	256,7	167,1	237,2
8	308,8	276,6	113,6	148,3
9	343,4	370,4	107,2	
10	305,1	398,9	170,5	
11	230,6	326,0		
12	276,1	273,9		
13	182,1	364,8		
Mediana	276,1	326,0	148,1	147,6
Média	257,8	309,3	146,3	162,0
DP	93,7	57,0	36,9	65,1
EPM	26,0	15,8	11,7	23,0

Tabela IX - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o **Clearance de Creatinina**, na 14ª semana pós nefrectomia 5/6 expressos em $\mu\text{l}/\text{minuto}/\text{grama}$ de rim, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de miho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	583,0	402,0	549,7	417,3
2	261,5	503,9	498,5	435,9
3	845,9	757,3	212,5	104,3
4	271,6	769,2	688,4	347,5
5	635,2	568,8	710,8	602,6
6	707,7	627,6	558,6	837,5
7	307,9	569,5	583,9	876,6
8	689,7	588,0	509,2	439,2
9	709,3	927,1	315,5	
10	674,6	790,5	660,2	
11	533,2	696,7		
12	604,1	654,8		
13	420,0	737,5		
Mediana	604,1	654,8	554,1	437,5
Média	557,2	660,9	528,7	507,6
DP	187,1	138,7	158,8	256,4
EPM	51,9	38,5	50,2	90,6

Tabela X - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para **Proteinúria de 3 horas**, na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em mg.

Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,62	0,61	1,78	2,99
2	0,45	0,88	1,46	3,72
3	0,82	0,77	9,11	9,45
4	0,54	0,44	3,14	12,66
5	1,62	0,51	5,43	5,84
6	2,13	0,27	6,41	2,86
7	0,71	1,07	6,13	1,40
8	0,66	0,54	6,63	6,16
9	0,46	1,64	3,00	
10	1,19	0,37	2,25	
11	0,86	0,70		
12	0,90	2,06		
13	0,51	0,38		
Mediana	0,71	0,61	4,28	4,78
Média	0,88	0,79	4,53	5,63
DP	0,49	0,52	2,55	3,78
EPM	0,13	0,14	0,80	1,34

Tabela XI - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média para **Relação proteína/creatinina na amostra de urina de 3 horas**, na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,42	0,64	1,43	2,77
2	0,55	0,59	1,34	4,03
3	0,36	0,52	11,81	18,30
4	0,74	0,32	2,73	13,30
5	1,33	0,29	3,21	4,78
6	1,38	0,17	4,58	2,06
7	0,88	0,95	3,45	1,15
8	0,43	0,46	8,77	5,92
9	0,30	1,15	4,10	
10	0,82	0,23	1,90	
11	0,76	0,45		
12	0,80	1,76		
13	0,57	0,21		
Mediana	0,74	0,46	3,33	4,40
Média	0,71	0,59	4,33	6,53
DP	0,33	0,45	3,39	6,06
EPM	0,09	0,12	1,07	2,14

Tabela XII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o **Clearance de Lítio** realizado na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em $\mu\text{l}/\text{minuto}/\text{grama de rim}$. Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	10,7	10,4	222,3	49,2
2	44,8	14,7	306,6	93,8
3	45,7	55,1	33,4	22,0
4	118,0	90,9	219,1	166,7
5	85,4	28,3	257,2	83,6
6	153,9	10,4	143,7	273,9
7	65,0	32,2	330,9	202,3
8	13,2	62,0	305,2	99,8
9	66,2	110,2	99,9	
10	60,0	16,9	213,7	
11	91,2	16,4		
12	87,6	105,8		
13	83,1	35,5		
Mediana	66,2	32,2	220,7	96,8
Média	71,1	45,3	213,2	123,9
DP	39,4	36,4	96,1	84,1
EPM	10,9	10,1	30,4	29,7

Tabela XIII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para a **Fração de Excreção de Lítio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6 expressos em %. Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	1,8	2,6	40,4	11,8
2	17,1	2,9	61,5	21,5
3	5,4	7,3	15,7	21,1
4	43,5	11,8	31,8	48,0
5	13,4	5,0	36,4	13,9
6	21,7	1,7	25,7	32,7
7	21,1	5,7	56,7	23,1
8	1,9	10,6	59,9	22,7
9	9,3	11,9	31,7	
10	8,9	2,1	32,4	
11	17,1	2,4		
12	14,5	16,2		
13	19,8	4,8		
Mediana	14,5	5,0	34,3	22,1
Média	15,0	6,5	39,2	24,3
DP	10,9	4,7	15,4	11,4
EPM	3,0	1,3	4,9	4,0

Tabela XIV - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para a **Reabsorção Proximal Fracionada de Sódio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em %. Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	MXCO
1	98,2		59,6	88,2
2	82,9	97,1	38,5	78,5
3	94,6	92,7	84,3	78,9
4	56,5	88,2	68,2	52,0
5	86,6	95,0	63,8	86,1
6	78,3	98,3	74,3	67,3
7	78,9	94,3	43,3	76,9
8	98,1	89,4	40,1	77,3
9	90,7		68,3	
10	91,1		67,6	
11	82,9	97,6		
12	85,5	83,8		
13	80,2	95,2		
Mediana	85,5	94,6	65,7	77,9
Média	85,0	93,2	60,8	75,6
DP	10,9	4,7	15,4	11,4
EPM	3,0	1,5	4,9	4,0

Tabela XV - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para o **Aporte Distal de Sódio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{grama}$ rim. Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	1,6		32,7	6,9
2	6,5	2,2	45,4	14,2
3	6,6	8,4	4,6	3,1
4	17,9	13,2	31,1	25,5
5	13,0	4,2	37,0	12,0
6	23,2	1,6	20,7	39,7
7	9,8	4,8	47,6	29,3
8	2,0	9,3	44,6	14,5
9	10,0		14,3	
10	8,7		31,0	
11	13,3	2,4		
12	12,9	15,3		
13	11,6	5,2		
Mediana	10,0	5,0	31,9	14,3
Média	10,5	6,7	30,9	18,1
DP	5,9	4,7	14,1	12,3
EPM	1,6	1,5	4,4	4,3

Tabela XVI - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para a **Reabsorção Distal Fracionada de Sódio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em %, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	1,7		39,6	11,7
2	16,9	2,8	60,3	21,2
3	5,4	7,1	15,2	20,1
4	43,1	11,6	31,2	47,0
5	13,4	4,8	35,5	13,5
6	21,5	1,5	25,3	32,3
7	20,6	5,6	55,5	22,9
8	1,8	10,3	57,4	22,4
9	9,2		31,2	
10	8,8		31,7	
11	16,9	2,3		
12	14,3	16,1		
13	19,5	4,7		
Mediana	14,3	5,2	33,6	21,8
Média	14,3	6,7	38,3	23,9
DP	10,8	4,7	14,9	11,2
EPM	3,0	1,5	4,7	3,9

Tabela XVII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para **Fração de Excreção de Sódio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6 expressos em %, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,11		0,84	0,08
2	0,22	0,15	1,23	0,32
3	0,02	0,15	0,53	1,07
4	0,32	0,25	0,62	0,99
5	0,04	0,14	0,65	0,35
6	0,23	0,16	0,47	0,45
7	0,48	0,10	1,16	0,19
8	0,11	0,26	2,55	0,27
9	0,09		0,43	
10	0,05		0,65	
11	0,23	0,10		
12	0,16	0,08		
13	0,32	0,07		
Mediana	0,16	0,14	0,65	0,33
Média	0,18	0,15	0,91	0,46
DP	0,14	0,06	0,63	0,37
EPM	0,04	0,02	0,19	0,13

Tabela XVIII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para a **Fração de Excreção de Potássio** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em %, Grupos: NLMI = animais integros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais integros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	4,4	4,3	16,9	4,8
2	13,0	1,8	17,7	6,4
3	4,2	3,7	17,5	23,7
4	14,6	3,8	14,0	7,6
5	4,2	2,7	9,0	4,0
6	7,6	2,8	9,7	8,4
7	10,2	3,0	12,6	4,4
8	2,7	2,8	24,3	4,3
9	2,5	2,1	13,6	
10	4,7	1,8	8,4	
11	8,1	2,9		
12	6,5	8,0		
13	6,7	1,7		
Mediana	6,5	2,8	13,8	5,6
Média	6,9	3,2	14,4	7,9
DP	3,8	1,6	4,9	6,6
EPM	1,0	0,4	1,5	2,3

Tabela XIX - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para **Creatinina Sérica** e valores individuais da **Creatinina Urinária** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em mg %, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	SANGUE				URINA			
	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,74	0,81	1,25	1,15	9,44	9,40	5,58	9,75
2	0,77	0,70	1,09	1,14	3,60	13,58	4,49	9,42
3	0,76	0,60	1,21	1,40	11,13	7,70	12,45	10,31
4	0,66	0,58	0,99	1,03	2,70	6,27	6,22	4,74
5	0,54	0,74	0,96	0,94	4,52	6,95	5,60	8,36
6	0,57	0,69	1,01	0,76	5,79	11,53	6,76	5,81
7	0,74	0,63	1,36	0,77	4,53	6,31	6,08	6,95
8	0,61	0,69	0,99	1,07	9,30	4,36	4,79	6,75
9	0,62	0,55	0,96		6,64	6,94	4,63	
10	0,56	0,61	0,99		7,34	8,55	6,32	
11	0,60	0,68			5,26	8,80		
12	0,60	0,55			5,00	4,54		
13	0,62	0,65			3,48	9,46		
Mediana	0,62	0,65	1,00	1,05				
Média	0,64	0,65	1,08	1,03				
DP	0,08	0,08	0,14	0,21				
EPM	0,02	0,02	0,04	0,07				

Tabela XX - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para **Lítio Sérico** e valores individuais da **Lítio Urinário** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em mEq/L, Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	SANGUE				URINA			
	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,30	0,30	0,36	0,42	0,07	0,09	0,65	0,42
2	0,30	0,30	0,30	0,36	0,24	0,17	0,76	0,64
3	0,24	0,30	0,42	0,36	0,19	0,28	0,68	0,56
4	0,18	0,36	0,36	0,24	0,32	0,46	0,72	0,53
5	0,24	0,30	0,36	0,30	0,27	0,14	0,76	0,37
6	0,24	0,36	0,36	0,24	0,53	0,10	0,62	0,60
7	0,24	0,30	0,30	0,24	0,31	0,17	0,76	0,50
8	0,24	0,30	0,30	0,30	0,07	0,20	0,87	0,43
9	0,24	0,24	0,36		0,24	0,36	0,55	
10	0,36	0,30	0,30		0,42	0,09	0,62	
11	0,30	0,36			0,45	0,11		
12	0,24	0,36			0,29	0,48		
13	0,36	0,30			0,40	0,21		
Mediana	0,24	0,30	0,36	0,30				
Média	0,27	0,31	0,34	0,31				
DP	0,05	0,03	0,04	0,07				
EPM	0,01	0,01	0,01	0,02				

Tabela XXI - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média obtidos para *Sódio Sérico* e valores individuais do *Sódio Urinário* na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em mEq/L. Para os valores apresentados para o *Sódio Urinário* foi aplicado um fator de correção (valor lido /2), Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	SANGUE				URINA			
	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	146		147	140	2,0	4,5	5,5	1,0
2	145	151	148	151	1,5	4,5	7,5	4,0
3	145	152	139	140	0,5	3,0	7,5	11,0
4	152	145	142	153	2,0	4,0	5,5	7,0
5	152	147	144	143	0,5	2,0	5,5	4,5
6	151	150	144	145	3,5	4,0	4,5	5,0
7	151	149	144	145	4,5	1,5	7,5	2,5
8	148	150	146	145	2,5	2,5	18,0	2,5
9	151		143		1,5	3,5	3,0	
10	145		145		1,0	2,0	6,0	
11	146	147			3,0	2,0		
12	147	145			2,0	1,0		
13	140	147			2,5	1,5		
Mediana	147,0	148,0	144,0	145,0				
Média	147,6	148,3	144,2	145,2				
DP	3,6	2,4	2,6	4,7				
EPM	1,0	0,8	0,8	1,6				

Tabela XXII - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões de média obtidos para **Potássio Sérico** e valores individuais do **Potássio Urinário** na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, **expressos em mEq/L**. Grupos: NLMI = animais integros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais integros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	SANGUE				URINA			
	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	4,1	4,2	4,5	4,7	2,3	2,1	3,4	1,9
2	4,1	5,0	4,4	4,9	2,5	1,7	3,2	2,6
3	3,7	4,8	4,6	5,5	2,3	2,3	8,3	9,6
4	5,2	5,1	4,1	4,3	3,1	2,1	3,6	1,5
5	3,7	4,8	3,6	4,5	1,3	1,2	1,9	1,6
6	4,4	5,2	3,7	4,2	3,4	2,4	2,4	2,7
7	3,7	4,6	4,6	4,0	2,3	1,4	2,6	1,6
8	3,9	5,6	4,6	5,5	1,6	1,0	5,4	1,5
9	5,2	5,0	3,5		1,4	1,3	2,3	
10	3,9	4,8	4,3		2,4	1,2	2,3	
11	3,8	4,3			2,7	1,6		
12	4,4	4,4			2,4	2,9		
13	3,7	5,7			1,4	1,4		
Mediana	3,9	4,8	4,3	4,6				
Média	4,1	4,9	4,2	4,7				
DP	0,5	0,4	0,4	0,6				
EPM	0,1	0,1	0,1	0,2				

Tabela XXIII - Valores absolutos da Proteína urinária obtidos na 14ª semana após a nefrectomia 5/6, expressos em g/l. Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	0,04	0,06	0,08	0,27
2	0,02	0,08	0,06	0,38
3	0,04	0,04	1,47	1,89
4	0,02	0,02	0,17	0,63
5	0,06	0,02	0,18	0,40
6	0,08	0,02	0,31	0,12
7	0,04	0,06	0,21	0,08
8	0,04	0,02	0,42	0,40
9	0,02	0,08	0,19	
10	0,06	0,02	0,12	
11	0,04	0,04		
12	0,04	0,08		
13	0,02	0,02		

Tabela XXIV - Valores individuais, medianas, médias aritméticas, desvios padrões e erros padrões da média do **Volume Urinário** obtidos na 14ª semana pós nefrectomia 5/6, expressos em $\mu\text{l}/\text{minuto}$.

Grupos: NLMI = animais íntegros alimentados com óleo de milho; NLCO = animais íntegros alimentados com gordura de côco; NXMI = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com óleo de milho; NXCO = animais nefrectomizados 5/6 alimentados com gordura de côco.

ANIMAL	NLMI	NLCO	NXMI	NXCO
1	85,3	56,7	123,9	61,0
2	122,9	61,7	135,5	54,4
3	112,6	107,2	34,4	27,8
4	152,2	124,4	102,8	111,7
5	150,5	141,7	167,8	81,1
6	148,3	75,0	115,0	132,8
7	98,9	99,4	162,2	97,2
8	92,8	150,5	87,8	85,5
9	128,9	113,9	87,8	
10	110,5	104,4	104,4	
11	119,4	97,2		
12	125,5	143,3		
13	142,8	107,8		
Mediana	122,9	107,2	109,7	83,3
Média	122,3	106,4	112,2	81,4
DP	22,1	29,6	39,0	33,5
EPM	6,1	8,2	12,3	11,8