

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

**MODELO EXPERIMENTAL EM RATOS PARA O ESTUDO DA  
ISQUEMIA RENAL CRÔNICA. ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES  
FUNCIONAIS, MORFOLÓGICAS E ULTRA-ESTRUTURAIS**

**Clóvis Luís Konopka**

**Porto Alegre, 1998**

K82m Konopka, Clóvis Luís

Modelo experimental em ratos para o estudo da isquemia renal crônica: análise das alterações funcionais, morfológicas e ultra-estruturais / Clóvis Luís Konopka. – Porto Alegre 1998.

169 p.: il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998.

1. Medicina. 2. Medicina experimental. 3. Cirurgia cardiovascular. 4. Isquemia renal crônica. I. Título.

CDU: 616-089

616.61-005.4

Catálogo na publicação preparada por  
Luzia de Lima Sant'Anna, CRB-10/728,  
Biblioteca Central da UFSM

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CIRURGIA CARDIOVASCULAR**

**MODELO EXPERIMENTAL EM RATOS PARA O ESTUDO DA  
ISQUEMIA RENAL CRÔNICA. ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES  
FUNCIONAIS, MORFOLÓGICAS E ULTRA-ESTRUTURAIIS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Autor: Clóvis Luís Konopka**

**Orientador: Prof. Dr. Orlando C. B. Wender**

**Porto Alegre, 1998**

**“ A curiosidade é a fonte primária do desejo de aprender ”.**

**Nelson Werneck Sodré**

**“ Tão variado tem sido o destino dos rins ao longo da história, que eles foram até mesmo considerados supérfluos.... Agora, finalmente, admirados por sua estrutura e função, eles obtiveram um lugar entre os mais importantes órgãos do corpo ”.**

**Marcello Malpighi**

*De Viscerum Structura, 1687*

## HOMENAGEM

**Em gratidão e reconhecimento ao estimado amigo Orlando Wender (meu orientador), sem o qual eu não teria *iniciado*, e às adoradas Cristine (minha esposa) e Ana Luíza (minha filha), sem as quais eu não teria *terminado*.**

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

**Ao Prof. Dr. Orlando Wender, amigo sincero, abnegado pai de família e consagrado profissional no campo da cirurgia cardiovascular, a minha eterna gratidão pela oportunidade oferecida, pelo incentivo e apoio constantes na vida profissional e universitária, bem como pela orientação desta dissertação.**

**Desde que a mim vem a lembrança dos idos tempos da residência médica em cirurgia vascular no HCPA, na qual tive o imenso prazer de desfrutar de seu convívio e a honra de receber seu aprendizado, creio que seu pensamento e suas atitudes podem certamente ser traduzidas na seguinte frase de Theodore Roosevelt:**

*”Do what you can, with what you have, where you are”.*

## **AGRADECIMENTOS**

Somente graças à inestimável e generosa colaboração de um grande número de pessoas, tornou-se possível a preparação desta dissertação, que, sozinho, não teria podido realizar.

Devo, por isso, manifestar minha enorme gratidão às seguintes pessoas, esperando que eventuais omissões por culpa do esquecimento venham a ser perdoadas:

ao acadêmico de medicina da UFSM **Alexandre Jurach**, pela colaboração incansável e abnegada na realização da maior parte desta pesquisa, sem a qual certamente este trabalho não estaria concluído;

ao Prof. Dr. **Carlos Fernando de Mello**, do Departamento de Bioquímica da UFSM, que, engajado em seu espírito de pesquisador atuante, não hesitou em gentilmente ceder os ratos e as instalações de seu laboratório de pesquisa para a realização das cirurgias experimentais;

ao Prof. **Evandro Sobroza de Melo**, do Departamento de Patologia Humana da UFSM, pelo trabalho exaustivo na análise e documentação histológica dos rins;

ao Farm. Bioq. **Francisco Lhullier**, chefe da Unidade de Radioimunoensaio do Laboratório Central do HCPA, pelas determinações da atividade de renina plasmática;

ao Farm. Bioq. **Glédison José Gastaldo**, do Serviço de Bioquímica Clínica do Laboratório Central do HCPA, pelas determinações da concentração de creatinina plasmática;

ao Prof. Dr. **Adamastor Humberto Pereira**, que, em nome do Serviço de Cirurgia Vascular do HCPA, gentilmente cedeu o equipamento para as verificações de pressão intra-arterial;

ao Prof. Dr. **Severo Barros** e suas eficientes auxiliares, Srtas. **Sílvia Grandó** e **Denise Gussowski**, pelo processamento e realização da microscopia eletrônica;

ao Sr. **Antoninho Macuglia**, diretor do Biotério Central da UFSM, pelo fornecimento da maior parte dos animais deste trabalho;

à Sra. **Norma Martínez**, pela orientação criteriosa na análise estatística dos dados desta pesquisa;

à Profa. **Magda Kessler**, pela revisão de português do texto desta dissertação;

à Sra. **Estela Araripe**, pela eficiência e empenho na secretaria do curso de pós-graduação em medicina: cirurgia da UFRGS;

à Coordenação do Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos, que permitiu a realização deste experimento;

ao curso de pós-graduação em medicina:cirurgia da UFRGS, pela oportunidade recebida;

aos técnicos em patologia do Departamento de Patologia da UFSM, pelo processamento dos espécimes para microscopia óptica;

ao Departamento de Bioquímica da UFSM pelas instalações dos laboratórios;

às bibliotecárias da UFRGS e da UFSM pela assessoria nas referências bibliográficas;

a todos que, direta ou indiretamente, auxiliaram na viabilização deste trabalho.

## **SUMÁRIO**

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	11
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	13
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	16
<b>RESUMO</b> .....	17
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	27
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	51
3.1 OBJETIVO GERAL .....	52
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	52
<b>4. MATERIAL E MÉTODO</b> .....	54
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	55
4.2 AMOSTRA .....	55
4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO .....	56
4.4 ÉTICA EM CIRURGIA EXPERIMENTAL .....	58
4.5 LOGÍSTICA .....	58
4.5.1 Primeiro procedimento .....	59
4.5.2 Segundo procedimento.....	61
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	67
<b>5. RESULTADOS</b> .....	68
5.1 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA E MÉDIA .....	69
5.2 INSPEÇÃO DA SUPERFÍCIE RENAL.....	72
5.3 PESO DOS RINS DIREITO E ESQUERDO .....	73

5.4	RELAÇÃO PESO DOS RINS X PESO DO RATO .....	76
5.5	VOLUME RENAL .....	77
5.6	ESPESSURA CORTICAL.....	83
5.7	ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA.....	86
5.8	CONCENTRAÇÃO DE CREATININA PLASMÁTICA.....	87
5.9	ANÁLISE HISTOLÓGICA .....	88
5.9.1	Microscopia óptica .....	88
5.9.1.1	Alterações glomerulares.....	89
5.9.1.2	Alterações tubulares proximais.....	91
5.9.1.3	Alterações intersticiais.....	93
5.9.1.4	Alterações arteriolares.....	98
5.9.2	Microscopia eletrônica .....	114
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>124</b>
6.1	DISCUSSÃO DA METODOLOGIA .....	127
6.2	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	129
6.2.1	Pressão arterial sistólica, diastólica e média.....	129
6.2.2	Inspeção da superfície renal .....	130
6.2.3	Peso dos rins direito e esquerdo .....	131
6.2.4	Relação entre o peso dos rins e o peso do rato.....	131
6.2.5	Volume renal .....	131
6.2.6	Espessura cortical.....	132
6.2.7	Atividade de renina plasmática .....	132

6.2.8	Concentração de creatinina plasmática .....	133
6.2.9	Análise histológica.....	134
6.2.9.1	Microscopia óptica .....	134
6.2.9.1.1	Alterações glomerulares .....	134
6.2.9.1.2	Alterações tubulares proximais .....	134
6.2.9.1.3	Alterações intersticiais .....	135
6.2.9.1.4	Alterações arteriolares. ....	135
6.2.9.2	Microscopia eletrônica .....	136
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	137
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	140
<b>APÊNDICE</b>	.....	164

## LISTA DE TABELAS

<b>Nº</b>	<b>Legenda</b>	<b>Página</b>
Tabela 1	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as	

	alterações glomerulares no grupo-controle.....	100
Tabela 2	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações glomerulares no grupo-isquemia.....	101
Tabela 3	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações tubulares proximais no grupo-controle.....	102
Tabela 4	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações tubulares proximais no grupo-isquemia.....	103
Tabela 5	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações intersticiais no grupo-controle.....	104
Tabela 6	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações intersticiais no grupo-isquemia.....	105
Tabela 7	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações arteriolares no grupo-controle.....	106
Tabela 8	Resultado da avaliação histológica semiquantitativa para as alterações arteriolares no grupo-isquemia.....	106
Tabela 9	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 7 dias.....	107
Tabela 10	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 14 dias.....	108
Tabela 11	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 21 dias.....	109
Tabela 12	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 28 dias.....	110
Tabela 13	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 35 dias.....	111
Tabela 14	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 42 dias.....	112
Tabela 15	Alterações histológicas semiquantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 49 dias.....	113

Tabela 16	Resultado da avaliação renal ultra-estrutural nos túbulos proximais.....	114
-----------	--	-----

### LISTA DE FIGURAS

<b>N.º</b>	<b>Legenda</b>	<b>Página</b>
------------	----------------	---------------

Figura 1	Rim esquerdo seccionado sagitalmente, com aparência macroscópica normal. ....	63
Figura 2	Interstício e túbulos renais normais.....	64
Figura 3	Glomérulo e túbulos renais normais.....	65
Figura 4	Fotomicrografia eletrônica (4.725 aumentos) de glomérulo renal com aparência normal.....	66
Figura 5	Pressão arterial sistólica nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	69
Figura 6	Pressão arterial diastólica nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	70
Figura 7	Pressão arterial média nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	70
Figura 8	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 35 dias de evolução.....	72
Figura 9	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução.....	73
Figura 10	Peso do rim direito nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	74
Figura 11	Peso do rim esquerdo nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	75
Figura 12	Comportamento do peso dos rins direito e esquerdo nos grupos-controle e isquemia durante o experimento.....	75
Figura 13	Relação entre o peso do rim direito e o peso do rato nos grupos-controle e isquemia ao longo do experimento.....	76
Figura 14	Relação entre o peso do rim esquerdo e o peso do rato nos grupos-controle e isquemia ao longo do experimento.....	77
Figura 15	Volume do rim direito nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	78

Figura 16	Volume do rim esquerdo nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	79
Figura 17	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 14 dias de evolução.....	80
Figura 18	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução.....	80
Figura 19	Hipertrofia acentuada do rim direito, com rim esquerdo apresentando dimensões muito reduzidas.....	81
Figura 20	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 7 dias de evolução.....	82
Figura 21	Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução.....	82
Figura 22	Espessura cortical do rim direito nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	83
Figura 23	Espessura cortical do rim esquerdo nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	84
Figura 24	Mesmos rins da figura 2.....	85
Figura 25	Mesmos rins das figuras 2 e 3.....	85
Figura 26	Mesmos rins da figura 5.....	86
Figura 27	Atividade de renina plasmática nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	87
Figura 28	Concentração de creatinina plasmática nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.....	88
Figura 29	Hipertrofia glomerular.....	90
Figura 30	Colapso glomerular.....	90
Figura 31	Atrofia leve focal superficial (ao centro, abaixo).....	92
Figura 32	Atrofia tubular e infiltrado intersticial intensos.....	92

Figura 33	Idem à figura 14.....	93
Figura 34	Transição entre parênquima normal (esquerda) e parênquima com atrofia tubular/infiltrado intersticial (direita).....	94
Figura 35	Atrofia tubular e infiltrado intersticial focais subcapsulares.....	95
Figura 36	Infiltrado intersticial leve.....	96
Figura 37	Atrofia tubular e infiltrado intersticial moderados.....	96
Figura 38	Atrofia tubular e infiltrado intersticial moderados.....	97
Figura 39	Atrofia tubular e infiltrado intersticial intensos.....	97
Figura 40	Atrofia tubular moderada e infiltrado intersticial intenso.....	98
Figura 41	Arteriosclerose.....	99
Figura 42	Fotomicrografia eletrônica de glomérulo do rim esquerdo.....	115
Figura 43	Fotomicrografia eletrônica de célula tubular proximal.....	116
Figura 44	Fotomicrografia eletrônica de túbulos renais.....	117
Figura 45	Fotomicrografia eletrônica de túbulo proximal.....	118
Figura 46	Fotomicrografia eletrônica de túbulo proximal.....	119
Figura 47	Fotomicrografia eletrônica de célula epitelial tubular proximal.....	120
Figura 48	Fotomicrografia eletrônica de túbulo proximal.....	121
Figura 49	Fotomicrografia eletrônica de glomérulo do rim esquerdo.....	122
Figura 50	Fotomicrografia eletrônica de epitélio tubular do rim.....	123

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
a.D.	<i>anno Domini</i> (no ano do Senhor)
BTU	Unidade de medida de energia
°C	grau centígrado
C	Grupo-controle
col.	colaborador (es)
dl	decilitro
DP	Desvio-Padrão
DRT	Doença Renal Terminal
etc.	<i>et cæteræ</i> (e as demais coisas)
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
g	grama
G	Gauge
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HRV	Hipertensão Renovascular
H-E	Hematoxilina-Eosina
I	Grupo-isquemia
ml	mililitro
mg	miligrama
mm Hg	milímetro de mercúrio
mm	milímetro
min	minuto
ng	nanograma
NI	Nefropatia Isquêmica
PAS	ácido periódico-Schiff
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

X

*versus* (contra)

**RESUMO**

---

## RESUMO

A nefropatia isquêmica constitui-se em uma nova entidade clínica, representando uma causa potencialmente curável de insuficiência renal crônica. Sua prevalência entre pacientes em programa de diálise varia de 9 a 16 %, e sua ocorrência está associada aos mais elevados índices de mortalidade.

Embora a produção experimental de estenose em artérias renais para a indução de isquemia crônica tenha sido utilizada em várias espécies animais, as alterações morfológicas e ultra-estruturais resultantes a nível do compartimento túbulo-intersticial não têm sido completamente caracterizadas. Além disso, a patogênese destas alterações, bem como seu papel no desenvolvimento da lesão renal isquêmica progressiva permanecem desconhecidos até os dias atuais.

A fim de determinar o efeito do tempo de isquemia crônica no tecido renal, e as alterações funcionais resultantes, foi desenvolvido um modelo experimental do tipo Goldblatt 2 rins - 1 estenose. Utilizaram-se 168 ratos Wistar fêmeas, divididos em 2 grupos iguais, controle e isquemia. Os animais do grupo-isquemia foram submetidos à ligadura parcial da artéria renal esquerda, com fio cirúrgico, sendo que os animais do grupo-controle permaneceram com a artéria renal intacta. Em sete períodos de tempo sucessivos e iguais, correspondendo a intervalos semanais, 12 animais de cada grupo foram novamente analisados. Nesta ocasião, foram determinadas as pressões arteriais sistólica, diastólica e média, através de cateterismo direto da aorta abdominal, e foi coletado sangue para determinações da atividade de renina e concentração de creatinina. Após foi realizada nefrectomia bilateral, com determinações morfométricas e fixação dos rins para análise histológica.

Os resultados revelaram que (1) o modelo foi útil para o estudo dos efeitos da isquemia em rins de ratos; (2) as pressões arteriais elevaram-se precocemente no grupo-isquemia; (3) o rim isquêmico apresentou atrofia com o decorrer do tempo; (4) o rim direito apresentou hipertrofia compensadora no grupo-isquemia; (5) os achados histológicos predominantes consistiram na presença de atrofia tubular e infiltrado intersticial; e (6) os glomérulos renais mostraram-se intactos, inclusive sob análise ultra-estrutural.

Em face dos resultados obtidos, pode-se considerar satisfatório e reprodutível o modelo experimental desenvolvido para o estudo da isquemia renal crônica em ratos.

## **1. INTRODUÇÃO**

---

## 1 - INTRODUÇÃO

A doença oclusiva das artérias renais, quando hemodinamicamente significativa, pode produzir duas condições clínicas distintas e independentes entre si. Através da estimulação progressiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona, esta lesão pode induzir ao aparecimento de hipertensão renovascular, condição descrita inicialmente em 1934 a partir dos trabalhos experimentais pioneiros realizados por Goldblatt e col. <sup>(1)</sup>.

Separadamente e de modo independente, a doença oclusiva crítica pode também levar à redução do fluxo plasmático renal efetivo, com conseqüente repercussão sobre a função excretora do rim, e assim determinar o surgimento de insuficiência renal crônica .

Tradicionalmente, os estudos das seqüelas da doença oclusiva renovascular têm sido centrados apenas na fisiopatologia e no manejo da hipertensão renovascular resultante, influenciados certamente pelo considerável interesse clínico na cura desta, que se constitui na causa mais comum de hipertensão secundária <sup>(2)</sup>.

Em anos recentes, contudo, as atenções têm sido dirigidas também para o papel do comprometimento vascular na perda progressiva de função renal, contribuindo para o desenvolvimento de doença renal terminal.

Estas observações fizeram surgir um renovado interesse sobre as repercussões funcionais da isquemia renal crônica e levaram Jacobson, em 1988, à criação do termo nefropatia isquêmica <sup>(3)</sup>. Por definição, como entidade clínica, a nefropatia isquêmica reflete a presença de doença oclusiva anatomicamente avançada de artéria renal extraparenquimatosa, em rim único ou em ambas as artérias renais - sempre implicando isquemia renal global, em

paciente portador de insuficiência renal excretora. Embora esta condição possa ser atribuída à displasia fibromuscular, às embolias, à dissecação aórtica e de artéria renal ou às vasculites (como a arterite de Takayasu), a doença oclusiva aterosclerótica é a etiologia mais comum, responsável por 60 % a 97 % de todas as lesões de artérias renais<sup>(4, 5, 6)</sup>.

Na literatura encontram-se dados incompletos quanto à prevalência, história natural, apresentação clínica e resposta da nefropatia isquêmica ao tratamento. Até mesmo livros-textos atuais sobre patologia renal raramente mencionam a isquemia renal crônica como possível etiologia de insuficiência renal, e quando o fazem dedicam apenas poucas linhas a este tema.

A verdadeira prevalência da nefropatia isquêmica é desconhecida, pois estudos epidemiológicos na população idosa aterosclerótica não têm sido realizados. Evidências circunstanciais sugerem que a aterosclerose representa uma importante causa de falência renal inexplicada em pacientes idosos com rins únicos ou com estenoses renovasculares bilaterais<sup>(7, 8)</sup>.

As duas últimas décadas testemunharam um crescimento exponencial considerável e progressivo no número de idosos necessitando terapia de substituição renal, com taxas de até 8 % ao ano<sup>(9)</sup>. Uma parcela significativa de recursos financeiros é dispendida na assistência a estes pacientes. Nos Estados Unidos são gastos cerca de 37.000 dólares/ano para cada paciente em diálise<sup>(10)</sup>. O entendimento da contribuição da nefropatia isquêmica para a doença renal terminal na população aterosclerótica poderia sobremaneira influenciar uma melhor distribuição dos recursos de saúde pública.

Análises recentes assinalam que entre 5 % e 16,5 % dos pacientes acima de 50 anos de idade *em dependência de diálise* apresentam isquemia renal crônica como origem de sua falência renal terminal<sup>(3, 11, 12, 13)</sup>. Estima-se que, nos Estados Unidos, devam existir

atualmente entre 60.000 a 120.000 pacientes portadores de falência renal progressiva, causada pela doença renovascular bilateral, sendo que cerca de 5 % destes (3.000 a 6.000 pacientes) evoluam anualmente para insuficiência renal avançada, necessitando de terapia de reposição renal<sup>(3)</sup>.

O desenvolvimento de nefropatia isquêmica está condicionado à evolução crônica da lesão vascular estenótica. A isquemia prolongada resultante determina gradualmente o aparecimento de atrofia com perda da integridade estrutural renal. Clinicamente estas lesões traduzem-se por elevações progressivas nos níveis séricos de creatinina, acompanhadas por reduções nas dimensões renais, as quais, em um paciente com doença renovascular conhecida, devem primeiramente ser creditadas à isquemia renal crônica. Como os rins são órgãos elipsóides com pólos achatados, a comprovação ecográfica de uma redução de 10 % no diâmetro bipolar (altura vertical) equivale a uma perda de 30 % na massa renal funcionante<sup>(14)</sup>. Além disso, é notório o conceito de que a progressão da estenose renovascular aterosclerótica ocorre apesar do controle adequado dos níveis tensionais<sup>(15)</sup>.

O prognóstico dos pacientes portadores de nefropatia isquêmica em diálise crônica é péssimo, tanto em qualidade de vida como em longevidade, com índices de mortalidade anuais entre 20-30 %<sup>(16,17)</sup>. Nos últimos anos, os critérios para aceitação de pacientes em programas de diálise tornaram-se gradualmente menos restritivos, e, como resultado, muitos pacientes idosos com co-morbidade vascular extensa iniciaram este tipo de tratamento. Tipicamente estes pacientes são idosos com aterosclerose generalizada, não candidatos para transplante renal, o que explica estes elevados índices negativos.

Mailloux e col.<sup>(18)</sup> reportaram que a *maior mortalidade nos pacientes em programa de diálise ocorreu justamente entre os portadores de nefropatia isquêmica*, comparando-se todas as outras causas de doença renal terminal. Nesse estudo, o tempo médio de sobrevida

após o início de diálise foi de apenas 27 meses, com taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de apenas 18 % e 5 %, respectivamente.

A importância clínica da nefropatia isquêmica reside no fato de que a falência renal por ela determinada pode ser prevenida ou revertida se o diagnóstico e o tratamento corretos forem instituídos precocemente durante seu curso evolutivo, enquanto ainda existir tecido renal viável. Uma oclusão total bilateral de artérias renais não necessariamente implica dano parenquimatoso isquêmico irreversível, pois a viabilidade renal pode ser mantida por longos períodos através da ativação da circulação colateral, proveniente dos vasos ureterais, lombares, adrenais e capsulares<sup>(19, 20)</sup>. A reversão da anúria e a recuperação da função renal têm sido freqüentemente descritas após a revascularização de artérias totalmente ocluídas, em casos selecionados, nos quais as respostas benéficas ocorreram dias ou até mesmo semanas após o estabelecimento da oclusão<sup>(21, 22, 23)</sup>. Desta forma, a viabilidade renal, em detrimento da função renal, mantém-se através da pressão de perfusão subfiltrante<sup>(24)</sup>.

As experiências favoráveis com a cirurgia e a angioplastia, embora com respostas individuais heterogêneas, justificam uma abordagem agressiva nesta patologia<sup>(25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)</sup>. A revascularização de um rim isquêmico pode teoricamente resultar em recuperação funcional e determinar a dramática suspensão da necessidade de diálise. Morris e col.<sup>(32)</sup>, ainda em 1962, foram os primeiros a relatar que a revascularização renal cirúrgica seguiu-se de melhora surpreendente com recuperação de função em 6 de um grupo de 8 pacientes azotêmicos em diálise. Neste contexto, a nefropatia isquêmica é passível de tratamento, e constitui-se em uma causa potencialmente curável de insuficiência renal.

Essas importantes observações fizeram com que paulatinamente a comunidade médica reconhecesse essa condição como uma entidade clínica distinta. Conseqüentemente, enquanto que há uma década o controle da hipertensão renovascular era o objetivo primário na

avaliação de pacientes com doença renovascular, atualmente a meta está dirigida principalmente para a estabilização ou a melhora da função renal, tendo em vista a eficácia da terapia anti-hipertensiva moderna no controle dos níveis tensionais <sup>(33, 34, 35, 36)</sup>. Desse modo, progressivamente o manejo da nefropatia isquêmica tornou-se a principal indicação das revascularizações renais.

Comparada com outras nefropatias de natureza evolutiva, a doença renal isquêmica de origem aterosclerótica tem um curso rapidamente progressivo, tanto em relação à lesão estenótica em si quanto às conseqüentes alterações estruturais e funcionais renais. Alguns estudos visando estabelecer o grau de progressão de lesões renais funcionais estimaram que a nefropatia isquêmica apresenta um declínio no *clearance* de creatinina de 4 ml/min/mês, enquanto que em outras causas de insuficiência renal este seria de apenas 0,5 ml/min/mês <sup>(37, 38)</sup>.

O clampeamento prolongado das artérias renais para a indução de isquemia crônica tem sido utilizado em diversos modelos experimentais de hipertensão renovascular. No entanto, a maioria destes estudos tem abordado exclusivamente a fisiopatologia das alterações hemodinâmicas em nível glomerular e da função renal, com total negligência em relação às alterações morfológicas e ultra-estruturais induzidas pela isquemia no compartimento túbulo-intersticial.

Estudos clínico-patológicos com correlação de estrutura e função em nefropatias inflamatórias e não-inflamatórias (amiloidose, glomerulosclerose diabética e hipertensiva, glomerulonefrites membranoproliferativa, perimenbranosa, mesangioproliferativa, etc.) têm demonstrado invariavelmente que as alterações intersticiais (fibrose) e tubulares (atrofia) se correlacionam de melhor forma com a função renal do que as próprias lesões glomerulares *per*

*si*. Surpreendentemente, as lesões glomerulares mais avançadas podem estar acompanhadas de função renal normal.

Entretanto, poucos estudos examinaram diretamente os efeitos estruturais e funcionais da redução crônica da pressão de perfusão sobre o tecido renal, seguindo-se a uma estenose vascular. Sabe-se que a estenose de artéria renal pode produzir doença renal terminal, porém os passos intermediários pelos quais esta lesão ocorre não são conhecidos. Os conceitos desenvolvidos com o estudo exaustivo da isquemia renal aguda têm aplicabilidade limitada no comprometimento renal crônico. A atrofia de tecidos e órgãos submetidos à isquemia crônica é o resultado de alterações adaptativas, visando ao realinhamento entre a oferta e a demanda de oxigênio, porém os seus limites, ou seja, até onde a atrofia é benéfica e protetora ou até onde a atrofia é reversível, não estão estabelecidos.

Nesse contexto, onde certamente enquadram-se as alterações histopatológicas produzidas pela nefropatia isquêmica, várias questões fundamentais permanecem sem resposta, necessitando pesquisas adicionais: (1) A partir de qual redução no fluxo sanguíneo resultam alterações na função renal ? (2) A nefropatia isquêmica é simplesmente a morte das células renais devido à falta de oxigênio e de nutrientes, ou existem mecanismos renais mais complexos de lesão celular, de adaptação e de possível reparo, quando confrontados com a isquemia crônica ? (3) Existem marcadores histológicos que condicionam (ou não) a reversibilidade do quadro com a revascularização renal (angioplastia ou cirurgia) ?

Os estudos dos efeitos da isquemia crônica sobre os rins, baseados na análise histológica de experimentos animais, servem de fundamento para as respostas a estas questões, as quais, uma vez esclarecidas, servirão de base para o entendimento desta condição em seres humanos.



## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

**2 - REVISÃO DA LITERATURA**

Claudius Galeno (século 2 a.D.), cientista médico em Roma, descreveu pela primeira vez em seu “*De Usu Partium*”, embora de maneira confusa e imaginativa, que a função dos rins era a de secretar urina. A escola Galenista, que perdurou por cerca de mil anos, imaginou os rins como sendo compostos de duas cavidades, separadas pelo “*colatorium*” (filtro), que permitia somente a passagem de líquidos serosos supérfluos e perigosos, purificando o organismo de materiais nocivos <sup>(39)</sup>.

A teoria do colatório foi aceita como verdadeira nos séculos seguintes, durante os quais a profissão médica, exercida entre as suposições teológicas e o empirismo, era também influenciada pela religião, que impedia novas descobertas científicas através da prática da anatomia.

Foi somente com o aparecimento das primeiras universidades, entre os séculos XIII e XIV, que a ciência médica iniciou a análise da estrutura renal. Mondino de' Liuzzi fundou a primeira cadeira de anatomia na Universidade de Bolonha - Itália e, com a prática “*de visu et de tactu*” (visão direta e observação tátil), realizou inúmeras disseções de rins, porém ainda acreditando na presença do colatório <sup>(39)</sup>.

Berengario da Carpi, por volta de 1500, em seu “*Commentarii Super Anatomia Mundini*”, embora desconhecendo a correta direção do fluxo na circulação sangüínea, foi o primeiro a contestar a teoria Galenista e Mondiniana, quando, ao descrever a anatomia das veias renais, excluiu visualmente a existência do colatório <sup>(39)</sup>.

Andreas Vesalium, em sua obra “*De Humani Corporis Fabrica*” (Basiléia, 1453), expôs a anatomia vascular renal estudando rins unilobares de cães, mas julgou incorretamente seu funcionamento baseado na teoria da atração, retenção e expulsão de fluidos. Como Berengario, Vesalium também acreditou que o sangue e a urina chegavam misturados até aos rins através das artérias e veias <sup>(39)</sup>.

Em 1560, Gabriele Falloppio descreveu corretamente as papilas e os cálices renais em rins multilobares humanos. Todavia, considerou como um mistério o modo de funcionamento dos rins <sup>(39)</sup>.

Coube a Bartolomeo Eustachio a descrição mais detalhada da estrutura tubular renal, até os limites de visão do olho humano. A maior parte de seus trabalhos, acompanhados por desenhos anatômicos precisos, foi publicada 150 anos após sua morte, na famosa “*Tabulae Anatomicae*”, quando então se disse que “... *se Eustachio tivesse sido capaz de examinar a estrutura dos rins não somente com o bisturi mas também com o microscópio, ele não teria deixado nada para os outros descobrirem*” (Malpighi).

A divisão do parênquima renal em córtex e medula foi descrita por Nathaniel Highmore, na metade do século XV, que, do mesmo modo que seus antecessores, também considerou a produção de urina obscura.

Na metade do século XVII, Galileo Galilei, através de seus estudos utilizando lentes, permitiu que a ciência médica examinasse as menores estruturas do organismo humano.

Desta forma, Lorenzo Bellini, quando ainda estudante de medicina, foi o primeiro a se beneficiar deste novo instrumento (denominado posteriormente de microscópio) e publicou suas pesquisas sobre a estrutura do rim em “*De Structura e Usu Renum*” (Veneza, 1662). Ele demonstrou de maneira inequívoca a presença de ductos uriníferos contendo urina na medula renal e afirmou que “...*a produção de urina acontece pela filtração pura do sangue dirigido para os rins pela força das artérias*” <sup>(39)</sup>.

Alguns anos mais tarde, em 1687, o italiano Marcello Malpighi, considerado o mais proeminente fundador da anatomia microscópica, descreveu a presença de diminutos “corpos glandulares” (glomérulos renais) e notou que, com a injeção de um líquido colorido (tinta da Índia), estes corpos pendiam do término dos ramos vasculares “...*como maçãs pendendo de*

*ramos de uma árvore” e assim escreveu: “Para provar que as glândulas comunicam-se com as extremidades arteriais é suficiente injetar um líquido colorido na artéria, e vê-se que suas glândulas tomam uma coloração similar àquela dos vasos, e pode-se distinguir, sem problemas, a continuidade dos vasos e glândulas”. Malpighi também explicou o funcionamento dos glomérulos, como são conhecidos atualmente, afirmando que “...o sangue chega através das artérias e é nestas estruturas (glândulas) que a urina é separada e passa para os túbulos, enquanto as veias retornam o sangue já filtrado para a circulação sistêmica” (40).*

Foi através dos estudos de Bellini e Malpighi que se encerrou a longa e tortuosa trajetória do conhecimento sobre a estrutura e função dos rins: a direção do fluxo sangüíneo foi definida, a presença dos glomérulos e túbulos no parênquima renal foi descoberto, e o local de formação de urina foi determinado, dando início à nefrologia moderna.

No entanto, o mecanismo pelo qual a urina era formada (separada) a partir do sangue e a relação precisa dos glomérulos com os túbulos renais permaneceram misteriosos, desafiando a mente dos pesquisadores, e estimularam inúmeros debates nos dois séculos que se seguiram.

Foi somente em 1842, após William Bowman <sup>(41)</sup>, então com apenas 26 anos, ter publicado um artigo intitulado “Sobre a estrutura e função dos corpos de Malpighi do rim, com observações sobre a circulação através daquela glândula”, que ficou estabelecida a incontestável relação entre a porção inicial dos túbulos e os glomérulos, através do que atualmente se denomina espaço urinário (espaço de Bowman). Entretanto, Bowman não especificou o mecanismo de separação.

No ano seguinte, Carl Ludwig <sup>(42)</sup> reconheceu a importância da pressão hidrostática no processo de separação, e descreveu pela primeira vez o mecanismo de ultrafiltração envolvido no processo de formação de urina.

Os primeiros estudos relacionando o papel do rim na homeostasia cardiovascular datam de 1898, quando Tigerstedt e Bergman <sup>(43)</sup> reportaram que o extrato aquoso de rim de coelho continha uma “*substância pressora*”, denominada por eles de *renina*, que poderia elevar prolongadamente a pressão arterial.

Em 1905, foram conhecidos os trabalhos de Katzenstein <sup>(44)</sup> que, pela primeira vez, estudou experimentalmente a hipertensão produzida pela ligadura de artérias renais em animais. Foi observado que em cães a ligadura produzia elevação mantida de pressão arterial, que cedia com a nefrectomia ou com a retirada da ligadura. Equivocadamente, a hipertensão arterial foi relacionada ao aumento da resistência periférica ocasionada pela constrição da artéria renal.

Carrel <sup>(45)</sup>, em 1909, também estudando experimentalmente os efeitos da ligadura de artérias renais, observou pela primeira vez a ocorrência de insuficiência renal produzida pela redução do fluxo sanguíneo aos rins.

As bases do conhecimento fisiopatológico da hipertensão renovascular, válidas até os dias atuais, começaram a ser estabelecidas a partir de 1934, quando Goldblatt e col. <sup>(1)</sup> publicaram seus primeiros estudos experimentais em cães. A brilhante descoberta de que a isquemia renal com a colocação de clampes nas artérias renais era o estímulo primário para a liberação de renina, produzindo hipertensão reversível, alterou o sentido das investigações, dando início ao chamado período moderno da hipertensão arterial.

O pioneirismo de Goldblatt continuou nos anos seguintes com o relato em série de suas pesquisas em animais, que culminaram com o desenvolvimento dos chamados modelos experimentais de Goldblatt <sup>(46,47)</sup>.

A descoberta de Goldblatt, que inclusive motivou sua indicação ao Prêmio Nobel de Medicina, repercutiu rapidamente na prática clínica e fez com que Butler <sup>(48)</sup>, já em 1937,

relatasse o primeiro caso na história médica de cura de hipertensão de origem renal, ao realizar nefrectomia em paciente com rim pielonefrítico.

No ano seguinte, coube a Leadbetter e Burckland <sup>(49)</sup> iniciarem o tratamento cirúrgico da hipertensão renovascular, ao observarem a cura da hipertensão através de nefrectomia em um menino com estenose de artéria renal.

Os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e suas participações no desenvolvimento da hipertensão começaram a ser elucidados com os trabalhos de Pickering e col. em 1938 <sup>(50)</sup>. Esses autores publicaram seus esforços no sentido da identificação e dosagem sérica da “*substância efetora*” (renina) produzida pelos rins em resposta à diminuição do fluxo sangüíneo.

Braun-Menendez e col. <sup>(51)</sup>, em 1939, e Page e Helmer <sup>(52)</sup>, em 1940, identificaram a natureza enzimática da renina, até então considerada um “*hormônio pressor*”, e descobriram sua ação sobre um substrato desconhecido para formar o verdadeiro agente pressor, denominado *hipertensina* ou *angiotonina*. Posteriormente, este peptídeo pressor foi renomeado de *angiotensina I*. Naquela época, ficou estabelecido que a angiotensina I também sofria degradação subsequente por outra enzima presente no sangue, e que o produto final desta degradação apresentava importantes efeitos vasoconstritores e de retenção de sódio e água.

Os próximos avanços maiores na história da renina-angiotensina ocorreram a partir de 1951, quando Skeggs e col. <sup>(53)</sup> isolaram e determinaram a seqüência de aminoácidos da angiotensina I e purificaram sua enzima conversora, responsável pela produção do peptídeo vasoativo denominado então *angiotensina II*.

Wylie e col. <sup>(54)</sup>, em 1952, anunciaram o primeiro caso de sucesso no tratamento da hipertensão renovascular sem nefrectomia, através da realização de endarterectomia aorto-renal.

A angiotensina II foi simultaneamente sintetizada em laboratório em 1957 por Bumpus e col.<sup>(55)</sup> e Schwyzer e col.<sup>(56)</sup>, e neste mesmo ano foi identificado por Elliot e col.<sup>(57)</sup> que seu maior local de produção era a circulação pulmonar.

Em 1962, Morris, DeBakey e Cooley<sup>(32)</sup> surpreenderam a comunidade científica após a publicação de artigo no qual reportaram recuperação de função renal e melhora dos níveis tensionais em uma série de 8 pacientes dependentes de diálise, portadores de doença renovascular, seguindo-se à revascularização cirúrgica. Esta foi a primeira publicação que demonstrou o potencial de recuperação funcional dos rins, numa época em que as atenções estavam totalmente voltadas para o entendimento da fisiopatologia da hipertensão renovascular.

Em 1966, Gould e col.<sup>(58)</sup> demonstraram pela primeira vez a presença de renina nas paredes das artérias e veias periféricas, criando o importante conceito de *sistema renina-angiotensina local* ou *tissular*.

Finalmente, o desenvolvimento do radioimunoensaio para a determinação da atividade de renina plasmática, por Haber e col.<sup>(59)</sup>, a síntese dos antagonistas da angiotensina II, por Marshall e col.<sup>(60)</sup>, a demonstração por Bakhle<sup>(61)</sup> de que os peptídios contidos no veneno da cobra *Bothrops jararaca* eram inibidores potentes da enzima conversora da angiotensina (ECA), a síntese do nonapeptídeo ECA por Ondetti e col.<sup>(62)</sup> e a purificação da renina de várias espécies animais<sup>(63, 64, 65, 66)</sup>, permitiram a um grande número de laboratórios de pesquisa reexaminar mais precisamente o papel do sistema renina-angiotensina na patogênese da hipertensão renovascular.

Na década de 70, vários grupos de pesquisadores dedicaram-se a estudar detalhadamente os modelos de HRV.

Foi assim que Laragh e col. <sup>( 67 )</sup>, realizando experimentos com os modelos de Goldblatt, associados à utilização de inibidores da ECA, demonstraram existir dois mecanismos fisiopatológicos diferentes na produção da hipertensão experimental. Os mecanismos variavam dependendo da presença ou não do rim contralateral.

Desta forma, no modelo 2 rins-1 clipe, a hipertensão estava associada a elevados níveis de renina circulante e foi denominada *renina-dependente*, confirmada pela administração de inibidores da ECA, que produziam reduções dramáticas nos níveis tensionais. No modelo 1 rim-1 clipe, as drogas tinham pouco ou nenhum efeito, demonstrando que a hipertensão não estava associada somente à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas à retenção de sódio e água, e foi denominada *volume-dependente*. Essas diferenças nos dois modelos foram explicadas pela presença do rim contralateral funcionante na eliminação de sódio e água <sup>(68)</sup>.

Gavras e col. <sup>( 69 )</sup> complementaram os trabalhos de Laragh, esclarecendo que, no modelo volume-dependente (1 rim-1 clipe), os efeitos da renina estavam na verdade obscurecidos pelo aumento do volume plasmático. Neste caso, se os animais fossem mantidos em dieta com restrição de sódio, os dois modelos se assemelhariam, com a presença de níveis elevados de renina circulante e com resposta hipotensora após a administração de drogas inibidoras da ECA.

Posteriormente, outros estudos <sup>( 70, 71, 72, 73, 74, 75 )</sup> esclareceram ainda mais os mecanismos fisiopatológicos do sistema renina-angiotensina na hipertensão renovascular e permitiram a divisão dos modelos experimentais em 2 fases, de acordo com o tempo de evolução e o tipo de modelo. (1) Na *fase aguda*, imediatamente após a colocação do(s) clipe(s), surge hipertensão, que é produzida por vasoconstrição generalizada, comum nos dois modelos. No decorrer dos próximos dias, a hipertensão é mantida ou com o aumento

dramático nos níveis plasmáticos de renina, no modelo 2 rins-1 clipe, ou com o aumento do volume plasmático no modelo 1 rim-1 clipe. Nessa fase, a retirada do clipe ou do rim isquêmico normaliza os níveis tensionais. (2) Na *fase crônica*, a hipertensão é mantida por outros mecanismos, como a nefrosclerose hipertensiva, e a retirada do clipe ou do rim isquêmico não mais reverte a hipertensão.

Na década de 80, com o desenvolvimento e a síntese química dos inibidores da ECA e seu uso disseminado para tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva, houve uma explosão de interesse em relação ao sistema renina-angiotensina local ou tissular. Acredita-se que este sistema local seja responsável pelo tônus vascular, podendo estar relacionado à gênese da hipertensão <sup>( 76, 77, 78, 79, 80, 81 )</sup>.

Jacobson <sup>( 3 )</sup>, em 1988, foi o primeiro autor a chamar a atenção da comunidade médica para a ocorrência de uma condição já conhecida <sup>( 82, 83, 84, 85 )</sup>, mas até então pouco valorizada, relacionada às lesões renovasculares, porém distinta da hipertensão renovascular. Este autor observou que certos grupos específicos de pacientes, como hipertensos com azotemia progressiva, idosos hipertensos que desenvolviam insuficiência renal após terapia com agentes inibidores da ECA, ou idosos ateroscleróticos com azotemia inexplicada, na realidade apresentavam isquemia renal crônica como causa da diminuição de função renal. Jacobson criou uma nova entidade clínica e a denominou *nefropatia isquêmica*. Desde então, a nefropatia isquêmica tem sido cada vez mais reconhecida como uma importante causa de doença renal terminal associada a elevados índices de mortalidade <sup>( 16, 18, 34, 86, 87, 88, 89 )</sup>. Esta condição somente ocorre em situações nas quais todo o parênquima renal funcional está submetido à isquemia, ou seja, lesões bilaterais quando os dois rins estão presentes, ou unilaterais em rins solitários.

A isquemia renal crônica, na quase totalidade dos casos, está relacionada às lesões ateroscleróticas (4, 5, 12, 68). Entretanto, outras condições associadas à estenose de artéria renal também estão implicadas em sua etiologia, como a displasia fibromuscular, estenose de artéria renal em rim transplantado, doença ateroembólica e tromboembólica, dissecação aortorenal, vasculites, malformações arteriovenosas, traumas, neurofibromatose, tromboangiíte obliterante, doença de Kawasaki e escleroderma (88, 90, 91, 92, 93).

Análises epidemiológicas têm estabelecido que o diabetes e a hipertensão são as principais causas de doença renal terminal. Na última década, houve um aumento de 6 vezes na frequência de insuficiência renal atribuível à hipertensão, com índices mais recentes próximos a 10 % /ano (9). No entanto, como a hipertensão tem sido progressivamente controlada em proporções cada vez maiores na população, poderia se esperar como resultado natural uma redução na incidência de nefropatia hipertensiva (94). Provavelmente muitos casos de insuficiência renal atribuídos à nefrosclerose hipertensiva, na realidade, correspondem a nefropatia isquêmica, pois o diagnóstico final de falência renal terminal costuma ser eminentemente clínico (8, 18, 95, 96, 97, 98).

Neste sentido, Zucchelli e Zuccalà (96) revisaram a verdadeira etiologia da lesão renal em 136 pacientes admitidos previamente como sendo portadores de nefrosclerose hipertensiva, os quais apresentavam declínio rápido nos níveis séricos de creatinina ou na depuração de creatinina endógena ( $\geq 5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/mês). Quarenta por cento dos pacientes foram submetidos à biópsia renal, e os resultados do estudo claramente demonstraram que, na realidade, o que clinicamente havia sido denominado nefrosclerose hipertensiva benigna correspondia a 3 grupos de natureza heterogênea: nefroangiosclerose benigna verdadeira (44,1 %), microembolização de colesterol (29,4 %) e doença renal isquêmica (26,5 %).

Análises prospectivas recentes indicam que a nefropatia isquêmica é realmente uma causa freqüente de doença renal terminal, mas sua prevalência correta ainda não está claramente definida <sup>( 12, 89 )</sup>. Relatos clínicos e registros de serviços de nefrologia sugerem uma prevalência variando entre 5 e 16,5 %, entre pacientes já dependentes de diálise, colocando esta entidade como a terceira causa mais comum de doença renal terminal <sup>( 7, 11, 89, 99, 100 )</sup>. Em estudo prospectivo realizado durante um período de 18 meses, Scoble e col. <sup>( 8 )</sup> encontraram a nefropatia isquêmica em 14 % dos pacientes iniciando terapia de substituição renal.

Estenoses renovasculares significativas são freqüentemente encontradas de modo incidental, não sendo, portanto, suspeitadas clinicamente <sup>( 101, 102, 103 )</sup>. Como resultado, os índices de prevalência na população em geral são subestimados, e derivam primariamente de séries retrospectivas de autopsias ou de angiografias obtidas na avaliação de hipertensão ou de doenças da circulação periférica. Alguns estudos estabeleceram uma alta prevalência de estenoses de artérias renais diante de pacientes com a presença combinada de doença vascular periférica e hipertensão <sup>( 104, 105, 106, 107 )</sup>.

Deste modo, Holley e col. <sup>( 108 )</sup>, numa grande série de 295 autopsias consecutivas, encontraram uma prevalência geral de estenoses de artérias renais de 27 %. Schwartz e White <sup>( 109 )</sup>, em outra série, relataram que 18 % dos indivíduos com idades entre 65 e 74 anos, e 42 % daqueles com idades maiores que 75 anos tinham estenoses críticas de artéria renal. Quando presente, a estenose crítica foi encontrada bilateralmente em 50 % dos casos. Outro grande estudo, que reuniu 5.194 autopsias consecutivas, revelou a presença de lesão renovascular em 4,3 % dos casos examinados <sup>( 110 )</sup>.

Os estudos angiográficos confirmam os achados das autopsias, e reforçam o conceito de que as lesões renovasculares ocorrem como manifestações de aterosclerose generalizada <sup>(</sup>

102, 111, 112, 113). Assim, em uma série de 500 aortogramas, a doença renovascular foi detectada em 32 % dos pacientes normotensos e em 62 % dos hipertensos<sup>(114)</sup>. Em uma série reunida de vários autores, nas quais 1.384 pacientes foram submetidos à angiografia, 31,2 % tinham estenose de artéria renal<sup>(96)</sup>. Outros autores reportaram uma prevalência de estenoses hemodinâmicas bilaterais ocorrendo entre 27 % a 61 % dos casos examinados<sup>(88, 95, 96, 102, 103, 115)</sup>.

A detecção da doença renovascular depende da demonstração da presença de lesõesestenóticas nas artérias renais, e, idealmente, da prova de que estas lesões são responsáveis pela redução de função renal. Esta avaliação baseia-se na realização de arteriografia, realizada com a injeção intra-arterial de meio de contraste iodado. Entretanto, seus custos, riscos e complicações potenciais tornam sua aplicação inapropriada em grandes estudos populacionais. Pacientes com diminuição de função renal são comumente excluídos da realização de estudos angiográficos, devido ao risco de nefrotoxicidade pelo meio de contraste<sup>(7, 88)</sup>. Além disso, a detecção de uma estenose anatômica não implica necessariamente que aquela lesão esteja causando isquemia renal<sup>(68, 116)</sup>. Não existe nenhum teste completamente satisfatório para determinar o significado funcional de uma lesão anatômica<sup>(88)</sup>.

A nefropatia isquêmica resulta da natureza rapidamente progressiva das estenoses ateroscleróticas de artéria renal, freqüentemente envolvendo a artéria renal contralateral<sup>(88, 117, 118)</sup>. De particular importância é a observação de que uma alteração indolente e aparentemente leve da função renal nestes pacientes não necessariamente é um achado benigno, devido à história natural das lesões<sup>(119, 120)</sup>. Wollenweber e col.<sup>(121)</sup>, no final da década de 60, reportaram pela primeira vez esta evolução progressiva, associada à piora significativa de função renal e à redução nas dimensões renais. Meaney e col.<sup>(122)</sup>, Stewart e col.<sup>(123)</sup>, Schreiber e col.<sup>(124)</sup> e Dean e col.<sup>(125)</sup> relataram que um curso progressivo é de ocorrência

freqüente em aproximadamente 50 % dos pacientes, incluindo 16% que progridem para oclusão total <sup>( 124 )</sup>, durante períodos médios de seguimento de 3 anos. Nestes estudos, a evolução das lesões ocorreu *mesmo com o controle adequado dos níveis tensionais*, sendo que graus maiores de estenose correlacionaram-se com taxas mais rápidas de progressão. A maioria das lesões progrediu dentro dos 2 primeiros anos a partir da avaliação inicial.

Zierler e col. <sup>( 126 )</sup> compararam a evolução de diversas nefropatias progressivas quanto ao declínio médio no *clearance* de creatinina e relataram que, enquanto em outras nefropatias este valor foi de 0,5 ml/min/mês, na nefropatia isquêmica o decréscimo atingiu 4 ml/min/mês.

Recentemente, Tollefson e col. <sup>( 101 )</sup> e Zierler e col. <sup>( 15 )</sup> concluíram que a progressão da estenose aterosclerótica é relativamente comum, e estimaram uma taxa total de progressão anual entre 5 a 7 %.

Existem poucos marcadores clínicos ou laboratoriais para nefropatia isquêmica, de modo que a arteriografia é geralmente necessária na fase precoce da avaliação, para confirmação diagnóstica <sup>( 68, 127 )</sup>. Na realidade, esta condição não se refere a um único grupo de sinais e sintomas, mas reúne várias apresentações clínicas e anatômicas. Contudo, o diagnóstico torna-se provável diante de pacientes idosos, hipertensos e com aterosclerose sistêmica, nos quais um aumento rápido na concentração de creatinina sérica esteja associado a reduções nas dimensões renais <sup>( 3, 68, 118, 125, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136 )</sup>.

Está claramente definido que a revascularização renal através de cirurgia <sup>( 29, 32, 91, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152 )</sup> ou de angioplastia <sup>( 25, 28, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161 )</sup> pode resultar em recuperação e/ou estabilização funcional na maioria dos pacientes. Ambas as técnicas apresentam índices de morbidade e mortalidade semelhantes, sendo que os resultados são mais duradouros com a cirurgia <sup>( 162, 163, 164 )</sup>.

Uma oclusão bilateral de artérias renais não necessariamente implica dano parenquimatoso isquêmico irreversível. A reversão da anúria e a recuperação dramática da função renal têm sido freqüentemente descritas após revascularizações de artérias totalmente ocluídas, nas quais as respostas benéficas ocorreram dias ou até mesmo semanas após a oclusão <sup>( 21, 22, 26, 32, 85, 96, 134,136, 149, 165, 166, 167, 168, 169 )</sup>. Ramsay e col. <sup>(166)</sup> descreveram um caso tratado com embolectomia, que recuperou a função renal 47 dias após a oclusão. Estudos experimentais em cães demonstraram que rins expostos a baixas pressões de perfusão, que foram inadequadas para assegurar a função renal, sobreviveram e recuperaram o funcionamento após vários dias, quando a pressão normal foi restabelecida <sup>( 24, 170 )</sup>. Isto se deve ao fato de que a viabilidade renal pode ser mantida através da ativação da *circulação colateral*, proveniente da arcada extra-renal (vasos periureterais, lombares, adrenais e gonadais), plexos arteriais capsular e peripélvico e artérias intra-renais <sup>( 19, 20, 24, 171, 172, 173 )</sup>. Muitos fatores determinam a velocidade e o grau de desenvolvimento destas colaterais, como a localização, o número e a velocidade de progressão das lesões estenóticas, o comprometimento associado da aorta abdominal e a disponibilidade destas colaterais extra-renais <sup>( 24, 134, 166 )</sup>. Desta forma, a viabilidade renal, em detrimento da função renal, pode ser mantida através da denominada *pressão de subfiltração* <sup>(24, 136, 171, 174 )</sup>.

Morris e col. <sup>(24)</sup> e outros autores <sup>(174)</sup> demonstraram a influência protetora da pressão de subfiltração na resistência do tecido renal à isquemia crônica. *Pressões de perfusão tão reduzidas quanto 20 mm Hg fornecem proteção contra a lesão parenquimatosa isquêmica, mas tornam-se subótimas para a produção de urina.*

A introdução de agentes anti-hipertensivos potentes, particularmente inibidores da ECA, tornou mais efetivo o tratamento médico da hipertensão, e também ajudou no entendimento da hemodinâmica glomerular, especialmente em relação à definição de *pressão*

*de perfusão renal crítica* <sup>( 175 )</sup>. Os rins têm a capacidade de manter constantes o fluxo sanguíneo e a filtração glomerular, em resposta a amplas variações agudas na pressão de perfusão, através de modificações na resistência vascular das arteríolas aferentes e eferentes, o que se denomina *fenômeno da auto-regulação renal* <sup>( 176 )</sup>. Este assunto tem sido extensivamente estudado <sup>( 177, 178, 179 )</sup>. Desde que a pressão hidrostática capilar glomerular seja determinada pelo balanço entre o tônus vascular aferente (pré-glomerular) e eferente (pós-glomerular), a constrição arteriolar eferente mantém a pressão de filtração efetiva, com filtração glomerular, em momentos nos quais a pressão de perfusão encontra-se substancialmente reduzida <sup>( 180 )</sup>. Entretanto, estes parâmetros encontram-se reduzidos com pressões de perfusão médias inferiores a 70 - 80 mm Hg (pressão de perfusão renal crítica), que correspondem a uma estenose  $\geq 70$  % na artéria renal . Evidências em estudos experimentais indicam que o sistema renina-angiotensina desempenha um importante papel nesta auto-regulação do fluxo sanguíneo, sendo a constrição arteriolar eferente dependente de angiotensina II e outros moduladores <sup>( 129, 181, 182, 183, 184 )</sup>. Este conceito esclarece a deterioração de função renal em pacientes com hipertensão renovascular em uso de agentes inibidores da ECA. A perda de função renal neste grupo parece intimamente relacionada a se exceder os limites inferiores da pressão de perfusão crítica. Poucos dados estão disponíveis com relação aos efeitos a longo prazo da redução crônica desta pressão de perfusão sobre os elementos celulares e estruturais do rim. No entanto, está claro que, se a pressão de perfusão renal permanece abaixo dos limites da auto-regulação, os parâmetros funcionais sofrem deterioração.

A redução da filtração glomerular, caracterizando a insuficiência renal excretora, que ocorre como resposta à diminuição da perfusão renal, pode na verdade constituir-se em mecanismo adaptativo dos rins à isquemia crônica <sup>( 185, 186 )</sup>. Outra resposta consiste na

*redistribuição do fluxo intra-renal*, a fim de prevenir-se a anóxia medular, às expensas de redução no fluxo cortical. Esta alteração no fluxo intra-renal também influencia a filtração glomerular, sendo regulada por determinados agentes, como a prostaglandina  $E_2$ , óxido nítrico, urodilatina, endotelina, angiotensina II e adenosina <sup>(185, 187, 188)</sup>.

A adaptação renal à isquemia crônica encontra paralelismo no coração. O *miocárdio hibernante* é definido como uma redução persistente da função miocárdica e do ventrículo esquerdo em repouso, devido à redução no fluxo sanguíneo coronariano <sup>(189)</sup>. Esta situação pode ser revertida se a relação entre a oferta e a demanda de oxigênio forem favoravelmente alteradas. Deste modo, o coração recupera suas reservas de energia em face da isquemia crônica através da limitação de sua contratilidade, diminuindo a demanda de oxigênio <sup>(190)</sup>. De forma similar, os rins também podem diminuir a demanda como forma de proteção à isquemia crônica.

*O que acontece dentro do rim durante a hipoperfusão crônica?* A “isquemia” *per se* pode não ser o agente principal. Os rins apresentam alto fluxo em relação ao seu peso, recebendo cerca de 20 % do débito cardíaco. Normalmente o oxigênio liberado excede em muito as suas necessidades metabólicas, devido ao alto fluxo necessário para a manutenção da filtração glomerular e do balanço de fluidos e eletrólitos. Estima-se que menos de 10 % do oxigênio liberado é necessário para este propósito <sup>(177)</sup>, pois a diferença artério-venosa renal de oxigênio é muito pequena. Neste aspecto os rins são únicos, e diferem de outros órgãos, como o coração e o cérebro, que utilizam virtualmente todo o oxigênio liberado via suprimento arterial. Medidas da tensão de oxigênio nas veias renais de pacientes com doença renovascular não demonstram evidências de desaturação, a despeito da secreção lateralizante de renina e rins assimétricos. Da mesma forma os níveis de eritropoetina não se encontram elevados nos rins isquêmicos <sup>(191, 192)</sup>.

Estas observações argumentam contra a simples liberação diminuída de oxigênio como causa de disfunção renal. O padrão de lesão isquêmica encontrado nas análises histopatológicas de tecidos renais é determinado pela variação regional na disponibilidade de oxigênio dentro do rim e da variação de resposta à hipóxia em diferentes regiões. O efeito da hipóxia nos tecidos depende basicamente da capacidade metabólica e da necessidade de energia. Assim, células metabolicamente mais ativas, como os túbulos proximais, são mais sensíveis, comparadas a células metabolicamente menos ativas, como os ductos coletores. Deste modo, a porção externa da medula, junto à junção córtico-medular, que mesmo em condições normais apresenta menor oxigenação, dada a arquitetura vascular renal, é quase universalmente reportada como o local de maior lesão isquêmica durante a hipoperfusão renal <sup>(193)</sup>.

Neste contexto, a isquemia de duração indefinida pode representar apenas o evento detonador das lesões, pois em muitas formas de doença renal a deterioração progressiva ocorre mesmo na ausência da causa inicial da lesão. Além da lesão continuada de pequenos vasos, mecanismos não-hemodinâmicos, incluindo fatores genéticos, metabólicos, lipídicos e da coagulação podem atuar sinergisticamente, potencializando e promovendo a lesão glomerular continuada <sup>(194)</sup>. Várias hipóteses estão disponíveis. Molitoris e col. <sup>(195)</sup> têm afirmado que a isquemia crônica poderia levar à lesão tubular proximal, que, por sua vez, levaria à redução na filtração glomerular por obstrução de néfrons. Alternativamente, alterações na tensão de oxigênio ou na tensão arterial na parede vascular produzidas por uma lesão limitante ao fluxo poderiam ativar ou lesar diretamente o endotélio glomerular, levando à liberação de peptídeos pró-coagulantes, mitogênicos ou quimiotáticos. Potencialmente, a ativação local de monócitos ou plaquetas aceleraria ainda mais esta cascata de eventos, terminando em fibrose glomerular. Finalmente, a lesão induzida pela isquemia das células mesangiais glomerulares ou epiteliais

poderia levar à síntese aumentada de matriz extracelular, produzindo fibrose renal, como na glomerulosclerose <sup>(196)</sup>. Uma vez que estes eventos estejam em jogo, a filtração glomerular continuaria a decair a despeito da correção da isquemia renal.

A discussão de doença renovascular e isquemia renal passa pelo conceito de *estenose arterial crítica ou significativa*, que define o “ponto-chave”, a partir do qual ocorrem reduções progressivas na pressão de perfusão pós-estenótica. Em *modelos experimentais*, a redução do diâmetro luminal transversal da artéria renal em 50 % ou mais (que corresponde à redução na área de secção transversal de 70 %) é necessária para produzir diminuição de pressão e fluxo hemodinamicamente significativos através da estenose, acompanhados de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensão <sup>(197, 198, 199, 200, 201, 202, 203)</sup>. Contudo, é muito menos conhecido o significado hemodinâmico de graus similares de estenoses em humanos. *Clinicamente*, existe um consenso de que uma estenose que reduza o diâmetro transversal da artéria renal em pelo menos 70 % é considerada significativa, e está associada com reduções importantes no fluxo plasmático renal, na taxa de filtração glomerular, no débito urinário e na excreção renal de sódio <sup>(204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213)</sup>. Graus menores de estenose podem estar presentes sem qualquer efeito hemodinâmico evidente. Um outro critério clínico para se definir uma lesão vascular significativa consiste na demonstração da presença de um gradiente pressórico  $\geq 40$  mm Hg medido através da lesão <sup>(214)</sup>. Taylor e col. <sup>(215)</sup>, utilizando radioisótopos, demonstraram ser necessária uma redução de pelo menos 58 % no fluxo sanguíneo renal, em relação ao normal, para serem observados os primeiros efeitos na função renal.

A revascularização renal com o objetivo primário de salvar ou preservar a função renal é um conceito relativamente recente, embora na prática clínica já esteja estabelecido há décadas o potencial das lesões renovasculares em determinar danos renais irreversíveis <sup>(88, 137)</sup>

). Não é raro o encontro de atrofia renal terminal diante de uma artéria cronicamente ocluída ou de infarto renal em situações agudas, como em casos de oclusões traumáticas ou embólicas de artérias previamente normais. No entanto, estas duas situações - atrofia terminal e infarto agudo - diferem completamente da condição de perfusão renal reduzida, mas não completamente interrompida que ocorre na isquemia renal crônica progressiva.

Os paradigmas associados com a isquemia renal aguda - onde a disfunção renal torna-se irreversível após transcorridos 90-120 minutos devido à ausência de colaterais - tem aplicabilidade limitada no comprometimento renal crônico ( 120, 138, 216 ). Os modelos experimentais de oclusão aguda, desenvolvidos no decorrer dos últimos 20 anos, devido à alta incidência e mortalidade da insuficiência renal aguda, permitem observar apenas os achados de *colapso glomerular, necrose tubular e fibrose intersticial* com eventual formação de *cicatrices corticais* ( 217, 218, 219 ). Entretanto, os mecanismos da lesão isquêmica crônica são diferentes daqueles da isquemia aguda ( 120 ).

Em modelos experimentais, os achados patológicos da isquemia renal crônica são vistos na sua forma mais pura nos modelos de Goldblatt de hipertensão renovascular ( 193, 220 ). No modelo 2 rins - 1 clipe, uma observação particularmente útil refere-se aos efeitos da isquemia no rim clipado e da hipertensão no rim contralateral. O exame morfológico em tais modelos mostra uma ampla margem de achados, variando desde rins essencialmente normais, a rins com infarto grosseiro, dependendo do grau de oclusão da artéria renal ( 187, 221, 222 ).

A maioria destes estudos revela que os túbulos são a porção mais afetada na isquemia renal crônica, sendo a atrofia tubular o achado mais evidente. O estudo de Cantin e col. ( 222 ) fornece um quadro completo dos efeitos regionais da isquemia crônica e mostra uma consistência de padrões com graus diferentes de estenoses. A atrofia tubular desenvolve-se rápida e progressivamente no córtex externo, mas não é complicada com necrose significativa.

Os túbulos localizados mais profundamente no córtex (justa-medular ou córtex interno) também desenvolvem atrofia, porém com necrose focal de células individuais. A parte reta do túbulo proximal é o segmento do néfron que demonstra a necrose mais extensa de células epiteliais. Outro ponto importante deste estudo é a observação de que os túbulos apresentam atividade regenerativa considerável, uma vez restabelecida a perfusão renal.

O estudo de Truong e col. <sup>(220)</sup> indica que as lesões tubulares podem estar associadas com inflamação mononuclear e fibrose intersticial significativa. O significado deste infiltrado inflamatório é incerto, podendo constituir-se em um simples mecanismo de limpeza e cicatrização de tecidos lesados, ou fazer parte do mecanismo de lesão renal progressiva. Estes autores observaram pela primeira vez a ocorrência de tubulite, e sugeriram uma reação auto-imune como mecanismo de dano renal. Truong e col. produziram estenose acima de 90 % em artérias renais de ratos, e realizaram necropsias aos 28 dias, considerado o pico das alterações. Neste estudo as alterações glomerulares foram mínimas, com predomínio de atrofia tubular com simplificação, espessamento de membrana basal, necrose de células tubulares, dilatações, calcificações e presença de cilindros. Yonezawa e col. <sup>(223)</sup> observaram imunoglobulinas e depósitos de complemento em áreas de glomerulosclerose, suportando também uma base imunológica para as lesões. Shanley <sup>(193)</sup> revisou os 3 mecanismos distintos de perda de células epiteliais tubulares na lesão renal isquêmica - necrose, esfoliamento e apoptose.

As lesões glomerulares são mínimas nos estudos experimentais, com glomerulosclerose presente apenas diante de estenoses pré-oclusivas <sup>(187)</sup>. Os glomérulos isquêmicos, com subperfusão, mostram inicialmente enrugamento, diminuição de tamanho e espessamento do tufo capilar, sendo que em áreas de isquemia avançada também ocorre espessamento e duplicação da cápsula de Bowman, com depósitos de colágeno preenchendo o

espaço urinário <sup>( 224 )</sup>. A hiperplasia e a hipergranularidade do aparelho justaglomerular são freqüentemente reportados, e relacionam-se à participação da renina na patogênese da hipertensão <sup>( 225, 226, 227 )</sup>. A extensão da glomerulosclerose fornece apenas estimativas mínimas da perda de néfrons, pois glomérulos aparentemente preservados podem na verdade serem “atubulares” <sup>( 228, 229 )</sup>, sem conexão com os túbulos proximais, possivelmente como conseqüência de fibrose na primeira porção destes túbulos. Neste caso podem ocorrer verdadeiros “cistos” glomerulares.

As lesões arteriais e arteriolas secundárias à hipertensão estão sistematicamente ausentes no rim isquêmico. Deste fato surgiu o conceito de “rim protegido”, pois a presença da estenose impediria a transmissão da pressão elevada ao rim com a conseqüente ausência de lesões na microcirculação <sup>( 193, 230 )</sup>.

Eventualmente, a análise de rins humanos nefrectomizados por motivos diversos mostra achados inespecíficos, porém compatíveis com isquemia crônica, incluindo *colapso glomerular e duplicação de membrana basal, esclerose glomerular, perda de integridade tubular, ruptura celular, expansão mesangial com inclusão de uma variedade de materiais, fibrose intersticial e áreas localizadas de infiltrado intersticial inflamatório* <sup>( 231, 232 )</sup>. A hiper celularidade do aparelho justaglomerular é um achado bem estabelecido que se correlaciona com a liberação aumentada de renina <sup>( 233 )</sup>. A maioria destas alterações são inespecíficas. Desde que a doença aterosclerótica das artérias renais comumente se sobrepõe à hipertensão de longa data, estes achados freqüentemente estão misturados com as alterações vasculares sugestivas de nefrosclerose. Ambos os processos podem ser complicados pela coexistência de diabetes mellitus e alterações associadas com a idade ou o envelhecimento <sup>( 234, 235, 236, 237 )</sup>.

Em humanos, os rins constituem-se num dos órgãos mais vulneráveis às alterações estruturais e funcionais associadas ao envelhecimento <sup>( 11, 235, 238 )</sup>. Ocorre uma progressiva perda de massa renal (atrofia renal) com o avanço da idade <sup>( 239 )</sup>. O peso renal gradualmente diminui de 250 - 270 g no adulto jovem, para cerca de 180 - 200 g na 8ª década de vida <sup>( 240 )</sup>. A perda de massa renal ocorre principalmente no córtex, com reduções relativamente pequenas na medula. Na ausência de hipertensão e outras doenças, os rins mantém sua superfície externa lisa. O número de glomérulos diminui, e o mesângio, que corresponde a 8 % do volume glomerular total aos 45 anos, aumenta para quase 12 % aos 70 anos <sup>( 240, 241 )</sup>. Paralelamente, ocorrem também alterações funcionais, caracterizadas por declínio gradual no fluxo plasmático renal, na taxa de filtração glomerular e na capacidade reabsortiva tubular <sup>( 239, 242, 243, 244 )</sup>.

A atrofia, como conceito patológico, pode ser reversível, e constitui-se em resposta adaptativa caracterizada pela *diminuição no tamanho celular, com involução funcional e estrutural* das células epiteliais tubulares <sup>( 245 )</sup>. Esta reversibilidade tem sido enfatizada em vários estudos clínicos e experimentais, que demonstram inclusive aumentos no tamanho renal uma vez que a perfusão renal esteja restabelecida <sup>( 24, 128, 245 )</sup>. Nestes casos o retorno da pressão de perfusão para níveis normais seria capaz de estimular uma verdadeira e autêntica regeneração do epitélio tubular.

Clinicamente, o critério preditivo mais útil para a reversibilidade da atrofia renal é a evidência histológica de glomérulos viáveis intactos na biópsia renal (pré ou intraoperatória), como reportado inicialmente por Zinman e Libertino <sup>( 85, 246, 247 )</sup>. A atrofia tubular extensa, a fibrose intersticial e a esclerose arteriolar não parecem ter importância prognóstica maior. Contudo, o achado de hialinização glomerular difusa reflete a lesão isquêmica renal irreversível e deveria contra-indicar a tentativa de reconstrução vascular <sup>( 216 )</sup>.

Conclui-se que muito pouco é conhecido sobre a fisiopatologia da isquemia renal crônica, em parte devido ao reconhecimento recente de sua importância e incidência como etiologia de doença renal terminal. Muitos pacientes com nefropatia isquêmica são candidatos ruins à cirurgia revascularizadora, devido à coexistência de lesões ateroscleróticas, fato que enfatiza a necessidade do desenvolvimento de tratamentos não-cirúrgicos. Portanto, mais pesquisas são necessárias para se esclarecerem os mecanismos fisiopatológicos, os mediadores celulares e os possíveis mecanismos imunológicos para estas lesões.

## **3. OBJETIVOS**

---

### **3 - OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO GERAL**

θ Desenvolver um modelo experimental em ratos para o estudo da isquemia renal crônica e caracterizar as alterações funcionais, morfológicas e ultra-estruturais presentes neste modelo.

### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

θ Determinar o comportamento da pressão arterial sistólica, diastólica e média nos grupos-controle ( C ) e isquemia ( I ), no decorrer do experimento.

θ Determinar a variação da atividade de renina plasmática nos grupos C e I, durante os diferentes tempos do experimento.

θ Correlacionar a variação de pressão arterial com a atividade de renina plasmática entre os subgrupos do grupo I, nos diferentes tempos do experimento.

θ Determinar a concentração de creatinina plasmática nos grupos C e I, nos diferentes tempos do experimento.

θ Identificar as alterações no peso e no volume dos rins direito e esquerdo nos grupos I e C, nos diferentes tempos do experimento.

θ Identificar as alterações na espessura do córtex renal dos rins direito e esquerdo nos grupos I e C, nos diferentes tempos do experimento.

θ Descrever as alterações renais histológicas (glomerulares, tubulares, intersticiais e arteriolares) nos grupos I e C, nos diferentes tempos do experimento.

θ Quantificar, através de escores semiquantitativos, as alterações renais histológicas nos grupos I e C, e correlacionar estes achados com os diferentes tempos do experimento.

- θ Correlacionar os escores histológicos semiquantitativos com a atividade plasmática de renina e a concentração plasmática de creatinina nos grupos I e C.
- θ Determinar o efeito da variação do tempo sobre o tecido renal isquêmico.
- θ Descrever as alterações ultra-estruturais produzidas pela isquemia crônica nas células tubulares proximais e nas células mesangiais e endoteliais dos glomérulos, e correlacionar estes achados com o tempo de evolução da isquemia.
- θ Identificar a presença de um possível pico para a ocorrência das alterações histológicas renais no grupo I.
- θ Identificar a ocorrência de alterações histológicas produzidas pela elevação nos níveis pressóricos no rim contralateral não-isquêmico (rim direito), no grupo I.

## **4. MATERIAL E MÉTODO**

---

### **4 - MATERIAL E MÉTODO**

#### 4.1 Delineamento do estudo

O estudo foi do tipo experimental, controlado e contemporâneo.

A fim de testar a habilidade da equipe do experimento no manuseio dos animais, na anestesia, na dissecação, utilizando-se lupa cirúrgica, e principalmente para averiguar a efetividade da estenose arterial renal na produção de isquemia, foi realizado um estudo-piloto de 8 casos. Neste estudo-piloto, os animais foram analisados como planejado no projeto inicial, procedendo-se à determinação da pressão arterial intra-aórtica, à coleta e centrifugação do sangue, à retirada e processamento dos rins, e, o mais importante, à análise histológica dos mesmos, para verificar a repercussão da isquemia no tecido renal. Deste modo, a viabilidade do experimento foi assegurada, e foram corrigidas eventuais falhas técnicas e operacionais.

Os dados foram coletados após a elaboração de um protocolo (“Protocolo para Registro e Coleta de Dados”) conforme **anexo 1** do apêndice.

#### 4.2 Amostra

No experimento, foram utilizados 168 ratos (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar) do sexo feminino, virgens, procedentes dos Biotérios Centrais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), criados a partir de matrizes próprias e destinados à realização de pesquisas experimentais. Os animais foram escolhidos aleatoriamente, com pesos mínimos de 150g, correspondendo a idades entre 60 e 75 dias. No estudo não foram utilizados ratos do sexo masculino em virtude da maior dificuldade na obtenção dos mesmos.

Foi considerado como critério de inclusão dos animais no estudo apenas o exame clínico com resultado normal, realizado pelo funcionário do biotério responsável pela criação de ratos. Critérios laboratoriais não foram considerados.

A partir do início do experimento, os animais foram transferidos para o biotério setorial (ratário) do Laboratório Experimental do Departamento de Bioquímica da UFSM e mantidos em gaiolas plásticas cobertas com tela de arame próprias para ratos, de 50 x 40 x 40 cm ( P x L x A ), com no máximo 6 animais por gaiola, numeradas e identificadas, e forradas com casca-de-arroz seca. Neste setor, os animais recebiam atenção diária por funcionário especializado, com limpeza das gaiolas três vezes por semana. Durante todo o experimento, os animais tiveram livre acesso à água e à dieta ( SupraLab ® - Ração peletizada para animais de laboratório, Supra Indústria de Alimentos Ltda.). A temperatura ambiente foi controlada entre 20 e 24 °C, com umidade relativa do ar entre 40 e 70 %, pela utilização de condicionador de ar da marca Cònsul ® de 18.000 BTUs, e foi respeitado o ciclo diário dos roedores de 12 horas/dia com luz e 12 horas/noite sem luz.

### 4.3 Variáveis em estudo

As variáveis estudadas foram:

- o **Pressão arterial sistólica, diastólica e média** em milímetros de mercúrio (mm Hg) - obtida pelo cateterismo sob lupa cirúrgica (Estereoscopic Microscope MST 131, Warszawa PZO, Hungary) em 6,3 aumentos da aorta abdominal infra-renal com cateter de teflon 24 G (Abboath-T-Plus, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.), e determinada através da utilização de transdutor de pressão Ohmeda (Ohmeda Medical Devices Division Inc., USA) acoplado a monitor digital Hewlett-Packard (Hewlett-Packard Inc., USA).

- o Atividade plasmática de **renina** em nanogramas por mililitro de plasma por hora (ng/ml/h) - determinada através de radioimunoensaio utilizando-se *kit* para renina Serono (Renin Maia Serono - Biodata S.p.A., Italy), com equipamento automatizado Packard (Packard Instrument Company, USA).
- o Concentração plasmática de **creatinina** em miligramas por decilitro de plasma (mg / dl) - determinada através de equipamento Selectra 2 (Merck Inc., USA).
- o **Peso renal** em miligramas (mg) - determinado através de balança digital Sartorius 2662 (Sartorius-Werke GMBH) com carga máxima de 200 g, mínima de 10 mg e divisões de 1 mg.
- o **Peso corporal do rato** em gramas (g) - aferido através de balança eletrônica Filizola modelo E 1,5/1C, com carga máxima de 1,5 Kg, mínima de 25 g e divisões de 1 g.
- o **Relação entre o peso renal e o peso corporal do rato** em percentagem ( % ).
- o **Volume renal** em milímetros cúbicos (  $\text{mm}^3$  ) - determinado através da fórmula  $V = 0,523 \times \text{DBP} \times L \times E$ , onde 0,523: coeficiente de correção, dado o formato elipsóide dos rins com os pólos achatados; DBP: diâmetro bipolar em mm; L: largura em mm; E: espessura em mm <sup>(248, 249)</sup>.
- o **Espessura do córtex renal** em milímetros (mm) - obtida através de régua milimetrada sob lupa cirúrgica, com divisões de 0,1 mm.
- o **Histologia renal** - com espécimes fixados do córtex renal, corados com Hematoxilina-Eosina (H-E), ácido periódico-Schiff (PAS) ou tricrômio de Masson, para análise sob microscopia óptica <sup>( 250 )</sup>. Esta foi realizada através de análise histopatológica semiquantitativa “cega” por professor de patologia do Departamento de Patologia Humana da Faculdade de Medicina da UFSM, conforme **anexo 2** e **anexo 3** do apêndice. Todas as

análises foram realizadas pelo mesmo patologista, que desconhecia a procedência do rim, se direito ou esquerdo e se do grupo-controle ou grupo-isquemia.

As amostras de córtex renal processadas para microscopia eletrônica foram obtidas aleatoriamente de 1 animal adicional representativo de cada subgrupo, apenas com finalidade ilustrativa, não sendo útil portanto para fins de análise estatística, e por este motivo não foram consideradas como variáveis no estudo.

#### 4.4 Ética em cirurgia experimental

A utilização de animais neste experimento foi conduzida sob as condições éticas e científicas regulamentadas pela lei federal n.º 6.638, de 8 de maio de 1979.

#### 4.5 Logística

Os animais eram alocados para 2 grupos de 84 animais cada, constituindo um grupo-controle e um grupo-isquemia, e cada grupo era dividido em 7 subgrupos menores com 12 animais, perfazendo um total de 168 animais (84 + 84 animais).

O experimento era dividido em 7 períodos de tempo sucessivos e iguais, assim constituídos: *tempo 0* - início do experimento; *tempo 1* - 7 dias após o início; *tempo 2* - 14 dias após; *tempo 3* - 21 dias após; *tempo 4* - 28 dias após; *tempo 5* - 35 dias após; *tempo 6* - 42 dias após; e *tempo 7* - 49 dias após, final do experimento. Cada animal era submetido a 2 procedimentos cirúrgicos distintos, o primeiro no tempo 0 e o segundo no final de um dos tempos restantes, dependendo de qual subgrupo o animal pertencia. A cada subgrupo de 12 animais correspondeu um período de tempo.

#### 4.5.1 Primeiro Procedimento

No tempo 0, marcando o início do experimento, os 84 ratos do grupo-isquemia e os 84 ratos do grupo-controle eram submetidos ao primeiro procedimento cirúrgico. Era realizada anestesia intraperitoneal com tiopental sódico (Thionembital ®, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.) na dose de 20 mg/kg de peso. Após a obtenção de plano anestésico, verificado através da aceleração da frequência respiratória e do relaxamento da musculatura do abdômen e da mandíbula, o animal era posicionado em decúbito dorsal em mesa cirúrgica para ratos com fixação em extensão dos 4 membros e da cabeça. Era realizada laparotomia mediana, com ampla exposição da cavidade peritoneal. Após exploração das vísceras para pesquisa de eventuais anomalias ou lesões, procedia-se à inspeção cuidadosa dos rins direito e esquerdo sobre a transparência do retroperitônio. Na eventualidade de se encontrarem lesões, o animal era automaticamente descartado e substituído por outro.

A seguir, mediante utilização de lupa cirúrgica em 6,3 aumentos, efetuava-se a abertura do retroperitônio e procedia-se à dissecação microcirúrgica romba com o objetivo de isolar a artéria renal esquerda, em uma extensão de 0,5 cm, junto a sua origem na aorta abdominal. Durante este procedimento, eram observadas as devidas precauções para não haver a mínima manipulação direta do rim esquerdo. A confirmação da presença de um tronco renal único sem a ocorrência de artérias acessórias era verificada através do pinçamento delicado e gentil da artéria em questão, com observação direta da coloração do rim. Na presença de mais de uma artéria renal, ocasião em que uma parte do rim mantinha a coloração não-isquêmica original, o animal era descartado e substituído por outro.

Nesta etapa, *nos animais pertencentes ao grupo-isquemia*, era produzida uma estenose na artéria renal esquerda mediante a colocação de ligadura única atraumática com fio cirúrgico de polipropilene inabsorvível número 5-0 (Prolene ®, Ethicon-USA), ao redor de estilete

cilíndrico com 0,26 mm de diâmetro, correspondendo à porção metálica de uma agulha 30 G. Imediatamente após, o estilete era removido, para permitir tão somente uma ligadura frouxa da artéria, com obstrução parcial do lúmen. Este procedimento permitia a redução em cerca de 80 % do diâmetro inicial da artéria, produzindo-se uma estenose hemodinamicamente significativa <sup>( 251, 252 )</sup>. A seguir a artéria renal era delicada e repetidamente pinçada, com o objetivo de desfazer o vasospasmo por vezes intenso, decorrente de sua manipulação. No final do procedimento, a fim de assegurar-se de que a ligadura havia produzido apenas estenose, e não oclusão completa da artéria, a perfusão renal era certificada através de 3 manobras: 1ª - presença de “enchimento capilar” na superfície renal, testada através de leve toque com objeto pontiagudo rombo; 2ª - presença de fluxo na artéria renal distalmente à ligadura, que não se mostrava vazia; e 3ª - pesquisa da direção do fluxo de sangue na veia renal, devendo ser proveniente do rim em direção à veia cava inferior. Outro critério útil era a presença de discreta pulsatilidade na artéria renal além da ligadura, observada somente com a lupa em 20 aumentos, muito reduzida quando comparada à artéria proximal à ligadura.

A colocação da estenose na artéria renal esquerda produziu um modelo semelhante ao do tipo Goldblatt 2 rins-1 clipe <sup>(1)</sup>.

*Nos animais do grupo-controle*, a artéria renal era apenas dissecada e manipulada, não sendo produzida nenhuma estenose.

Antes do fechamento da incisão abdominal, a cavidade era novamente revisada, com retirada de eventuais coágulos sanguíneos, e procedia-se à administração intraperitoneal (intracavitária) de antibioticoterapia profilática (Cloranfenicol - Quemicetina <sup>®</sup>, Carlo Erba SA) na dose de 25 mg diluídos em 1 ml de solução fisiológica. A seguir, a cavidade peritoneal era fechada em dois planos, mediante sutura contínua com fio inabsorvível, sendo o primeiro plano (peritônio e aponeurose) com fio de seda 4-0 (Seda <sup>®</sup>, Ethicon-USA) e o segundo plano

(pele) com fio de nylon 5-0 (Mononylon ®, Ethicon-USA). Durante o procedimento cirúrgico, não era realizada a reposição de fluidos e eletrólitos. Ao término também não era realizado nenhum tipo de curativo. Os animais do grupo-isquemia eram adicionalmente identificados através da realização de entalhe “em V” na orelha esquerda, ainda com o animal anestesiado.

Após o procedimento cirúrgico e ainda sob o efeito anestésico, os animais eram mantidos aquecidos com lâmpada incandescente a uma temperatura próxima a 30 °C. Com a recuperação da anestesia, verificada pelo retorno dos movimentos e da coordenação motora, os animais eram devolvidos às suas gaiolas de origem, com livre acesso à ração e à água. No pós-operatório não era administrado nenhum tipo de medicação analgésica. Também não se procedia à retirada usual dos pontos da pele, devido à rápida cicatrização sem formação de reação inflamatória do rato <sup>(253, 254)</sup>.

#### 4.5.2 Segundo Procedimento

Transcorridos os primeiros 7 dias do início do experimento (tempo 1), 12 animais do grupo-controle e 12 animais do grupo-isquemia (constituindo o 1º subgrupo-controle e 1º subgrupo-isquemia) eram novamente anestesiados e submetidos a uma segunda laparotomia mediana, como descrito anteriormente. A seguir, procedia-se à seguinte seqüência de eventos:

1. Primeiro era realizada a dissecação da aorta abdominal infra-renal e introdução na mesma de cateter de teflon 24 G, conectado a transdutor de pressão, com a finalidade de determinarem-se as pressões arteriais diretas sistólica, diastólica e média. O posicionamento correto e livre de obstáculos da ponta do cateter na aorta era confirmado pela obtenção de uma curva de pressão ampla, registrada no visor do monitor de pressão. Após o registro das pressões, o cateter era retirado e era efetuada a ligadura da aorta abdominal com fio cirúrgico

de seda 4-0, evitando-se, com isto, a ocorrência de hemorragia através do orifício de entrada do cateter.

2. Na seqüência do procedimento, e para a obtenção do maior volume de sangue possível para as determinações laboratoriais de renina e creatinina, o animal era sumariamente decapitado, utilizando-se guilhotina própria para esta finalidade. Deste modo, obtinha-se um volume médio de sangue de 4,0 ml, coletado através de funil, diretamente conectado em bureta de vidro pré-refrigerada (Vacutainer ®, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.) contendo anticoagulante (ácido etilenodiaminotetracético sódico - EDTA-Na<sub>2</sub>, 2 mg/ml de sangue).

Imediatamente após a coleta e para a obtenção do plasma, procedia-se à separação do sangue em centrífuga refrigerada Janetzki K 24 a 4 °C em 3500 rpm (rotações por minuto), durante 3 minutos. O plasma assim obtido era transferido mediante pipetagem para outra bureta pré-refrigerada e imediatamente congelado e armazenado em freezer a 20 °C negativos. Posteriormente, este material era encaminhado ao Laboratório Central de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS), para as determinações da atividade plasmática de renina e da concentração plasmática de creatinina. Era respeitado o prazo máximo de 30 dias para a armazenagem do plasma congelado.

3. Após a coleta de sangue, procedia-se à exérese dos rins esquerdo e direito, com “limpeza” e retirada do excesso de gordura peri-renal. Nesta etapa os rins eram cuidadosamente inspecionados, com anotação da aparência de sua superfície externa, da coloração e da presença de lesões. A seguir era determinado o peso e os diâmetros renais bipolar, transverso e anteroposterior. Após a abertura sagital do rim na linha média em 2 metades iguais, era verificada a espessura cortical. A **figura 1** demonstra um rim normal

seccionado sagitalmente, sendo possível a olho desarmado a nítida identificação do córtex, da transição córtico-medular e da medula.

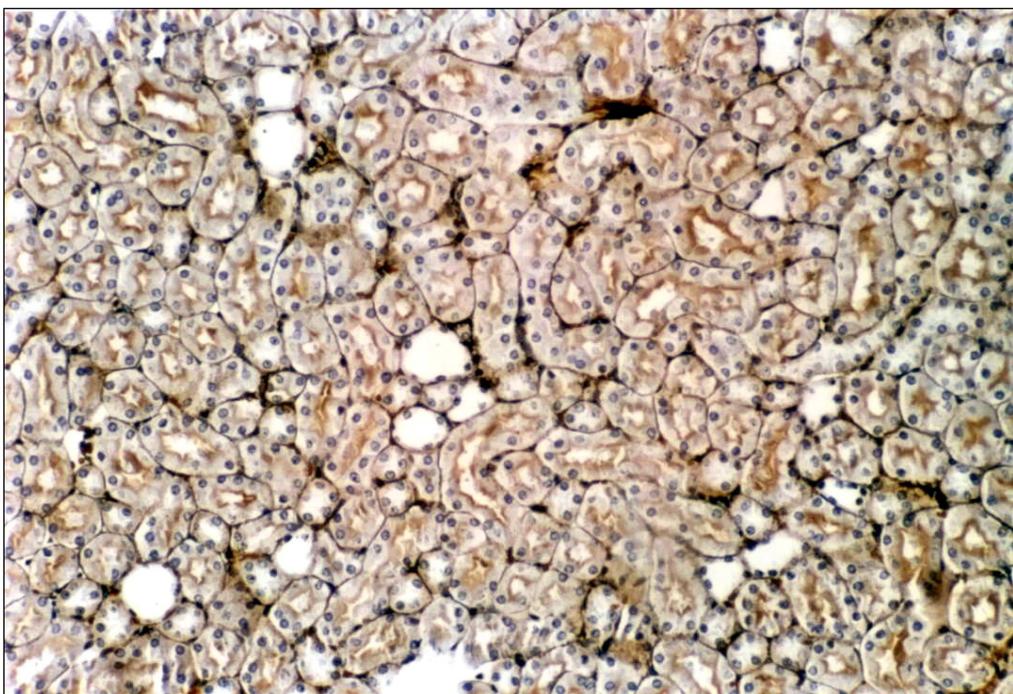


**Figura 1.** Rim esquerdo seccionado sagitalmente, com aparência macroscópica normal. Observa-se o córtex, a transição córtico-medular e a medula renal claramente definidos.

Realizadas as determinações morfométricas, os rins eram individualmente colocados em recipientes de vidro separados e rotulados, contendo solução alcoólica de Bouin para fixação (álcool etílico 80 %, formalina 40 % e ácido pícrico), e armazenados em refrigerador a 4 °C.

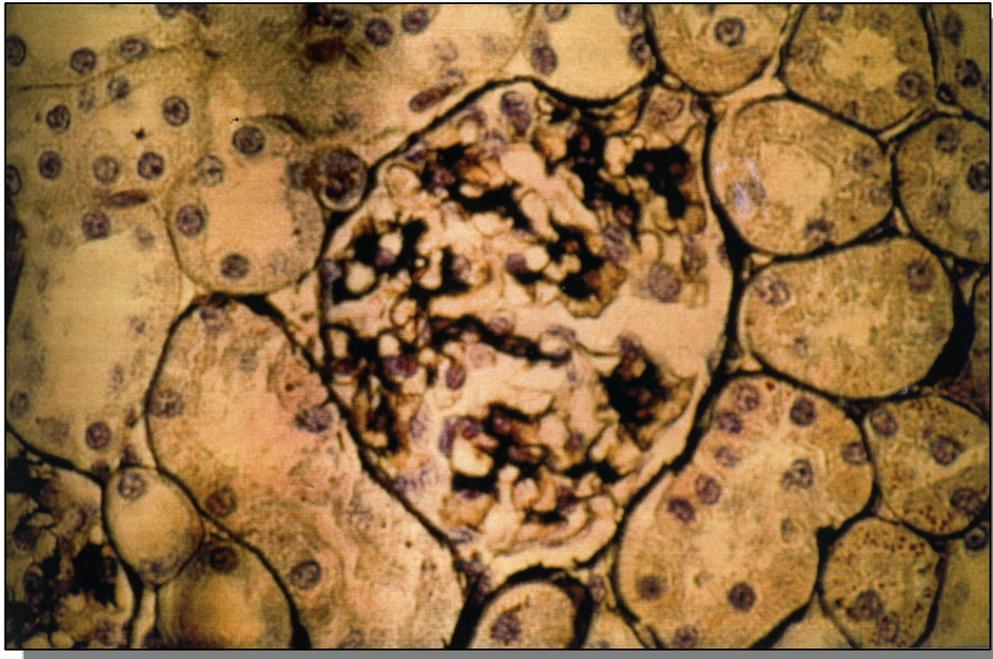
Os espécimes assim obtidos permaneciam cerca de 12 horas na solução de Bouin, sendo então transferidos para uma solução de álcool etílico a 50 % em água, e enviados para processamento no Serviço de Patologia do Departamento de Patologia Humana da Faculdade de Medicina da UFSM com o objetivo de proceder-se à análise histológica sob microscopia óptica.

A **figura 2** ilustra a histologia renal normal, com o interstício e os túbulos intactos, corados pelo PASM, ampliados 100 vezes.



**Figura 2.** Interstício e túbulos renais normais. Rim direito do sugrupoisquemia – 21 dias de evolução (PASM, 100 aumentos).

A **figura 3** demonstra como exemplo um glomérulo intacto, corado também pelo PASM e ampliado 400 vezes.

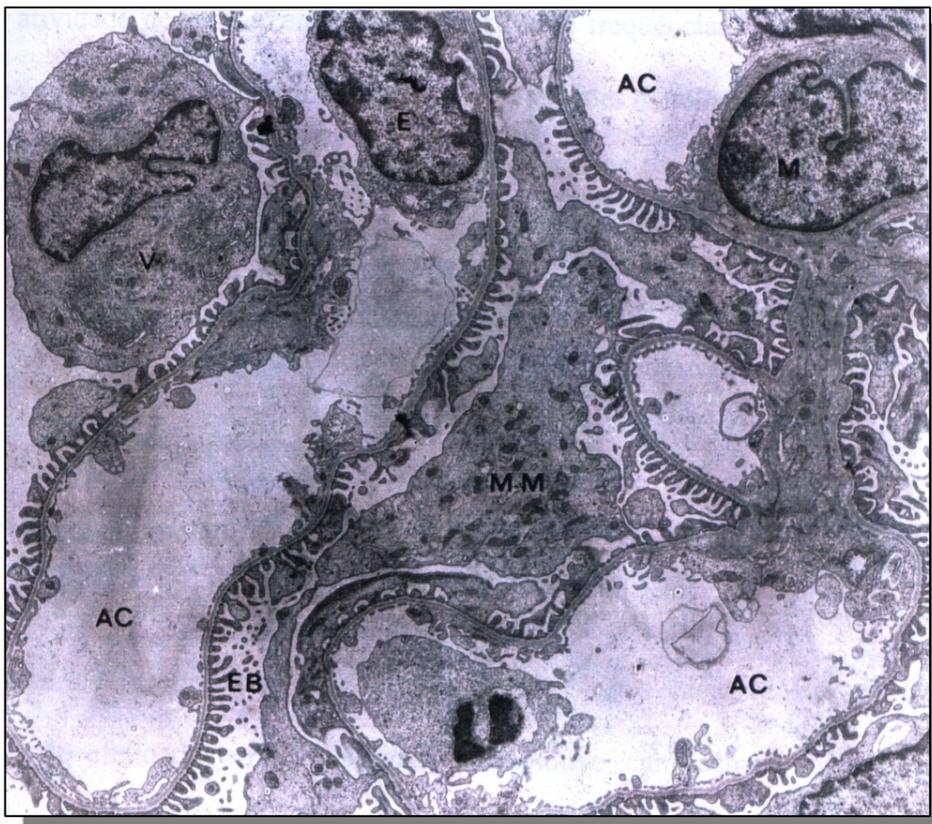


**Figura 3.** Glomérulo e túbulos renais normais (PASM, 400 aumentos).

4. Para a obtenção dos espécimes para análise com microscopia eletrônica, um animal adicional representativo de cada subgrupo era submetido a uma seqüência de eventos diferente da descrita acima. O cateter colocado na aorta abdominal era mantido em posição e fixado com sua extremidade próxima à origem da artéria renal esquerda. A seguir era realizada a dissecação e ligadura da aorta supra-renal e da artéria renal direita. A veia renal esquerda era ligada e aberta parcialmente junto ao hilo renal, para permitir a saída da solução de fixação. Era então realizada a *fixação terminal com perfusão* seletiva do rim esquerdo, primeiramente com solução salina heparinada e gelada durante 3 minutos, seguida pela solução de fixação tamponada e gelada de paraformaldeído a 2 % + glutaraldeído a 2,5 % durante 4 minutos. Durante este procedimento, tomava-se o devido cuidado de manter a pressão de perfusão em níveis fisiológicos (120 mm Hg), mediante interposição no sistema de uma torneira de 3 vias conectada a um manômetro de pressão aneróide. Com o término da perfusão, o rim esquerdo

era cuidadosamente retirado, e com a utilização de lâmina de aço ultrafina (Gillette®, Gillette do Brasil Ltda.), utilizando-se anteparo de placa de cera, eram obtidos 3 blocos cúbicos do córtex renal com 1 mm<sup>3</sup> cada, evitando-se ao máximo qualquer tipo de trauma aos mesmos. Estes blocos eram imediatamente colocados em um recipiente de vidro contendo novamente a solução de perfusão gelada, e armazenados em refrigerador a 4 °C durante 6 horas. Após este período, o material era encaminhado ao Serviço de Microscopia Eletrônica da UFSM para processamento.

A **figura 4** é ilustrativa de um glomérulo visto ultraestruturalmente, com 4.725 aumentos, de aparência normal.



**Figura 4.** Fotomicrografia eletrônica (4.725 aumentos) de glomérulo renal com aparência normal. V: célula epitelial visceral (podócito), AC: alça capilar, MM: matriz mesangial, E: célula endotelial, EB: espaço de Bowman, M: célula mesangial.

Subseqüentemente e ao término de cada tempo (tempos 2, 3, 4, 5, 6 e 7), 12 animais do grupo-isquemia (subgrupos-isquemia) e 12 animais do grupo-controle (subgrupos-controle) eram submetidos aos mesmos procedimentos descritos acima.

Todos os procedimentos cirúrgicos eram realizados por 2 membros fixos da equipe do experimento. Os dados assim obtidos eram então organizados para permitir a posterior análise.

#### 4.6 Análise estatística dos dados

As médias, medianas, desvios-padrões e variações máximas e mínimas (estatísticas descritivas) foram computadas para as variáveis discretas (ex.: pressão arterial, peso e volume renais, atividade de renina, etc.). As frequências e frequências relativas foram determinadas para as variáveis categóricas (ex.: escores das alterações histológicas).

A distribuição normal das variáveis discretas foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os grupos-controle e isquemia foram comparados pelo teste de Mann-Whitney, para as variáveis com distribuição não-normal, e pelo teste t de Student para as variáveis com distribuição normal.

Para testar o efeito da variação do tempo dentro de cada grupo, foi realizada a análise de variância (ANOVA) para as variáveis com distribuição normal, e o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis com distribuição não-normal. Nestes casos, a fim de determinar-se a diferença do efeito do tempo nos casos onde houve significância, foi utilizado o teste de comparações múltiplas. Em todos os testes, os resultados foram considerados significativos a um nível de significância de 5 % ( $p < 0,05$ ).

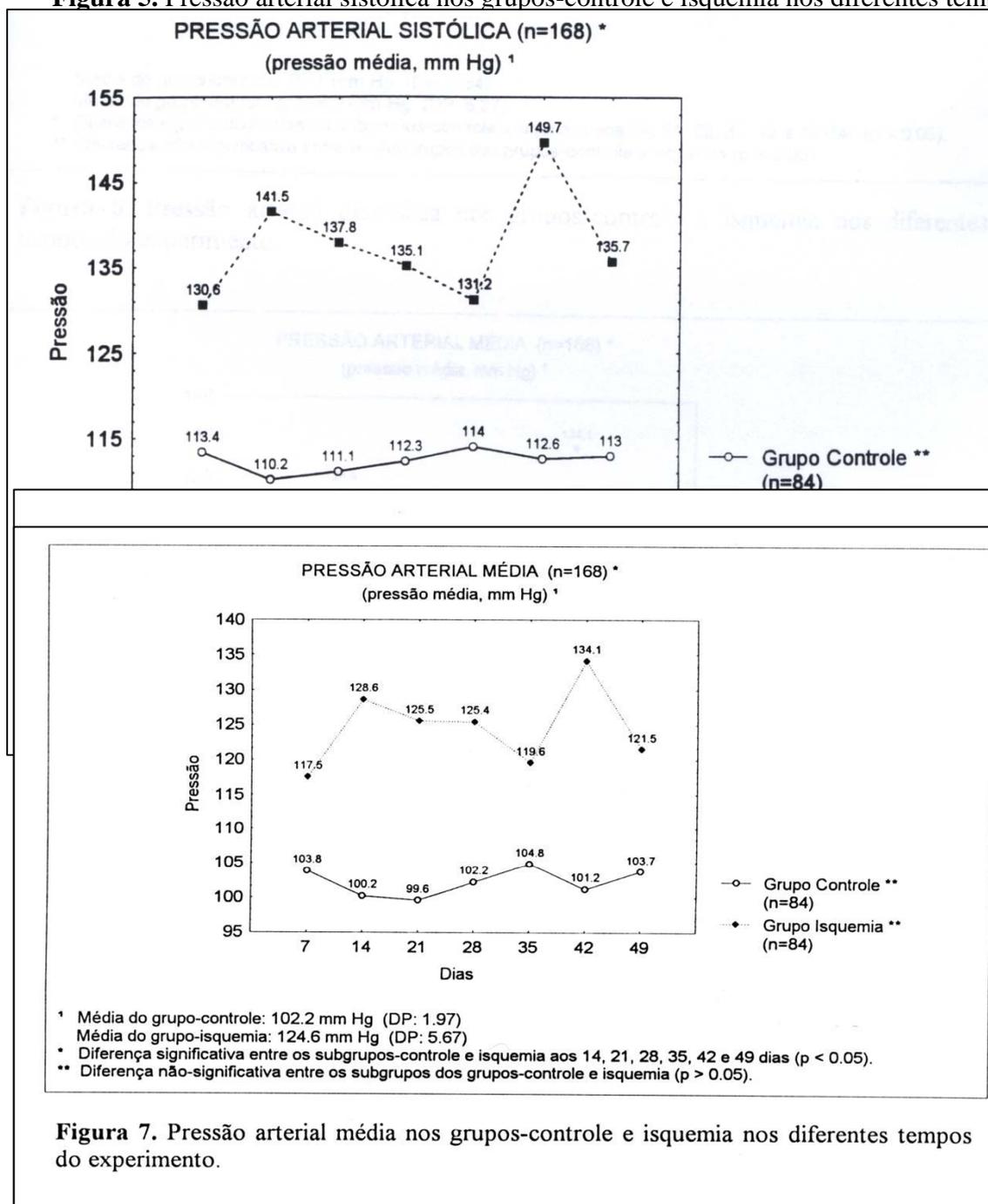
## **5. RESULTADOS**

---

## 5.1 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA E MÉDIA

Os valores e o comportamento das pressões arteriais sistólica, diastólica e média ao longo dos diferentes tempos do experimento no grupo-controle e no grupo-isquemia estão ilustrados nas **figuras 5, 6 e 7**.

**Figura 5.** Pressão arterial sistólica nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos



**Figura 7.** Pressão arterial média nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.

A pressão sistólica no grupo-isquemia manteve-se elevada em relação ao grupo-controle em todos os tempos do experimento, a partir da 1ª determinação no 7º dia (1º tempo), e esta diferença foi significativa também no decorrer dos demais tempos do experimento. O pico mais elevado de pressão sistólica observado ocorreu no subgrupo-isquemia ao 42º dia (6º tempo) do experimento, com uma média de 149.7 mm Hg registrada para este subgrupo. Como um todo, o grupo-isquemia apresentou pressão sistólica média de 137.4 mm de Hg, variação mínima de 98 mm Hg, máxima de 210 mm Hg e desvio-padrão de 6.59 mm Hg. O grupo-controle apresentou pressão sistólica média de 112.4 mm Hg, variação mínima de 80 mm Hg, máxima de 139 mm Hg e desvio-padrão de 1.32 mm Hg.

A diferença de pressão sistólica observada dentro do grupo-controle e do grupo-isquemia (portanto nos subgrupos) não foi estatisticamente significativa.

A pressão diastólica no grupo-isquemia também manteve-se elevada em relação ao grupo-controle em todos os tempos do experimento, sendo a diferença significativa em todos os tempos, exceto no 1º tempo (7 dias). O maior pico também correspondeu no 42º dia (6º tempo). O grupo-isquemia apresentou pressão diastólica média de 118.2 mm Hg, mínima de 75 mm Hg, máxima de 172 mm Hg e desvio-padrão de 5.37 mm Hg. O grupo-controle apresentou pressão diastólica média de 97.1 mm Hg, mínima de 64 mm Hg, máxima de 120 mm Hg e desvio-padrão de 2.34 mm Hg.

A diferença de pressão diastólica observada entre os subgrupos-controle e isquemia não foi estatisticamente significativa.

A pressão arterial média observada nos dois grupos seguiu a mesma tendência das pressões sistólica e diastólica. A diferença observada entre os dois grupos somente não foi significativa no 1º tempo (7º dia), sendo porém significativa no decorrer dos demais tempos. O grupo-isquemia obteve valores médios de 124.6 mm Hg, mínimo de 82.67 mm Hg, máximo

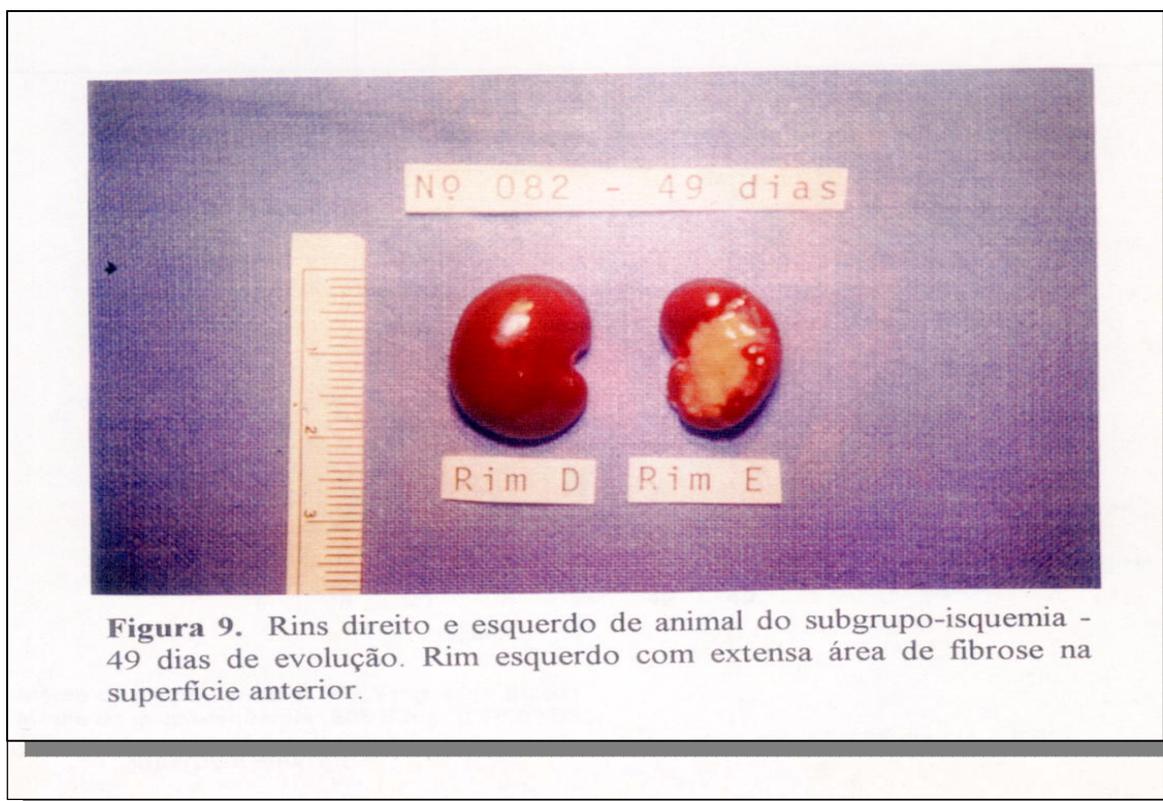
de 184. 67 mm Hg e desvio-padrão de 5.67 mm Hg. O grupo-controle apresentou média de 102.2 mm Hg, mínima de 71.33 mm Hg, máxima de 122.33 mm Hg e desvio-padrão de 1.97 mm Hg.

Entre os subgrupos-controle e isquemia, a diferença de pressão média observada não foi significativa.

## 5.2 INSPEÇÃO DA SUPERFÍCIE RENAL

A inspeção grosseira da superfície externa permitiu observar alguns rins esquerdos com lesões focais (cicatrizes), a partir do 35º dia do experimento, que corresponderam a focos de fibrose secundários a infarto cortical reparado.

As **figuras 8 e 9** ilustram estes achados macroscópicos.



## 5.3 PESO DOS RINS DIREITO E ESQUERDO

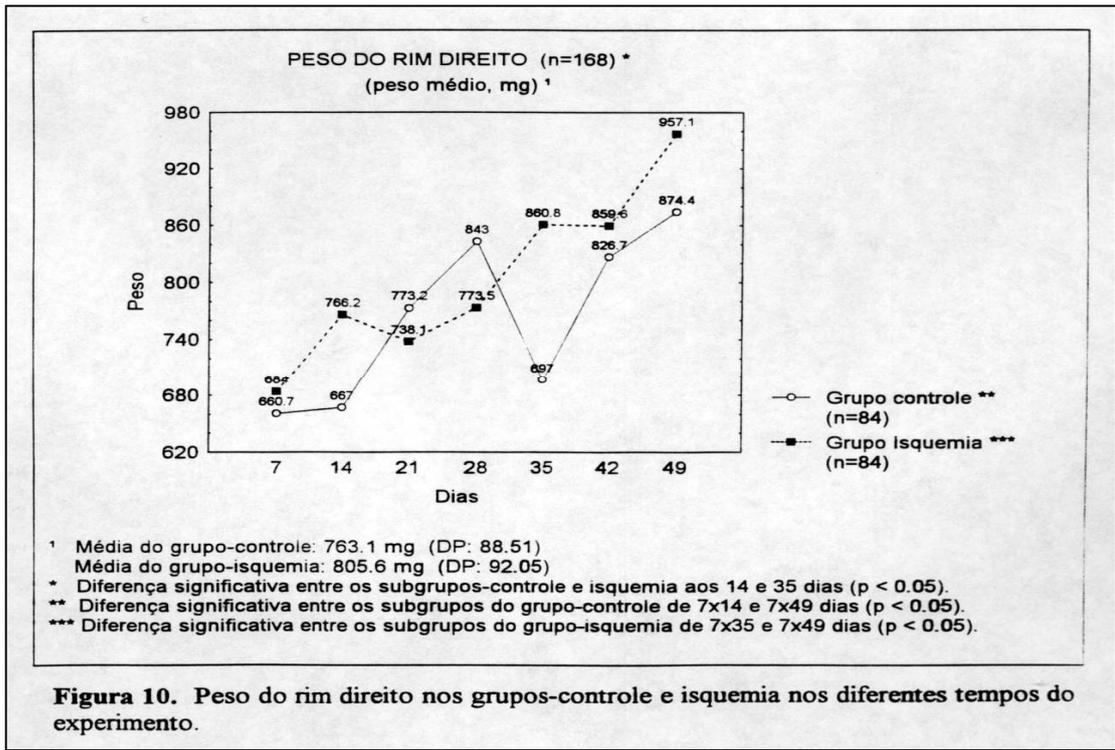
Os valores registrados para o peso dos rins direito e esquerdo nos grupos-controle e isquemia estão ilustrados nas **figuras 10, 11 e 12**.

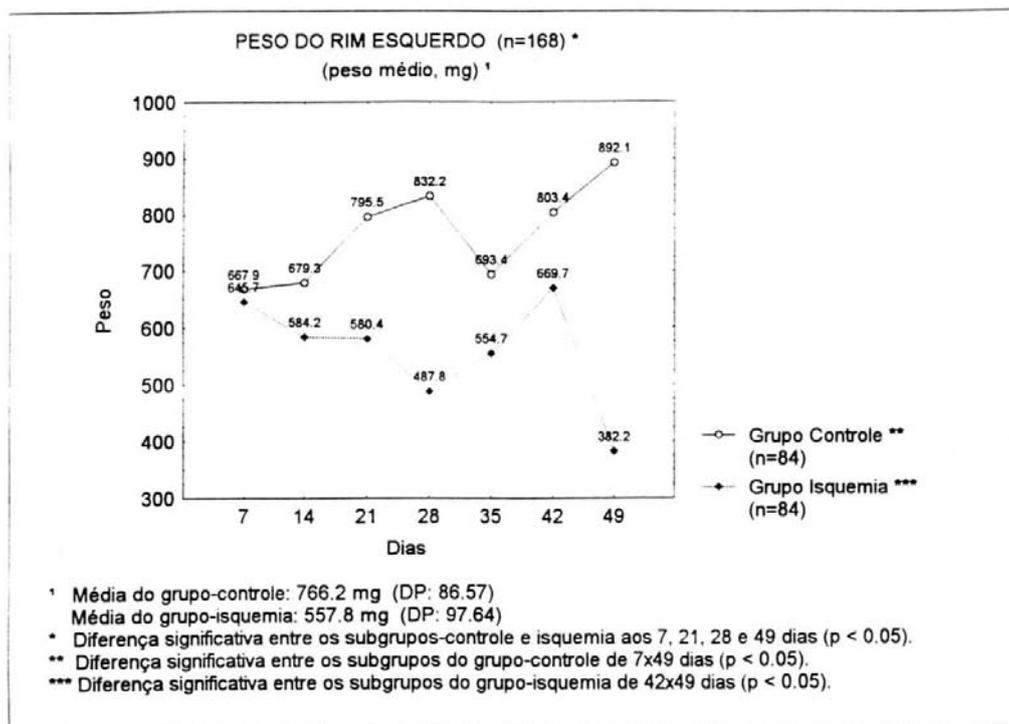
O peso do rim direito apresentou uma tendência progressivamente crescente ao longo dos tempos do experimento em ambos os grupos, com valores médios mais elevados registrados no grupo-isquemia aos 49 dias. Em relação ao grupo-controle, a diferença foi significativa somente no 2º e 5º tempos. O grupo-isquemia apresentou peso médio para o rim direito de 805.6 mg, mínimo de 516 mg, máximo de 1.362 mg e desvio-padrão de 92.05 mg. O grupo-controle apresentou peso médio para o rim direito de 763.1 mg, mínimo de 504 mg, máximo de 1.145 mg e desvio-padrão de 88.51 mg.

A diferença observada no peso do rim direito, entre os subgrupos do grupo-isquemia, somente foi significativa quando comparados os pesos do 7º x 35º dia e 7º x 49º dia. Entre os subgrupos do grupo-controle, esta diferença foi significativa quando comparados os pesos do 7º x 14º dia e 7º x 49º dia.

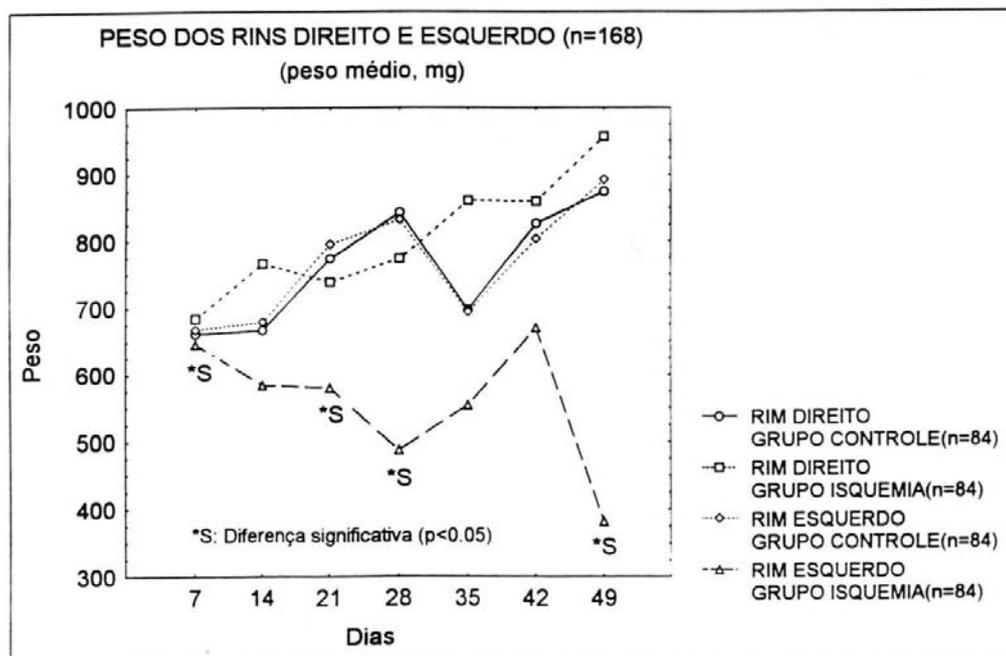
O peso do rim esquerdo apresentou valores progressivamente decrescentes no grupo-isquemia ao longo dos tempos, porém com valores crescentes observados junto ao grupo-controle. Esta diferença foi significativa entre os grupos aos 7, 21, 28 e 49 dias. O valor médio mais elevado para o grupo-controle foi registrado no 49º dia (892.1 mg), e valor médio mais reduzido para o grupo-isquemia foi registrado também no 49º dia (382.2 mg). O grupo-isquemia apresentou peso médio do rim esquerdo de 557.8 mg, mínimo de 107 mg, máximo de 964 mg e desvio-padrão de 97.64 mg. No grupo-controle estes valores corresponderam respectivamente a 766.2 mg, 478 mg, 1211 mg e 86.57 mg.

Entre os subgrupos do grupo-isquemia houve diferença significativa apenas entre o 42º x 49º dia, e, no grupo-controle, entre o 7º x 49º dia.





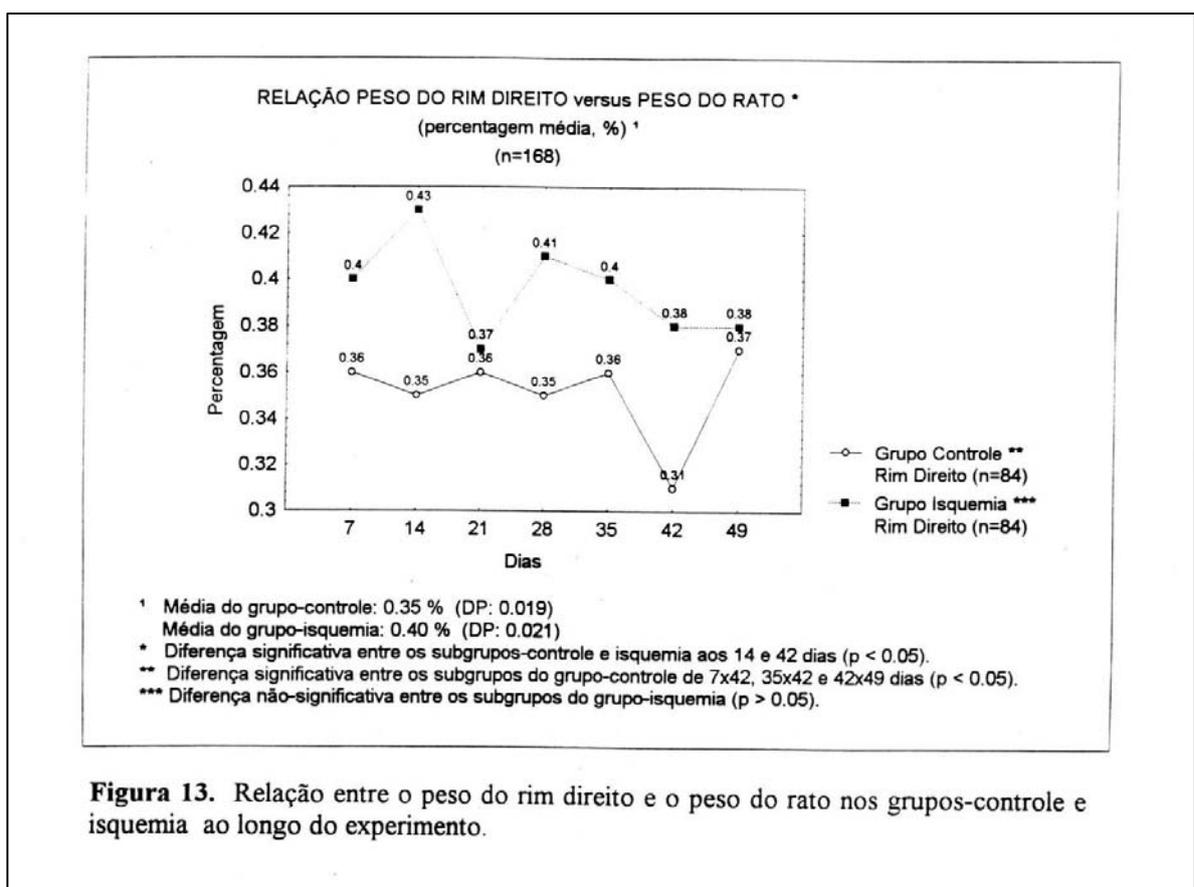
**Figura 11.** Peso do rim esquerdo nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.



**Figura 12.** Comportamento do peso dos rins direito e esquerdo nos grupos-controle e isquemia durante o experimento.

#### 5.4 RELAÇÃO PESO DOS RINS X PESO DO RATO

As **figuras 13 e 14** ilustram a relação entre o peso dos rins direito e esquerdo e o peso do rato observado ao longo do experimento.

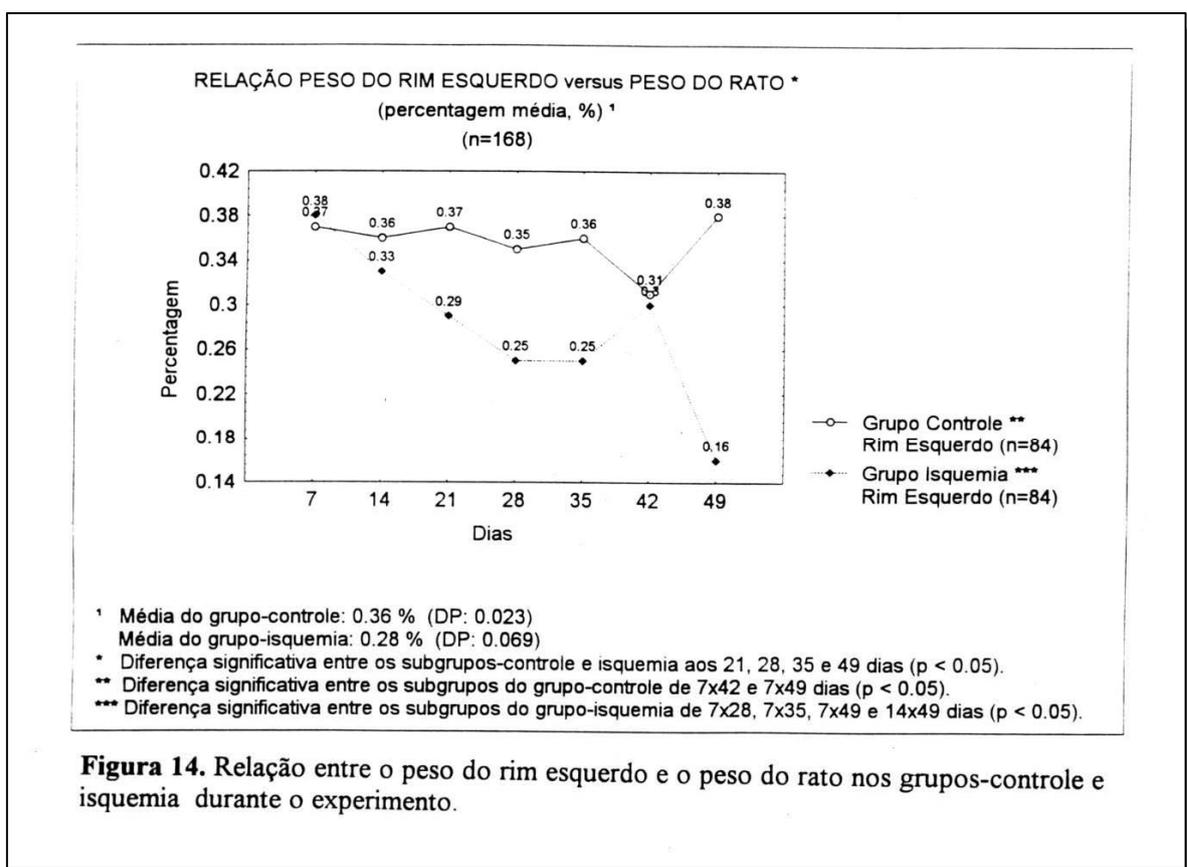


Quanto ao rim direito, esta relação foi maior no grupo-isquemia em todos os tempos, porém significativa comparativamente ao grupo-controle apenas aos 14 e 42 dias. A percentagem média do grupo-isquemia foi de 0.40, com desvio padrão de 0.021 %, e do grupo-controle foi de 0.35, com desvio-padrão de 0.019.

Entre os subgrupos do grupo-isquemia não houve diferença significativa.

Em relação ao rim esquerdo, observou-se no grupo-controle também uma relação estável e constante (média: 0.36 %, desvio-padrão: 0.023 %). No entanto, no grupo-isquemia

esta relação foi progressivamente decrescente, refletindo a redução progressiva do peso do rim esquerdo submetido à isquemia crônica (média: 0.28 %, desvio-padrão: 0.069 %, mínima: 0.05 %, máxima 0.53 %). Neste grupo a menor relação média observada foi registrada no 49º dia do experimento (0.16 %). Entre os subgrupos-isquemia houve diferença significativa entre os dias 7 x 28, 7 x 35, 7 x 49 e 14 x 49.

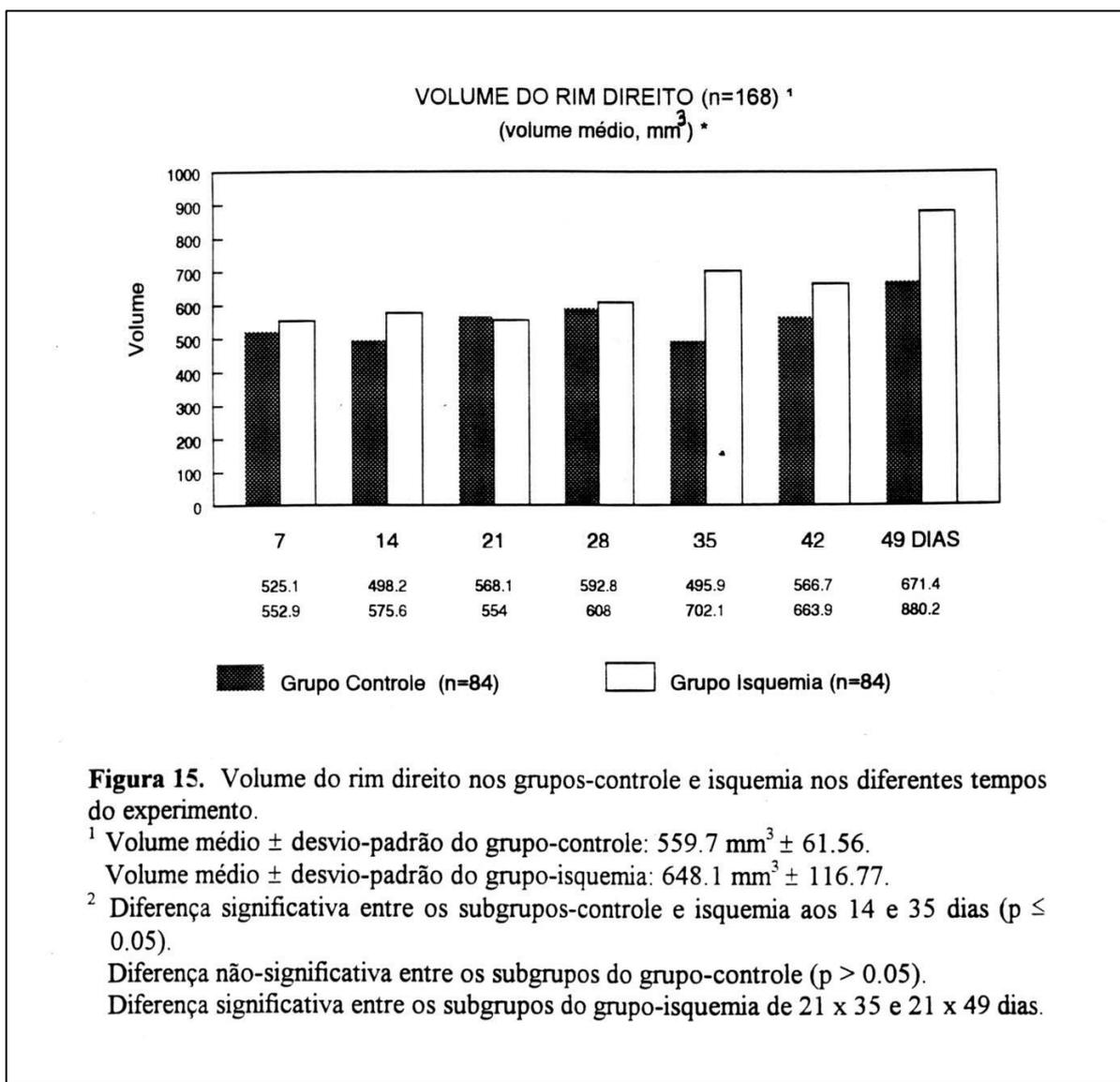


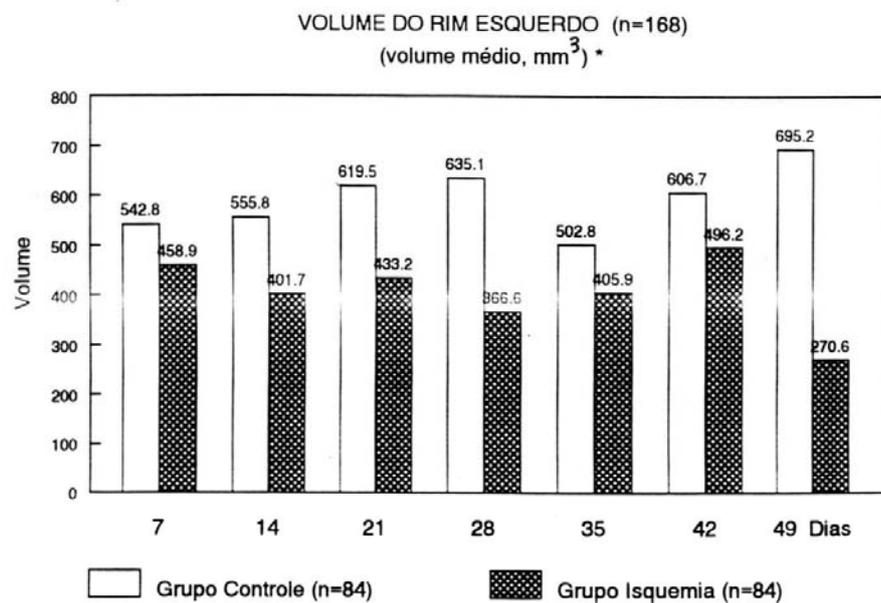
## 5.5 VOLUME RENAL

O volume renal direito e esquerdo em ambos os grupos estudados está registrado nas **figuras 15 e 16**.

No grupo-isquemia, o rim direito apresentou volume progressivamente crescente (hipertrofia) ao longo do experimento, o que não foi observado no grupo-controle. A diferença

entre os dois grupos foi significativa aos 14 e 35 dias. No grupo-isquemia, o volume renal direito médio foi de  $648.1 \text{ mm}^3$ , mínimo de  $381 \text{ mm}^3$ , máximo de  $1.450 \text{ mm}^3$  e desvio-padrão de  $116.77 \text{ mm}^3$ . No grupo-controle, o volume médio correspondeu a  $559.7 \text{ mm}^3$ , mínimo de  $346 \text{ mm}^3$ , máximo de  $984 \text{ mm}^3$  e desvio-padrão de  $61.56 \text{ mm}^3$ .





**Figura 16.** Volume do rim esquerdo nos grupos-controle e isquemia nos diferentes tempos do experimento.

<sup>1</sup> Volume médio  $\pm$  desvio-padrão do grupo-controle: 593.9 mm<sup>3</sup>  $\pm$  64.72.

Volume médio  $\pm$  desvio-padrão do grupo-isquemia: 404.7 mm<sup>3</sup>  $\pm$  72.54.

<sup>2</sup> Diferença significativa entre os subgrupos-controle e isquemia aos 14, 21, 28 e 49 dias ( $p \leq 0.05$ ).

Diferença não-significativa entre os subgrupos do grupo-controle ( $p > 0.05$ ).

Diferença significativa entre os subgrupos do grupo-isquemia de 42 x 49 dias ( $p \leq 0.05$ ).

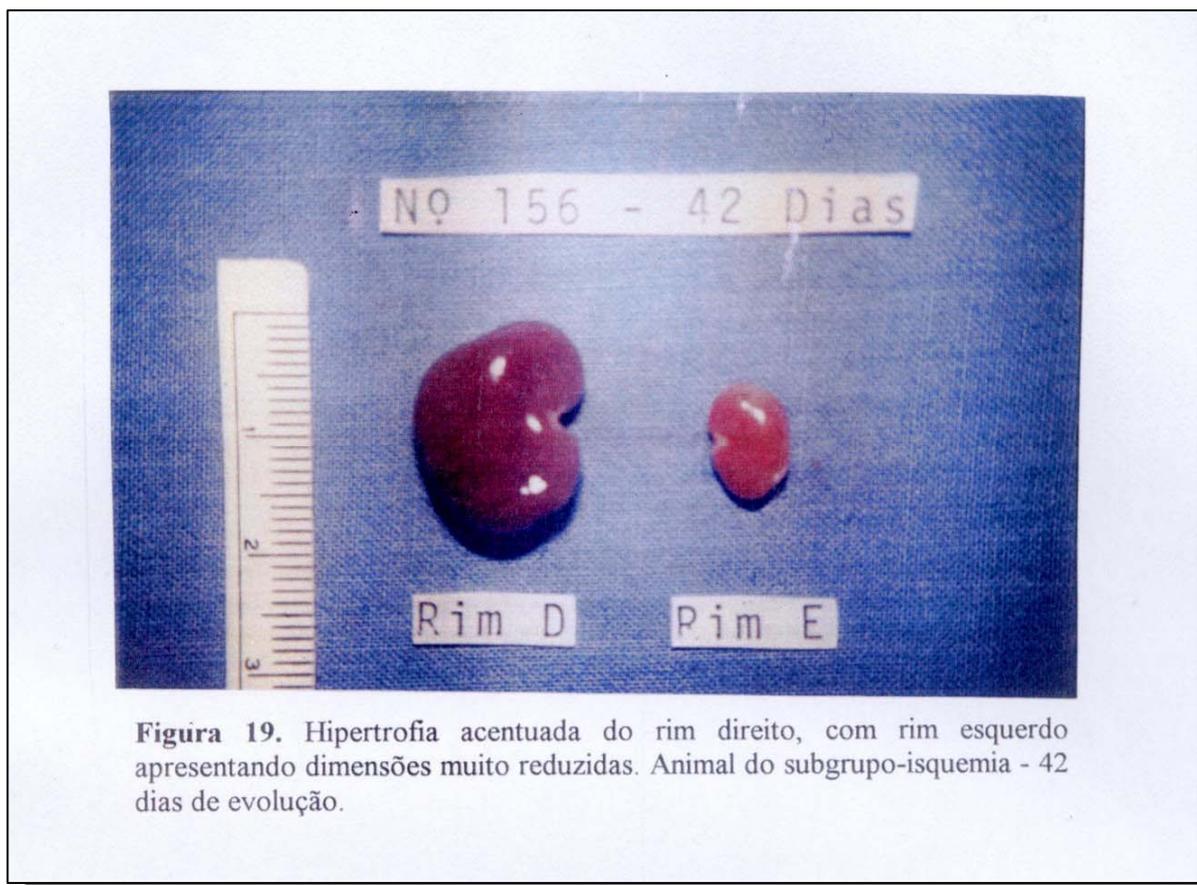
As **figuras 17, 18 e 19** ilustram o aspecto macroscópico de aumento do volume (hipertrofia) do rim direito em animais do subgrupo-isquemia com 14, 28 e 42 dias de evolução, respectivamente.



**Figura 17.** Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 14 dias de evolução. Observa-se o rim esquerdo com dimensões claramente reduzidas e o rim direito com hipertrofia.



**Figura 18.** Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução. Rim esquerdo com dimensões acentuadamente reduzidas. Rim direito com hipertrofia.



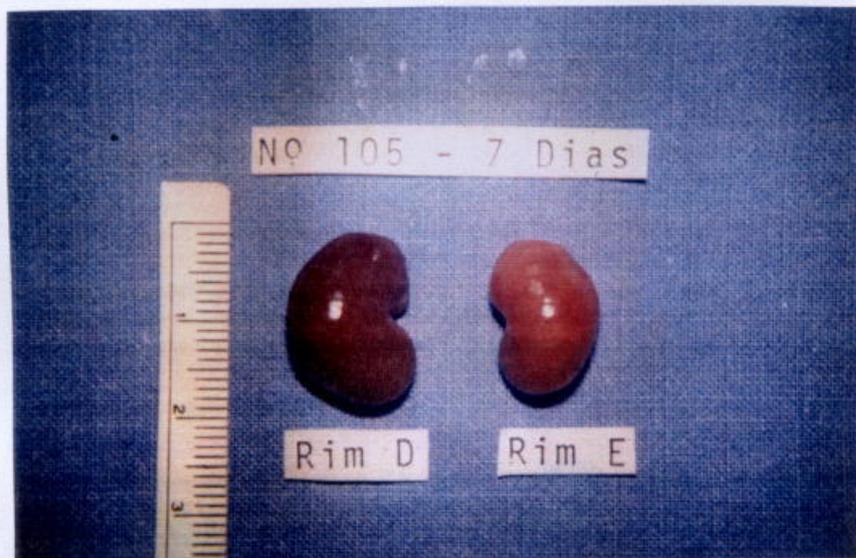
**Figura 19.** Hipertrofia acentuada do rim direito, com rim esquerdo apresentando dimensões muito reduzidas. Animal do subgrupo-isquemia - 42 dias de evolução.

Houve diferença significativa entre os subgrupos-isquemia aos 21 x 35 e 21 x 49 dias do experimento.

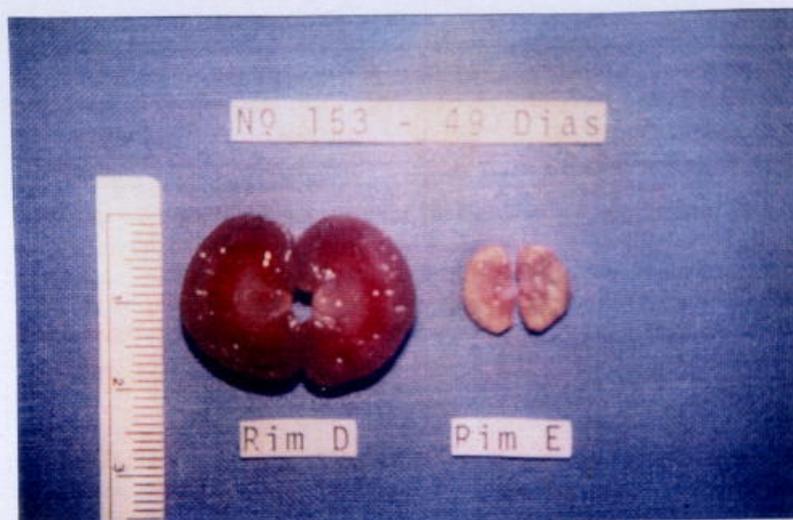
O rim esquerdo apresentou a mesma tendência progressivamente decrescente no volume (atrofia) observada em relação ao peso renal. Houve diferença significativa entre os dois grupos aos 14, 21, 28 e 49 dias. No grupo-isquemia, o volume renal esquerdo médio foi de  $404.7 \text{ mm}^3$ , mínimo de  $94 \text{ mm}^3$ , máximo de  $678 \text{ mm}^3$  e desvio-padrão de  $72.5 \text{ mm}^3$ . No grupo-controle, estes valores corresponderam respectivamente a  $593.9 \text{ mm}^3$ ,  $307 \text{ mm}^3$ ,  $941 \text{ mm}^3$  e  $64.7 \text{ mm}^3$ .

As **figuras 20 e 21** ilustram a redução de volume observada no rim esquerdo, ao longo do experimento.

Entre os subgrupos-isquemia houve diferença significativa aos 42 x 49 dias, e entre os subgrupos-controle não foi registrada diferença significativa em qualquer dos tempos.



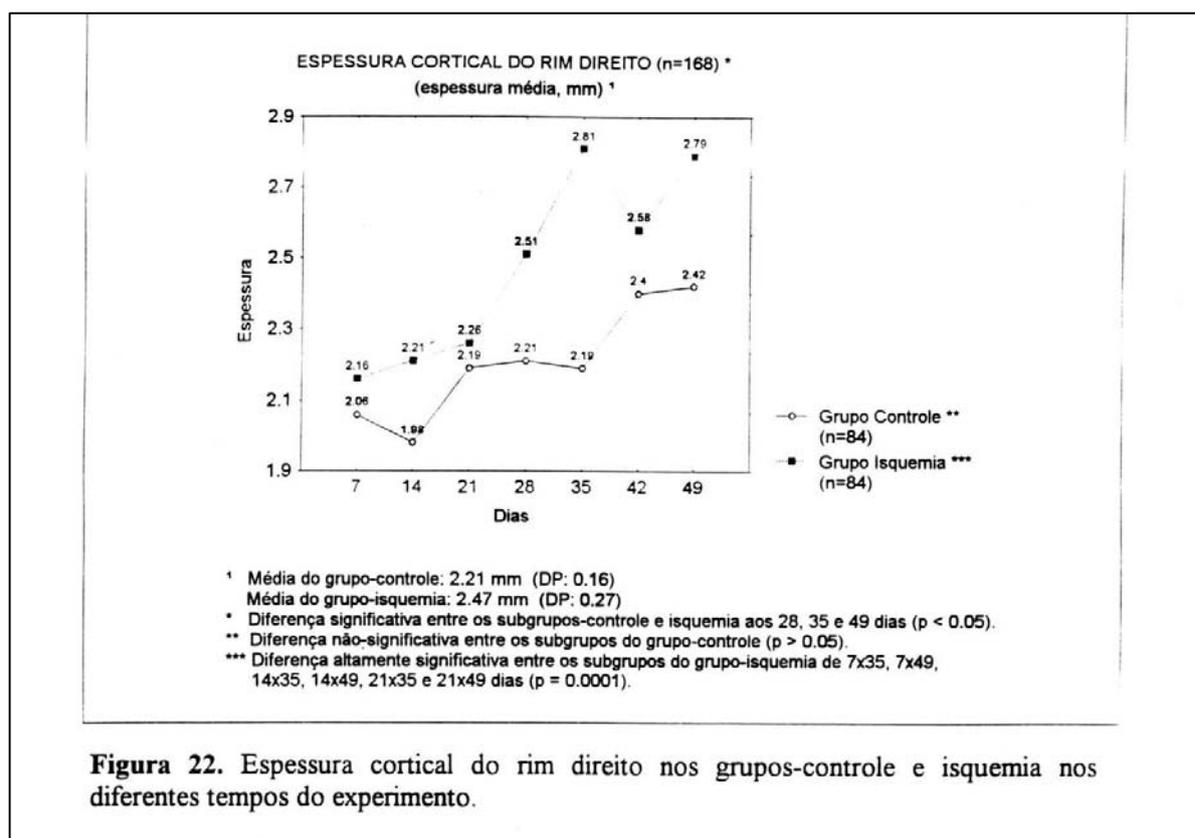
**Figura 20.** Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 7 dias de evolução. Observa-se o rim esquerdo com coloração levemente pálida e com dimensões algo reduzidas. Rim direito de aparência normal.



**Figura 21.** Rins direito e esquerdo de animal do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução. Rim esquerdo com dimensões acentuadamente reduzidas, não sendo possível a identificação do córtex.

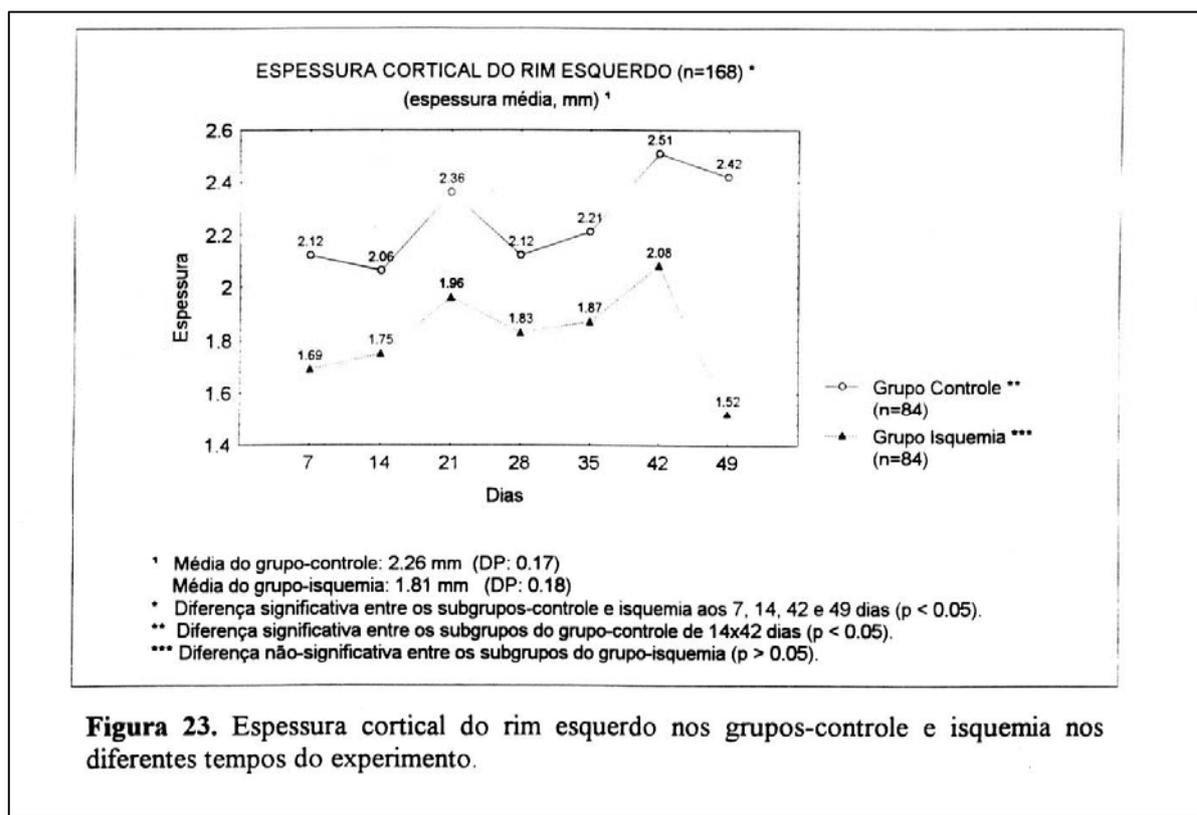
## 5.6 ESPESSURA CORTICAL

As **figuras 22 e 23** demonstram os valores referentes à espessura cortical dos rins direito e esquerdo observados no decorrer do experimento.



A espessura cortical do rim direito apresentou crescimento progressivo ao longo do tempo nos dois grupos, com diferença significativa entre ambos aos 28, 35 e 49 dias. O grupo-isquemia apresentou valores médios de espessura cortical para o rim direito de 2.47 mm, mínimo de 1.5 mm, máximo de 3.7 mm e desvio-padrão de 0.27 mm. O grupo-controle apresentou valores de 2.21 mm para o volume médio, mínimo de 1.6 mm, máximo de 3.2 mm e desvio-padrão de 0.16 mm.

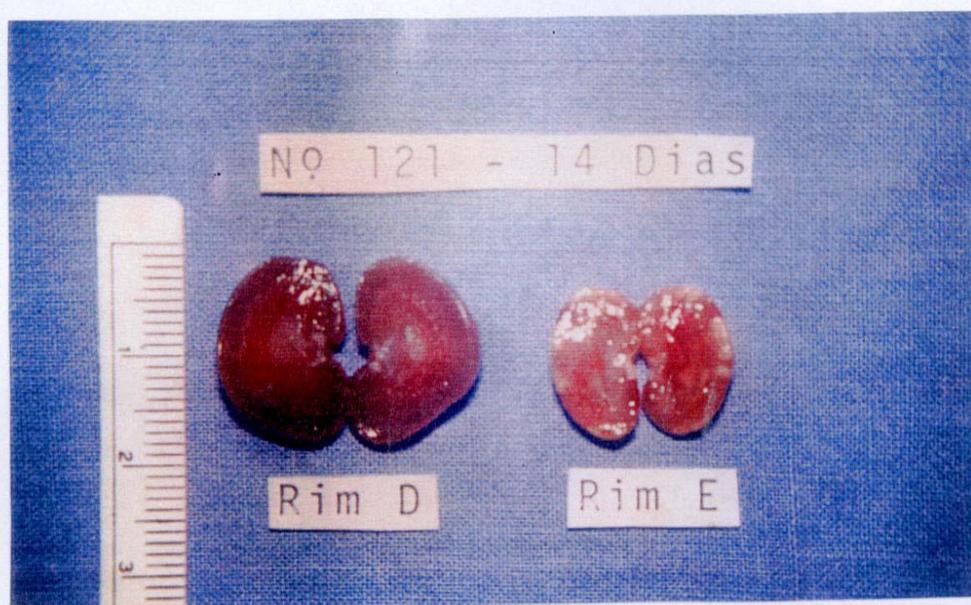
Houve diferença altamente significativa ( $p = 0.0001$ ) entre os subgrupos-isquemia aos 7 x 35, 7 x 49, 14 x 35, 14 x 49, 21 x 35 e 21 x 49 dias. Entre os subgrupos-controle não foi observada diferença significativa.



A espessura cortical do rim esquerdo apresentou valores progressivamente decrescentes no decorrer do experimento, de maneira semelhante ao observado em relação ao peso e ao volume renal esquerdo. Houve diferença significativa entre os dois grupos aos 7, 14, 42 e 49 dias. O grupo-isquemia apresentou valores médios de espessura cortical para o rim esquerdo de 1.81 mm, mínimo de 0.7 mm, máximo de 2.8 mm e desvio-padrão de 0.18 mm. No grupo-controle, estes valores corresponderam respectivamente a 2.26 mm, 1.6 mm, 3.4 mm e 0.17 mm.

As **figuras 24, 25 e 26** ilustram a redução progressiva na espessura cortical do rim esquerdo, observada já a partir do 1º tempo (7º dia) do experimento.

Somente foi observada diferença significativa entre os subgrupos-controle aos 14 x 42 dias. Nos subgrupos-isquemia não houve diferença significativa.



**Figura 26.** Mesmos rins da figura 5. Observa-se a espessura cortical acentuadamente reduzida, com vários pontos esbranquiçados, correspondendo a focos de fibrose cortical.



**Figura 25.** Mesmo rim das figuras 2 e 3. Nítida indefinição córtico-medular.

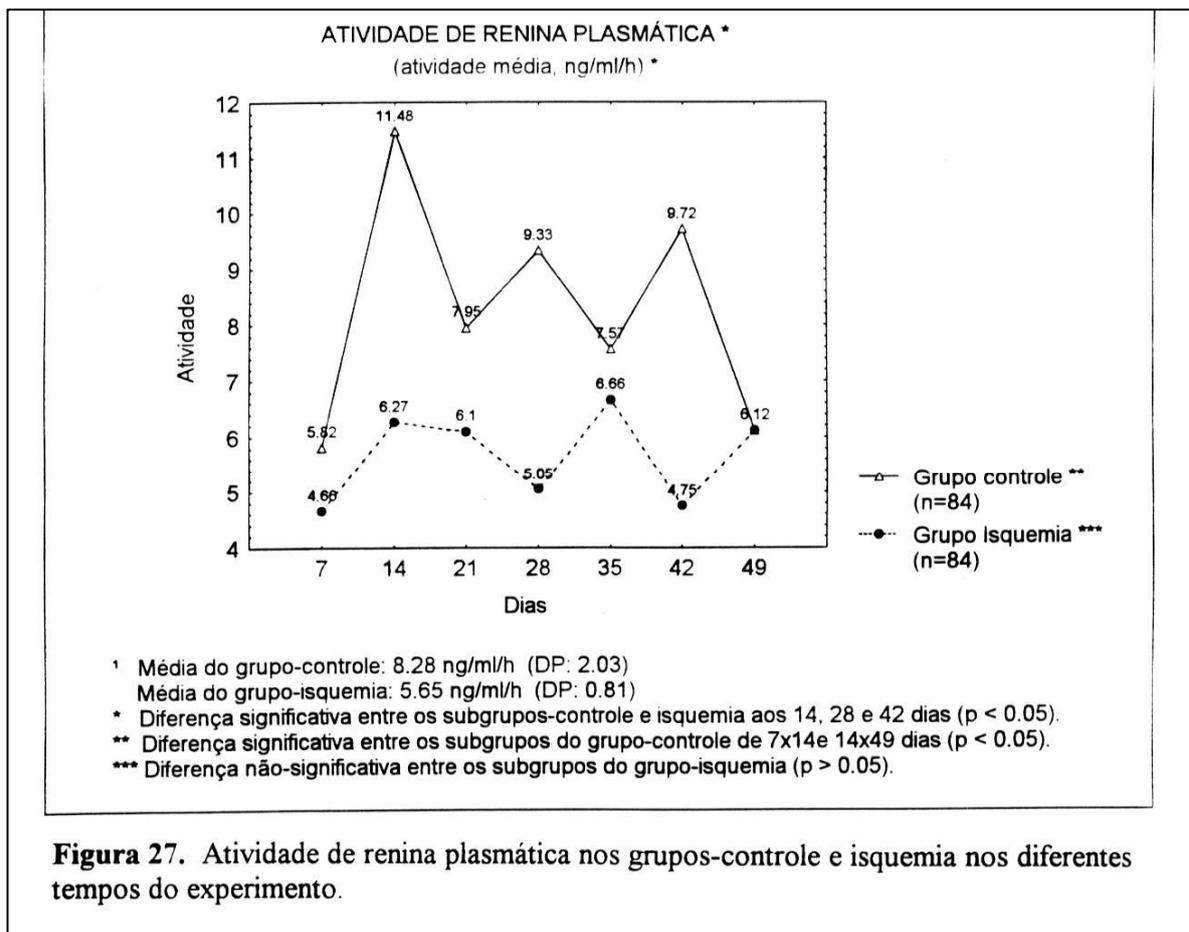
## 5.7 ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA

Os valores observados para a atividade de renina plasmática ao longo do experimento nos grupos-controle e isquemia estão ilustrados na **figura 27**.

Contrariando o que era esperado, o grupo-isquemia apresentou valores médios para a atividade de renina inferiores aos do grupo-controle. Os valores mais elevados para a atividade de renina foram observados no subgrupo-controle aos 14 dias (11.48 ng/ml/h), e os mais reduzidos no subgrupo-isquemia aos 7 e 42 dias (4.66 ng/ml/h e 4.75 ng/ml/h, respectivamente). O grupo-isquemia apresentou valores médios para a atividade de renina plasmática de 5.65 ng/ml/h, mínimo de 1.28 ng/ml/h, máximo de 26.80 ng/ml/h e desvio-padrão de 0.81 ng/ml/h. O grupo-controle apresentou valores médios de 8.28 ng/ml/h, mínimo de 2.18 ng/ml/h, máximo de 19.59 ng/ml/h e desvio-padrão de 2.03 ng/ml/h.

A diferença observada entre o grupo-controle e grupo-isquemia foi significativa aos 14, 28 e 42 dias.

Nos subgrupos-isquemia, não foi registrada diferença significativa, porém nos subgrupos-controle esta ocorreu aos 7 x 14 e 14 x 49 dias do experimento.

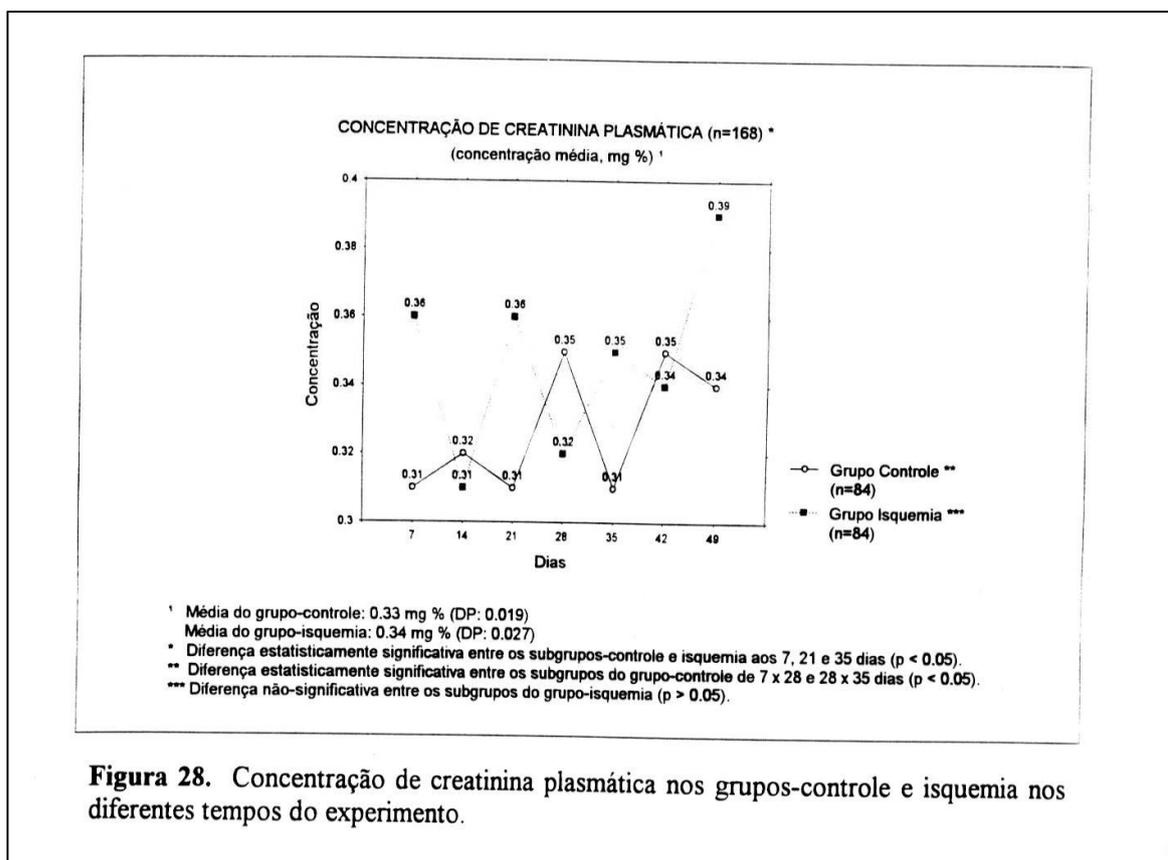


## 5.8 CONCENTRAÇÃO DE CREATININA PLASMÁTICA

A **figura 28** ilustra os valores observados em relação à concentração de creatinina plasmática nos dois grupos do experimento.

O grupo-isquemia apresentou concentração de creatinina média de 0.34 mg %, mínimo de 0.2 mg %, máximo de 0.6 mg % e desvio-padrão de 0.027 mg %. O grupo-controle apresentou média de 0.33 mg %, mínimo de 0.3 mg %, máximo de 0.4 mg % e desvio-padrão de 0.019 mg %. Entre estes dois subgrupos a diferença observada foi significativa aos 7, 21 e 35 dias.

Entre os subgrupos-isquemia não foi registrada diferença significativa em qualquer dos tempos do experimento. Porém, nos subgrupos-controle, houve diferença significativa aos 7 x 28 e 28 x 35 dias.



## 5.9 ANÁLISE HISTOLÓGICA

### 5.9.1 Microscopia óptica

As alterações histológicas semiquantitativas glomerulares, tubulares proximais, intersticiais e arteriolares observadas no grupo-controle e no grupo-isquemia durante o experimento estão registradas nas **tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8.**

As alterações histológicas semiquantitativas no grupo-controle e no grupo-isquemia em cada um dos tempos individuais do experimento estão registradas nas **tabelas 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15**.

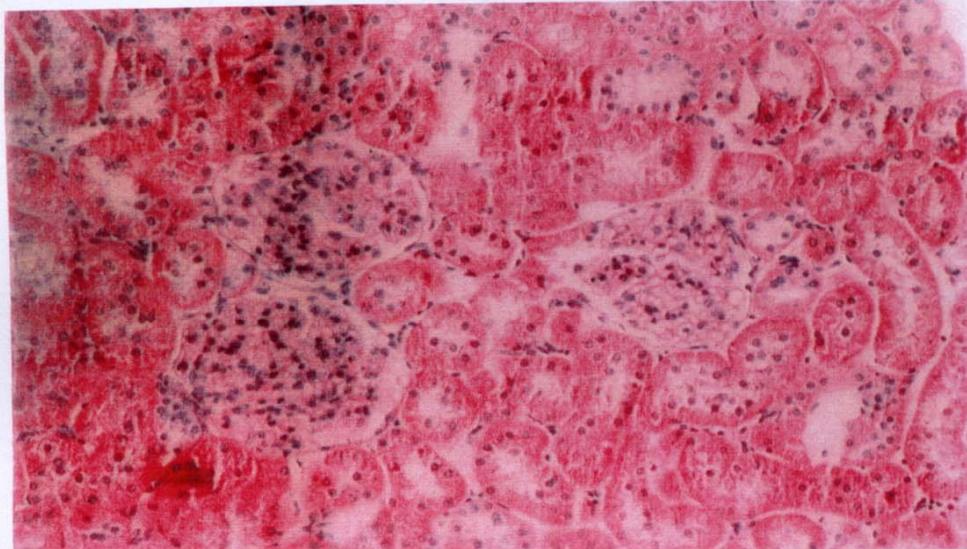
### **5.9.1.1 ALTERAÇÕES GLOMERULARES**

O *grupo-controle* não apresentou alterações histológicas glomerulares em nenhum tempo do experimento, tanto no rim direito quanto no rim esquerdo.

No *grupo-isquemia*, foram registradas lesões glomerulares diferentes no rim direito e no rim esquerdo. O *rim direito* apresentou como achado único somente a hipertrofia glomerular, que ocorreu em 23 (27.4 %) dos 84 rins examinados. Esta hipertrofia foi observada a partir do 14º dia, com um número maior de registros no 49º dia. Houve diferença significativa apenas entre o 7º e o 49º dia. No rim esquerdo, a hipertrofia glomerular não foi observada.

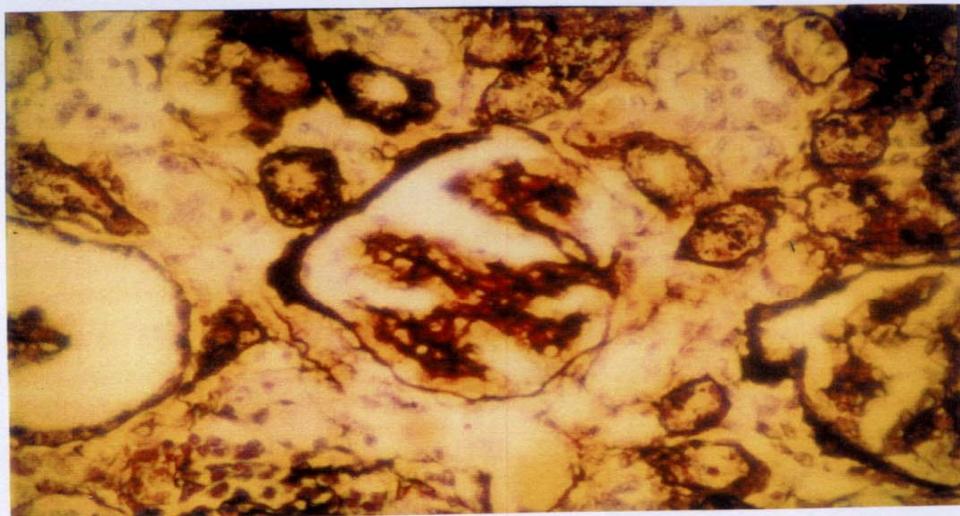
A lesão histológica mais comum no *rim esquerdo* foi o colapso glomerular, registrado em 20 (23.8 %) das 84 análises. Este foi parcial em 45 % (9 de 20) e total em 55 % (11 de 20) dos registros. Observou-se colapso glomerular a partir do 7º dia, com diferença não-significativa entre os subgrupos. A glomerulosclerose foi observada em apenas 2 rins: 1 rim de 14 dias (moderadamente intensa, envolvendo 75 - 100 % do glomérulo, difusa no córtex) e 1 rim de 49 dias (intensa, envolvendo 75 - 100 % do glomérulo, difusa no córtex). Esta diferença não foi significativa.

A **figura 29** ilustra um exemplo de hipertrofia glomerular de espécime obtido de rim direito do subgrupo-isquemia, com 35 dias de evolução.



**Figura 29.** Hipertrofia glomerular. Rim direito do subgrupo-isquemia - 35 dias de evolução (H-E, 200 aumentos).

A **figura 30** é um exemplo de colapso glomerular total, em espécime obtido de rim esquerdo do subgrupo-isquemia, com 21 dias de evolução.



**Figura 30.** Colapso glomerular. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 21 dias de evolução (PASM, 400 aumentos).

### 5.9.1.2 ALTERAÇÕES TUBULARES PROXIMAIS

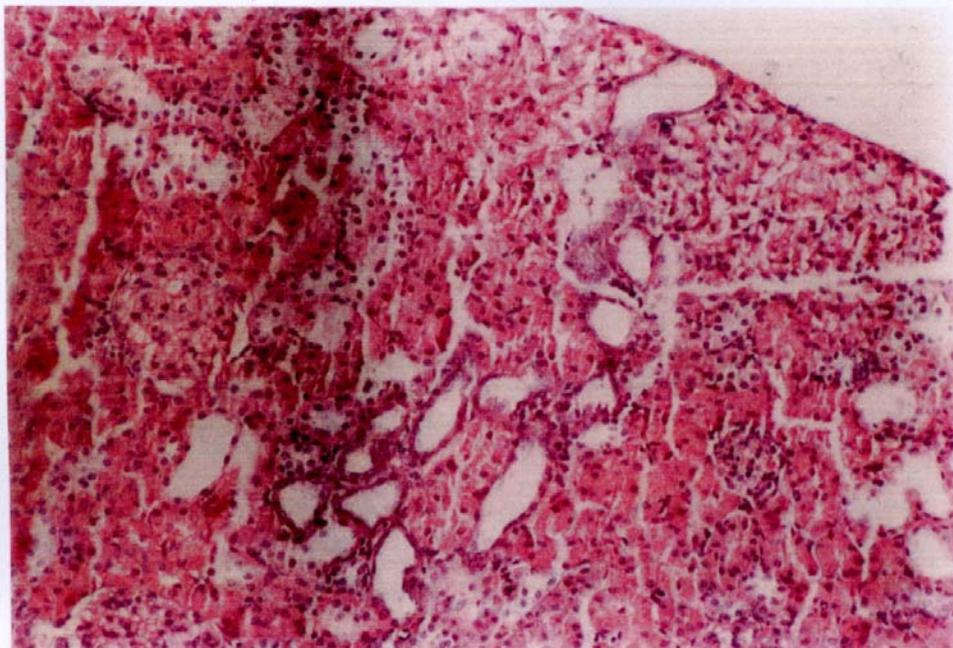
O *grupo-controle* não apresentou alterações histológicas nos túbulos proximais em nenhum tempo do experimento, tanto no rim direito quanto no rim esquerdo.

No *grupo-isquemia*, foi observada a ocorrência de atrofia tubular em 75 (89.2 %) das 84 análises no rim esquerdo, e em 2 (2.3 %) das 84 análises no rim direito. Esta diferença entre os dois rins foi altamente significativa aos 7 dias ( $p = 0.0009$ ), 14 dias ( $p = 0.00001$ ), 21 dias ( $p = 0.0001$ ), 28 dias ( $p = 0.00001$ ), 35 dias ( $p = 0.00001$ ), 42 dias ( $p = 0.00001$ ) e 49 dias ( $p = 0.00001$ ).

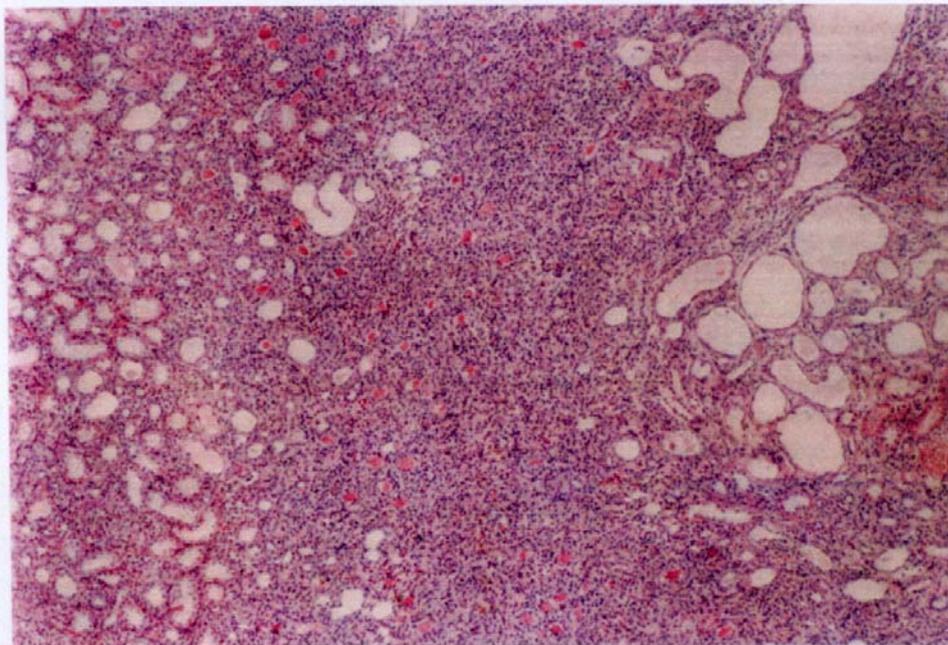
A atrofia tubular no *rim esquerdo* foi classificada como leve em 32 % (24 de 75), moderada em 48 % (36 de 75) e intensa em 20 % (15 de 75) dos registros. Em 90 % (68 de 75) dos registros a distribuição da atrofia foi difusa pelo córtex, em 6.6 % (5 de 75) foi focal superficial e em apenas 2.6 % (2 de 75) a atrofia foi focal justamedular. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição da atrofia tubular no rim esquerdo entre os subgrupos-isquemia. No entanto, *em relação ao rim direito*, a diferença na distribuição da atrofia tubular foi altamente significativa aos 7 dias ( $p = 0.0009$ ), 14 dias ( $p = 0.00001$ ), 21 dias ( $p = 0.0001$ ), 28 dias ( $p = 0.00001$ ), 35 dias ( $p = 0.00001$ ), 42 dias ( $p = 0.00001$ ) e 49 dias ( $p = 0.00001$ ).

A **figura 31** ilustra um exemplo de atrofia tubular leve de localização focal superficial.

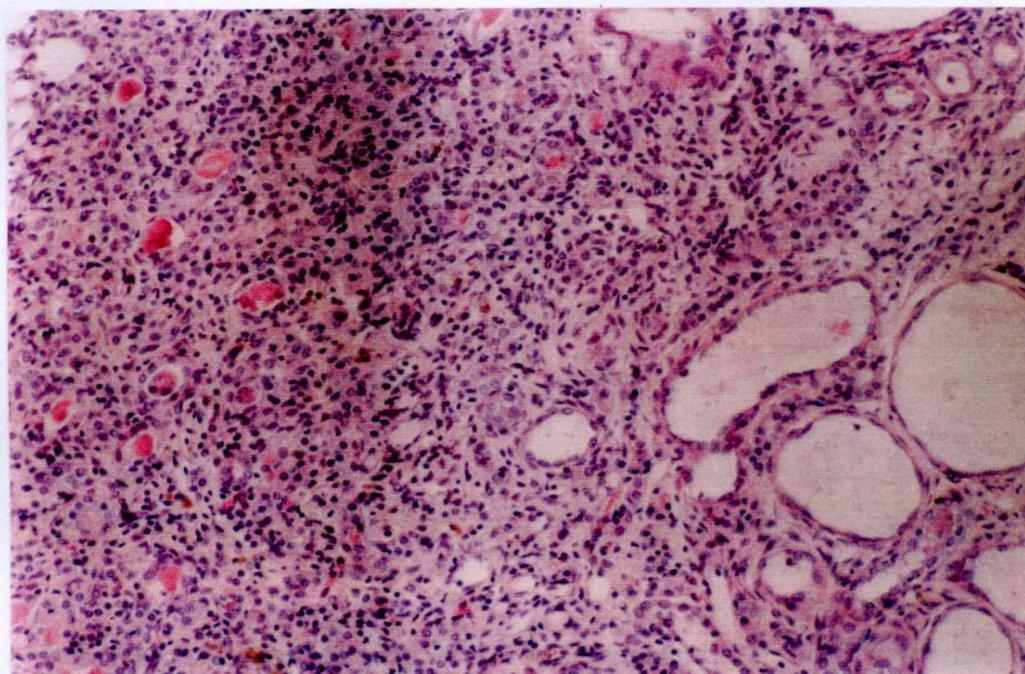
As **figuras 32 e 33** ilustram exemplos de atrofia tubular intensa.



**Figura 31.** Atrofia leve focal superficial (ao centro, abaixo). Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 21 dias de evolução (H-E, 100 aumentos).



**Figura 32.** Atrofia tubular e infiltrado intersticial intensos. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 21 dias de evolução (H-E, 40 aumentos).



**Figura 33.** Ídem à figura 32 (H-E, 100 aumentos).

### 5.9.1.3 ALTERAÇÕES INTERSTICIAIS

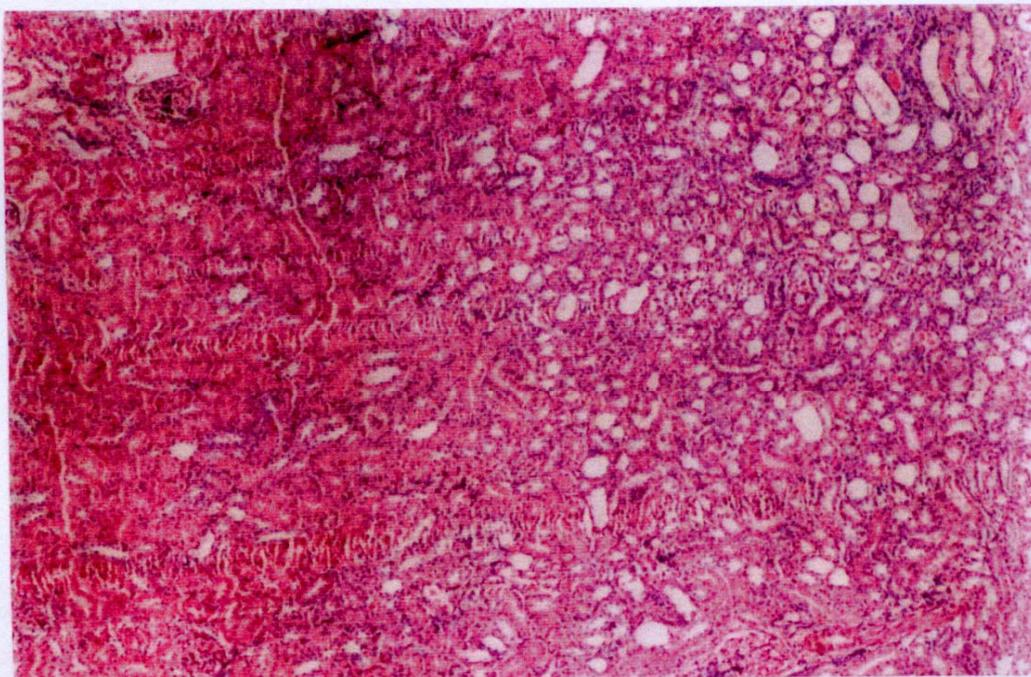
O *grupo-controle* não apresentou alterações histológicas intersticiais em nenhum tempo do experimento, tanto no rim direito quanto no rim esquerdo.

No *grupo-isquemia*, foi observada a ocorrência de infiltrado intersticial em 83 (98.8 %) das 84 análises no rim esquerdo, e em 10 (11.9 %) das 84 análises no rim direito. Esta diferença entre os dois rins foi significativa aos 7, 14, 21, 28, 35, 42 e 49 dias ( $p=0.00001$ ).

O infiltrado no *rim direito* foi considerado leve em 90 % (9 de 10) e moderado em 10 % (1 de 10) das observações. Em 33.3 % (2 de 6) dos registros a distribuição do infiltrado no rim direito foi difuso pelo córtex, em 33.3 % (2 de 6) foi focal superficial e em 33.3 % (2 de 6) o infiltrado foi focal justamedular. Esta diferença entre os subgrupos-isquemia na distribuição do infiltrado no rim direito não foi significativa.

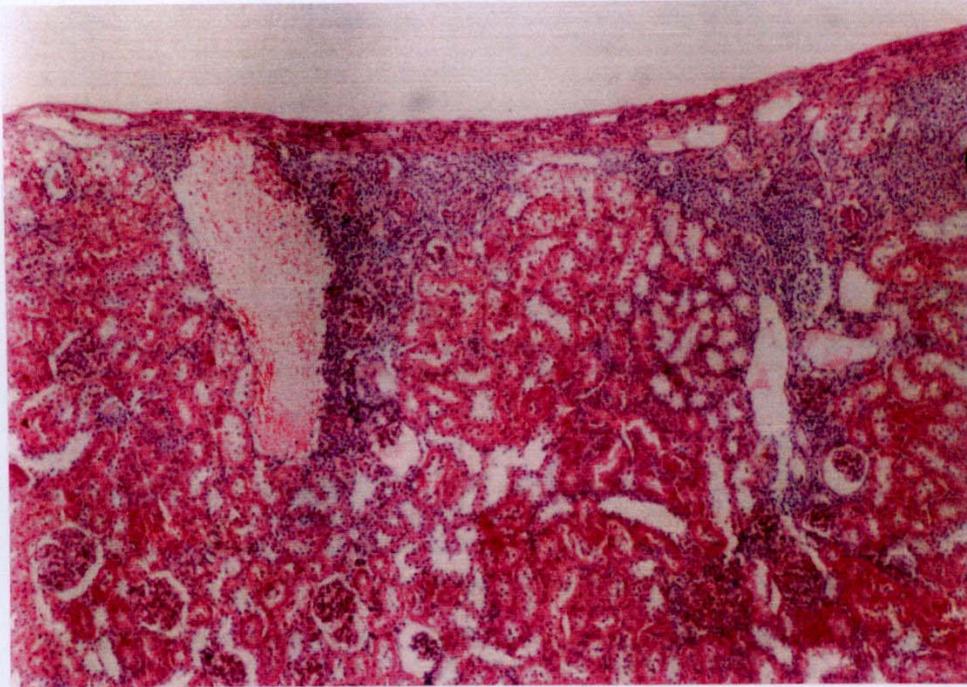
O infiltrado no *rim esquerdo* foi classificado como leve em 40.9 % (34 de 83), moderado em 39.7 % (33 de 83), moderadamente intenso em 12.1 % (10 de 83) e intenso em 7.2 % (6 de 83) dos registros. Em 89.1 % (74 de 83) das observações a distribuição do infiltrado no rim esquerdo foi difuso pelo córtex, em 6.1 % (5 de 83) foi focal superficial e em 4.8 % (4 de 83) o infiltrado foi focal justa-medular. Esta diferença entre os subgrupos-isquemia na distribuição do infiltrado no rim esquerdo não foi significativa. Porém, em relação ao rim direito, a diferença na distribuição do infiltrado intersticial foi altamente significativa em todos os tempos do experimento ( $p = 0.00001$ ).

A **figura 34** constitui-se em exemplo da transição entre parênquima renal normal e parênquima renal com atrofia tubular e infiltrado intersticial.



**Figura 34.** Transição entre parênquima renal normal (esquerda) e parênquima com atrofia tubular/infiltrado intersticial (direita). Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 7 dias de evolução (H-E, 40 aumentos).

A **figura 35** registra a presença de atrofia tubular e infiltrado intersticial focais superficiais (subcapsulares).

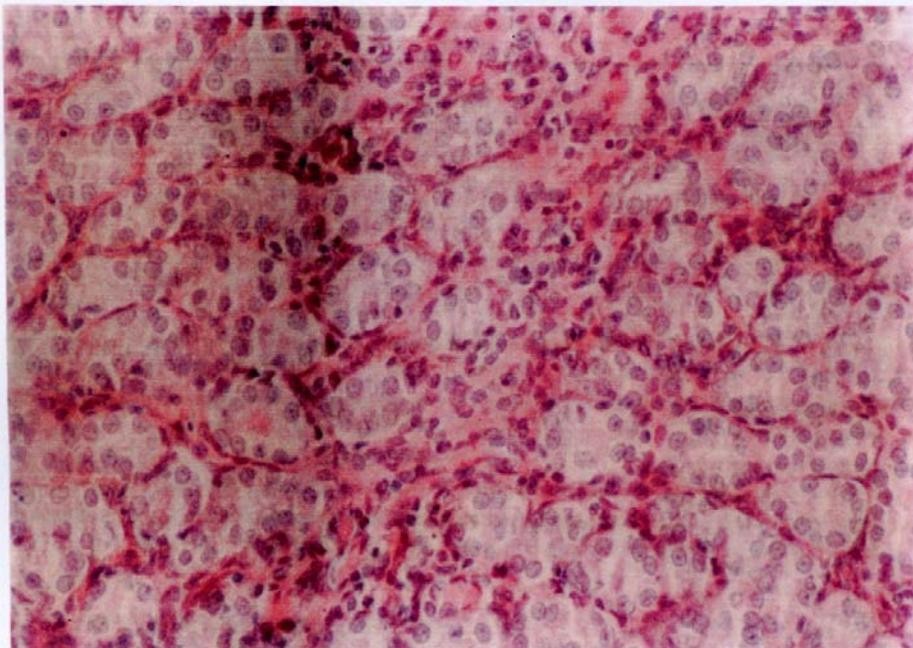


**Figura 35.** Atrofia tubular e infiltrado intersticial focais subcapsulares. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução (H-E, 40 aumentos).

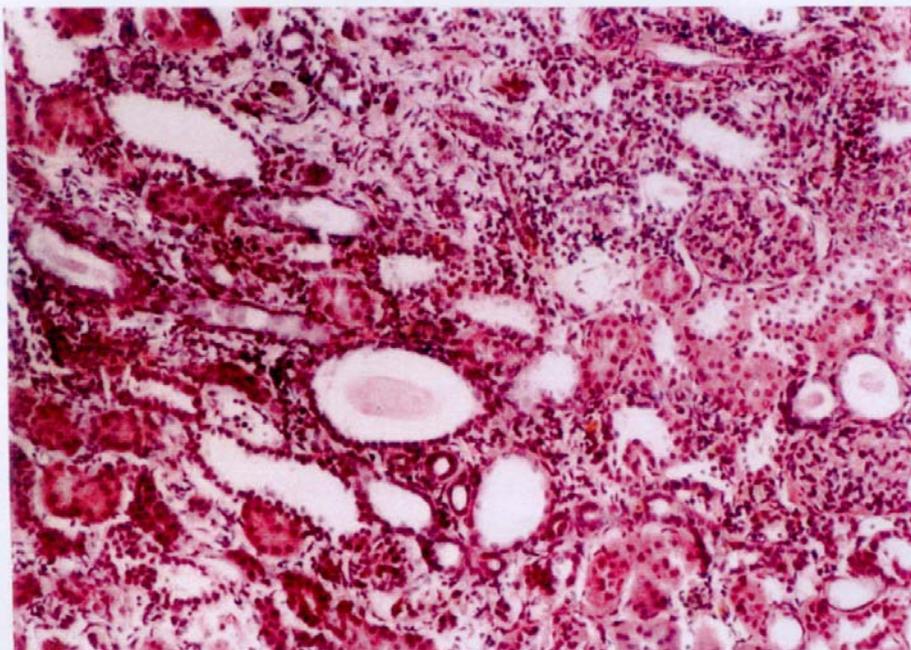
A **figura 36** é um exemplo de infiltrado intersticial leve, e a **figura 37** de infiltrado intersticial/atrofia tubular moderados, com glomérulos normais.

A **figura 38** é um exemplo também de atrofia/infiltrado moderados, porém com colapso glomerular.

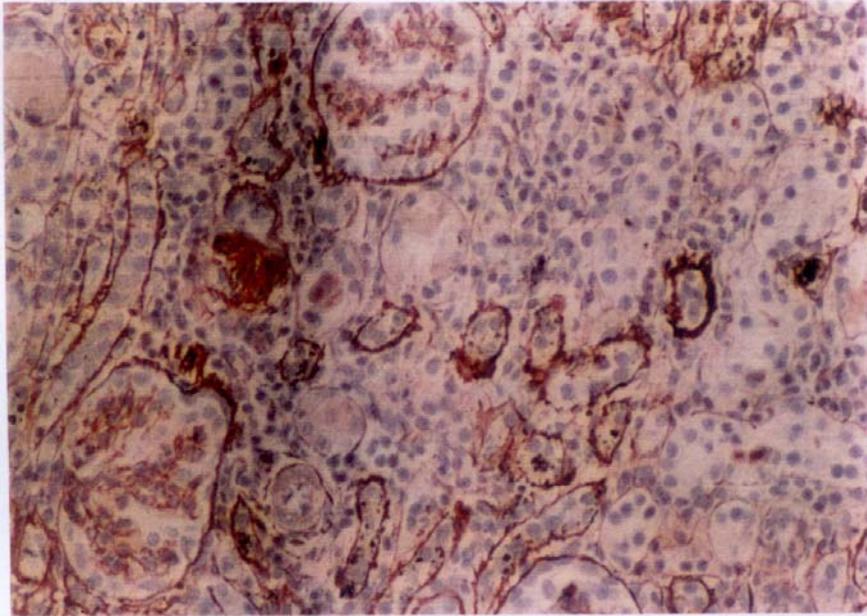
As **figuras 39** e **40** registram exemplos de infiltrados intersticiais intensos.



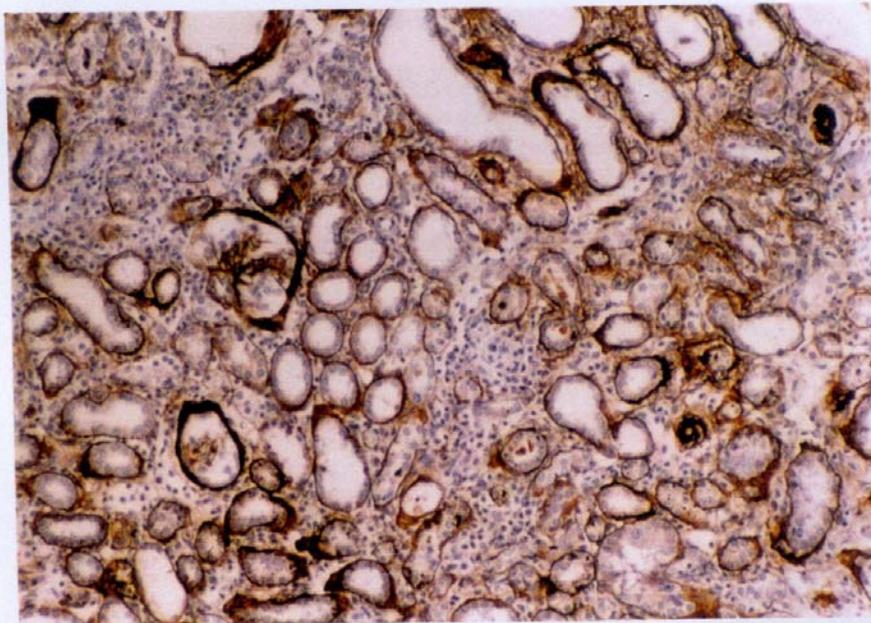
**Figura 36.** Infiltrado intersticial leve. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 35 dias de evolução (H-E, 400 aumentos).



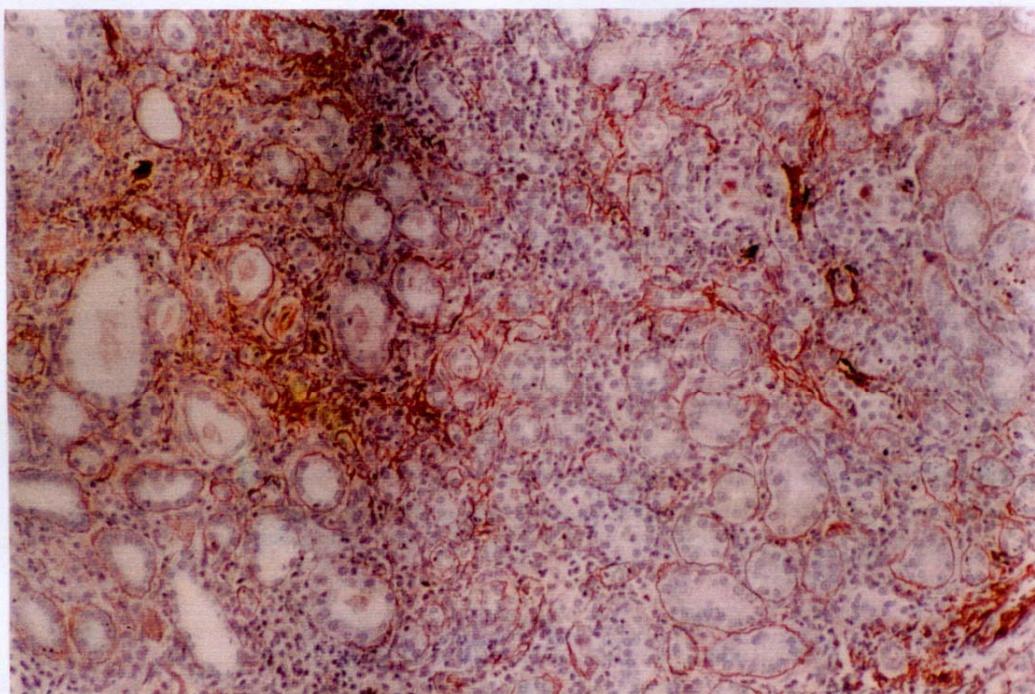
**Figura 37.** Atrofia tubular e infiltrado intersticial moderados. Glomérulos normais. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia, 42 dias de evolução (H-E, 100 aumentos).



**Figura 38.** Atrofia tubular e infiltrado intersticial moderados. Glomérulos colapsados. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução (PASM, 200 aumentos).



**Figura 39.** Atrofia tubular e infiltrado intersticial intenso. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 21 dias de evolução (PASM, 100 aumentos).



**Figura 40.** Atrofia tubular moderada e infiltrado intersticial intenso. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução (PASM, 100 aumentos).

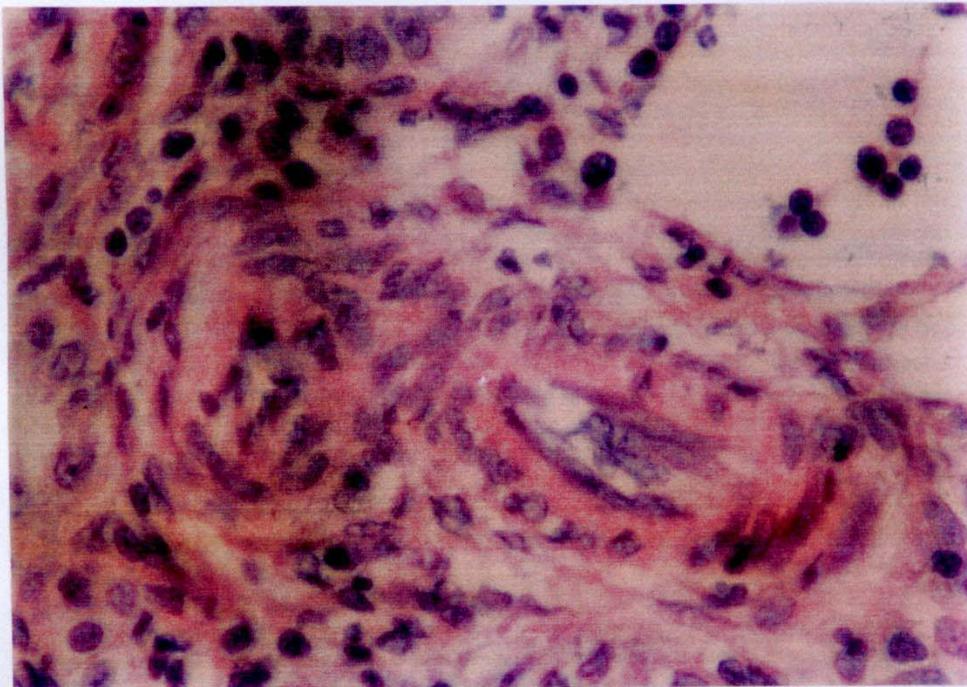
#### 5.9.1.4 ALTERAÇÕES ARTERIOLARES

As alterações histológicas semiquantitativas arteriolares não foram observadas nos rins direito e esquerdo do *grupo-controle* em nenhum tempo do experimento.

No *grupo-isquemia* foi feito apenas 1 registro de arteriosclerose de grau moderado em espécime do *rim esquerdo* de animal no 14º dia (2º tempo). Este registro não foi significativo.

A arteriosclerose não foi observada em nenhuma das 84 análises do *rim direito* do grupo-isquemia.

A **figura 41** demonstra a presença de arteriosclerose em espécime de rim esquerdo do subgrupo-isquemia, com 14 dias de evolução.



**Figura 41.** Arteriosclerose. Rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 14 dias de evolução (H-E, 400 aumentos).

**Tabela 1. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações glomerulares no grupo-controle. (n=84).**

Dias <sup>1</sup>	Rim Direito						Rim Esquerdo					
	Colap	Hipertr	Glomeruloscl	Ind Escl	Distr		Colap	Hipertr	Glomeruloscl	Ind Escl	Distr	
7	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
14	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
21	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
28	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
35	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
42	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
49	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
<b>Total<sup>2</sup></b>	<b>0 (84)</b>		<b>0 (84)</b>									

**Colap:** Colapso glomerular - 0: ausente; **Hipertr:** Hipertrofia glomerular - 0: ausente; **Glomeruloscl:** Glomerulosclerose - 0: ausente; **Ind Escl:** Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão; **Distr:** Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente.

<sup>1</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

**Tabela 2. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações glomerulares no grupo-isquemia (n=84).**

Dias <sup>2</sup>	Rim Direito <sup>1</sup>						Rim Esquerdo <sup>1</sup>								
	Colap	Hipertr*	Glomeruloscl	Ind Escl	Distr	Colap**	Hipertr	Glomeruloscl**	Ind Escl**	Distr**	Colap	Hipertr	Glomeruloscl**	Ind Escl**	Distr**
7	0	0	0	0	0	0 (7) 1 (4) 2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0 (9) 1 (3)	0	0	0	0	0	0 (11) 3 (1)	0 (11) 4 (1)	0 (11) 1 (1)	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0 (10) 1 (1) 2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0 (7) 1 (5)	0	0	0	0 (9) 1 (2) 2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0 (7) 1 (5)	0	0	0	0 (9) 1 (1) 2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0 (9) 1 (3)	0	0	0	0 (11) 2 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0 (5) 1 (7)	0	0	0	0 (6) 1 (1) 2 (5)	0	0 (11) 4 (1)	0 (11) 4 (1)	0 (11) 1 (1)	0	0	0	0	0
<b>Total<sup>3</sup></b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (61) 1 (23)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (64) 1 (9) 2 (11)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (82) 3 (1) 4 (1)</b>	<b>0 (82) 4 (2)</b>	<b>0 (82) 1 (2)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (82) 3 (1) 4 (1)</b>	<b>0 (82) 4 (2)</b>	<b>0 (82) 1 (2)</b>

**Colap: Colapso glomerular** - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; **Hipertr: Hipertrofia glomerular** - 0: ausente, 1: presente; **Glomeruloscl: Glomerulosclerose** - 0: ausente, 3: moderadamente intensa, 4: intensa; **Ind Escl: Índice de esclerose** - 0: nenhuma lesão, 4: esclerose 75 a 100 % do glomérulo; **Distr: Distribuição da glomerulosclerose** - 0: ausente, 1: difusa.

<sup>1</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total de 12 animais.

<sup>2</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>3</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

\* Há diferença estatisticamente significativa apenas entre o subgrupo de 7 dias comparado com o subgrupo de 49 dias ( $p \leq 0.05$ ).

\*\* Diferença não-significativa entre os subgrupos ( $p > 0.05$ ).

**Tabela 3.** Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações tubulares proximais no grupo-controle (n=84).

Dias <sup>1</sup>	Rim Direito		Rim Esquerdo	
	Atrofia	Distribuição	Atrofia	Distribuição
7	0	0	0	0
14	0	0	0	0
21	0	0	0	0
28	0	0	0	0
35	0	0	0	0
42	0	0	0	0
49	0	0	0	0
<b>Total<sup>2</sup></b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>

**Atrofia:** Atrofia tubular proximal - 0: ausente; **Distribuição:** Distribuição da atrofia tubular proximal - 0: ausente.

<sup>1</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

**Tabela 4. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações tubulares proximais no grupo-isquemia (n=84).**

Dias <sup>2</sup>	Rim Direito <sup>1</sup>		Rim Esquerdo <sup>1</sup>	
	Atrofia*	Distribuição*	Atrofia*	Distribuição*
7	0	0	0 (4) 1 (2) 2 (4) 3 (2)	0 (4) 1 (8)
14	0	0	1 (7) 2 (4) 3 (1)	1 (12)
21	0	0	0 (2) 1 (7) 2 (1) 3 (2)	0 (2) 1 (7) 2 (3)
28	0	0	1 (3) 2 (7) 3 (2)	1 (12)
35	0 (1) 1 (1)	0 (1) 3 (1)	0 (1) 1 (3) 2 (6) 3 (2)	0 (1) 1 (10) 3 (1)
42	0	0	0 (1) 1 (1) 2 (9) 3 (1)	0 (1) 1 (9) 2 (1) 3 (1)
49	0	0	0 (1) 1 (1) 2 (5) 3 (5)	0 (1) 1 (10) 2 (1)
<b>Total<sup>3</sup></b>	<b>0 (83) 1 (1)</b>	<b>0 (83) 3 (1)</b>	<b>0 (9) 1 (24) 2 (36) 3 (15)</b>	<b>0 (9) 1 (68) 2 (5) 3 (2)</b>

**Atrofia: Atrofia tubular proximal** - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. **Distribuição da atrofia tubular proximal** - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal jusia-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total de 12 animais.

<sup>3</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

\* Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais. \* Diferença não-significativa entre os subgrupos (p>0.05).

**Tabela 5. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações intersticiais no grupo-controle (n=84).**

Dias <sup>1</sup>	Rim Direito		Rim Esquerdo	
	Infiltrado	Distribuição	Infiltrado	Distribuição
7	0	0	0	0
14	0	0	0	0
21	0	0	0	0
28	0	0	0	0
35	0	0	0	0
42	0	0	0	0
49	0	0	0	0
<b>Total<sup>2</sup></b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>

**Infiltrado: Infiltrado intersticial - 0: ausente; Distribuição: Distribuição do infiltrado intersticial - 0: ausente.**

<sup>1</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

**Tabela 6. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações intersticiais no grupo-isquemia (n=84).**

Dias <sup>2</sup>	Rim Direito <sup>1</sup>		Rim Esquerdo <sup>1</sup>	
	Infiltrado*	Distribuição*	Infiltrado**	Distribuição*
7	0	0	1 (6) 2 (6)	1 (11) 3 (1)
14	0 (11) 1 (1)	0 (11) 2 (1)	1 (8) 2 (3) 3 (1)	1 (12)
21	0	0	1 (9) 2 (1) 3 (1) 4 (1)	1 (9) 2 (3)
28	0 (7) 1 (5)	0 (11) 2 (1)	1 (3) 2 (8) 4 (1)	1 (12)
35	0 (10) 1 (2)	0 (10) 3 (2)	1 (4) 2 (6) 3 (1) 4 (1)	1 (11) 3 (1)
42	0	0	0 (1) 1 (2) 2 (6) 3 (3)	0 (1) 1 (9) 3 (2)
49	0 (10) 1 (1) 2 (1)	0 (10) 1 (2)	1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (3)	1 (10) 2 (2)
<b>Total<sup>3</sup></b>	<b>0 (74) 1 (9) 2 (1)</b>	<b>0 (78) 1 (2) 2 (2) 3 (2)</b>	<b>0 (1) 1 (34) 2 (33) 3 (10) 4 (6)</b>	<b>0 (1) 1 (74) 2 (5) 3 (4)</b>

**Infiltrado: Infiltrado intersticial** - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso; **Distribuição: Distribuição do infiltrado intersticial** - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>1</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total de 12 animais.

<sup>2</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>3</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

\* Diferença não-significativa entre os subgrupos (p>0.05).

\*\* Há diferença estatisticamente significativa apenas entre os subgrupos de 14 e 21 dias quando comparados com o subgrupo de 49 dias (p≤ 0.05).

**Tabela 7. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações arteriolares no grupo-controle (n=84).**

Dias <sup>1</sup>	Rim Direito	Rim Esquerdo
	Arteriosclerose	Arteriosclerose
7	0	0
14	0	0
21	0	0
28	0	0
35	0	0
42	0	0
49	0	0
<b>Total<sup>2</sup></b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (84)</b>

Arteriosclerose - 0: ausente.

<sup>1</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

**Tabela 8. Resultado da avaliação histológica semi-quantitativa para as alterações arteriolares no grupo-isquemia (n=84).**

Dias <sup>2</sup>	Rim Direito	Rim Esquerdo <sup>1</sup>
	Arteriosclerose	Arteriosclerose*
7	0	0
14	0	0 (1) 2 (1)
21	0	0
28	0	0
35	0	0
42	0	0
49	0	0
<b>Total<sup>3</sup></b>	<b>0 (84)</b>	<b>0 (83) 2 (1)</b>

Arteriosclerose - 0: ausente, 2: moderada.

<sup>1</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total de 12 animais.

<sup>2</sup> Cada período de 7 dias corresponde a um subgrupo de 12 animais.

<sup>3</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 84 animais.

\* Diferença não-significativa entre os subgrupos ( $p > 0.05$ )

**Tabela 9. Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 7 dias. (n=24).<sup>1</sup>**

	Grupo-controle <sup>2</sup>			Grupo-Isquemia <sup>2</sup>		
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total
Colap	0	0	0 (24)	0	0 (7) 1 (4) 2 (1) *	0 (19) 1 (4) 2 (1)
Hipertr	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Ind Escl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Disr	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Infiltrado	0	0	0 (24)	0	1 (6) 2 (6) *	0 (12) 1 (6) 2 (6)
Disr	0	0	0 (24)	0	1 (11) 3 (1) ***	0 (12) 1 (11) 3 (1)
Arterioscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0	0 (4) 1 (2) 2 (4) 3 (2) **	0 (16) 1 (2) 2 (4) 3 (2)
Disr	0	0	0 (24)	0	0 (4) 1 (8) *	0 (16) 1 (8)

<sup>1</sup> **Colap:** Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; **Hipertr:** Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; **Glomeruloscl:** Glomerulosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa; **Ind Escl:** Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25 %, 2: entre 25 - 50 %, 3: entre 50 - 75 %, 4: entre 75 - 100 %; **Disr:** Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular; **Infiltrado:** Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso; **Disr:** Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular; **Arteriosclerose:** - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa; **Atrofia Tub:** Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa; **Disr:** Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* Diferença altamente significativa ( $p = 0,0009$ ).

\*\*\* Diferença altamente significativa ( $p = 0,00001$ ).

**Tabela 10. Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 14 dias. (n=24).<sup>1</sup>**

	Grupo-controle <sup>2</sup>			Grupo-Isquemia <sup>2</sup>			Total
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	
Colap	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)	
Hipertr	0	0	0 (24)	0 (9) 1 (3) *	0	0 (21) 1 (3)	
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0	0 (11) 3 (1) *	0 (23) 3 (1)	
Ind Escl	0	0	0 (24)	0	0 (11) 4 (1) *	0 (23) 4 (1)	
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (11) 1 (1) *	0 (23) 1 (1)	
Infiltrado	0	0	0 (24)	0 (11) 1 (1) *	1 (8) 2 (3) 3 (1) **	0 (11) 1 (9) 2 (3) 3 (1)	
Distr	0	0	0 (24)	0 (11) 2 (1) *	1 (12) **	0 (11) 1 (12) 2 (1)	
Arteriolscl	0	0	0 (24)	0	0 (11) 2 (1) **	0 (23) 2 (1)	
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0	1 (7) 2 (4) 3 (1) **	0 (12) 1 (7) 2 (4) 3 (1)	
Distr	0	0	0 (24)	0	1 (12) **	0 (12) 1 (12)	

<sup>1</sup> Colap: Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total. Hipertr: Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; Glomeruloscl: Glomerulosclerose - 0: ausente; 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. Ind Escl: Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25 %, 2: entre 25 - 50 %, 3: entre 50 - 75 %, 4: entre 75 - 100 %; Distr: Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Infiltrado: Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. Distr: Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Arteriolscl: Arteriolsclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Atrofia Tub: Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Distr: Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença não-significativa ( $p > 0.05$ ).

\*\* Diferença altamente significativa ( $p = 0.00001$ ).

**Tabela 11. Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 21 dias. (n=24) <sup>1</sup>**

	Grupo-controle <sup>2</sup>			Grupo-Isquemia <sup>2</sup>		
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total
Colap	0	0	0 (24)	0	0 (10) 1 (1) 2 (1) **	0 (22) 1 (1) 2 (1)
Hipetr	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Ind Escl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Distr	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Infiltrado	0	0	0 (24)	0	1 (9) 2 (1) 3 (1) 4 (1) ***	0 (12) 1 (9) 2 (1) 3 (1) 4 (1)
Distr	0	0	0 (24)	0	1 (9) 2 (3) ***	0 (12) 1 (9) 2 (3)
Arterioscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0	0 (2) 1 (7) 2 (1) 3 (2) *	0 (14) 1 (7) 2 (1) 3 (2)
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (2) 1 (7) 2 (3) *	0 (14) 1 (7) 2 (3)

<sup>1</sup> Colap: Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; Hipetr: Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; Glomerulosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. Ind Escl: Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25 %, 2: entre 25 - 50 %, 3: entre 50 - 75 %, 4: entre 75 - 100 %; Distr: Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Infiltrado: Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. Distr: Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Arterioscl: Arteriosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Atrofia Tub: Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Distr: Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença altamente significativa (p = 0.0001).

\*\* Diferença não-significativa (p > 0.05).

\*\*\*Diferença altamente significativa (p = 0.00001).

**Tabela 12.** Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 28 dias. (n=24).<sup>1</sup>

	Grupo-controle <sup>2</sup>				Grupo-Isquemia <sup>2</sup>			
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Total
Colap	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0 (9) 1 (2) 2 (1) **	0 (21) 1 (2) 2 (1)	
Hipertr	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (7) 1 (5) *	0	0 (19) 1 (5)	
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	
Ind Escl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	
Infiltrado	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (7) 1 (5) **	1 (3) 2 (8) 4 (1) ***	0 (7) 1 (8) 2 (8) 4 (1)	
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (11) 2 (1) **	1 (12) **	0 (11) 1 (12) 2 (1)	
Arterioscl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0 (24)	0	1 (3) 2 (7) 3 (2) ***	0 (12) 1 (3) 2 (7) 3 (2)	
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0	1 (12) ***	0 (12) 1 (12)	

<sup>1</sup> Colap: Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; Hipertr: Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; Glomeruloscl: Glomerulosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. Ind Escl: Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25%, 2: entre 25 - 50%, 3: entre 50 - 75%, 4: entre 75 - 100%. Distr: Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Infiltrado: Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. Distr: Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Arterioscl: Arteriosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Atrofia Tub: Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Distr: Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ).

\*\* Diferença não-significativa ( $p > 0.05$ ).

\*\*\*Diferença altamente significativa ( $p = 0.00001$ ).

**Tabela 13.** Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 35 dias. (n=24).<sup>1</sup>

	Grupo-controle <sup>2</sup>				Grupo-Isquemia <sup>2</sup>			
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Total
Colap	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0 (9) 1 (1) 2 (2) **	0 (21) 1 (1) 2 (2)	0 (21) 1 (1) 2 (2)
Hipertr	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (7) 1 (5) ***	0	0 (19) 1 (5)	0 (19) 1 (5)
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	0 (24)
Ind Escl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	0 (24)
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	0 (24)
Infiltrado	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (10) 1 (2) **	1 (1) 2 (6) 3 (1) 4 (1) *	0 (10) 1 (6) 2 (6) 3 (1) 4 (1)	0 (10) 1 (6) 2 (6) 3 (1) 4 (1)
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (10) 3 (2) **	1 (11) 3 (1) *	0 (10) 1 (11) 3 (3)	0 (10) 1 (11) 3 (3)
Arterioloscl	0	0	0 (24)	0 (24)	0	0	0 (24)	0 (24)
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (11) 1 (1) **	0 (1) 1 (3) 2 (6) 3 (2) *	0 (12) 1 (4) 2 (6) 3 (2)	0 (12) 1 (4) 2 (6) 3 (2)
Distr	0	0	0 (24)	0 (24)	0 (11) 3 (1) **	0 (1) 1 (10) 3 (1) *	0 (12) 1 (10) 3 (2)	0 (12) 1 (10) 3 (2)

<sup>1</sup> **Colap:** Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; **Hipertr:** Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; **Glomeruloscl:** Glomerulosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. **Ind Escl:** Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25 %, 2: entre 25 - 50 %, 3: entre 50 - 75 %, 4: entre 75 - 100 %; **Distr:** Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. **Infiltrado:** Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. **Distr:** Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. **Arterioloscl:** Arteriolosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. **Atrofia Tub:** Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. **Distr:** Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença altamente significativa (p = 0.00001).

\*\* Diferença não-significativa (p > 0.05).

\*\*\*Diferença estatisticamente significativa (p ≤ 0.05).

**Tabela 14.** Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 42 dias. (n=24).<sup>1</sup>

	Grupo-controle <sup>2</sup>			Grupo-Isquemia <sup>2</sup>		
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total
Colap	0	0	0 (24)	0	0 (11) 2 (1) **	0 (23) 2 (1)
Hipertr	0	0	0 (24)	0 (9) 1 (3) **	0	0 (21) 1 (3)
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Ind Escl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Distr	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Infiltrado	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (2) 2 (6) 3 (3) *	0 (13) 1 (2) 2 (6) 3 (3)
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (9) 3 (2) *	0 (13) 1 (9) 3 (2)
Arterioloscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (1) 2 (9) 3 (1) *	0 (13) 1 (1) 2 (9) 3 (1)
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (9) 2 (1) 3 (1) *	0 (13) 1 (9) 2 (1) 3 (1)

<sup>1</sup> **Colap:** Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; **Hipertr:** Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; **Glomeruloscl:** Glomerulosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. **Ind Escl:** Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25%, 2: entre 25 - 50%, 3: entre 50 - 75%, 4: entre 75 - 100%. **Distr:** Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. **Infiltrado:** Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. **Distr:** Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. **Arterioloscl:** Arteriolosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. **Atrofia Tub:** Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. **Distr:** Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença altamente significativa (p = 0.00001).

\*\* Diferença não-significativa (p > 0.05).

**Tabela 15. Alterações histológicas semi-quantitativas para o grupo-controle e o grupo-isquemia aos 49 dias. (n=24).<sup>1</sup>**

	Grupo-controle <sup>2</sup>			Grupo-Isquemia <sup>2</sup>		
	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total	Rim Direito	Rim Esquerdo	Total
Colap	0	0	0 (24)	0	0 (6) 1 (1) 2 (5) *	0 (18) 1 (1) 2 (5)
Hipertr	0	0	0 (24)	0 (5) 1 (7) *	0	0 (17) 1 (7)
Glomeruloscl	0	0	0 (24)	0	0 (11) 4 (1) **	0 (23) 4 (1)
Ind Escl	0	0	0 (24)	0	0 (11) 4 (1) **	0 (23) 4 (1)
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (11) 1 (1)	0 (23) 1 (1)
Infiltrado	0	0	0 (24)	0 (10) 1 (1) 2 (1) **	1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (3) ***	0 (10) 1 (3) 2 (4) 3 (4) 4 (3)
Distr	0	0	0 (24)	0 (10) 1 (2) **	1 (10) 2 (2) ***	0 (10) 1 (12) 2 (2)
Arterioscl	0	0	0 (24)	0	0	0 (24)
Atrofia Tub	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (1) 2 (5) 3 (5) ***	0 (13) 1 (1) 2 (5) 3 (5)
Distr	0	0	0 (24)	0	0 (1) 1 (10) 2 (1) ***	0 (13) 1 (10) 2 (1)

<sup>1</sup> Colap: Colapso glomerular - 0: ausente, 1: parcial, 2: total; Hipertr: Hipertrofia glomerular - 0: ausente, 1: presente; Glomeruloscl: Glomerulosclerose - 0: ausente; 1: leve, 2: moderada, 3: moderadamente intensa, 4: intensa. Ind Escl: Índice de esclerose - 0: nenhuma lesão, 1: até 25 %, 2: entre 25 - 50 %, 3: entre 50 - 75 %, 4: entre 75 - 100 %; Distr: Distribuição da glomerulosclerose - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Infiltrado: Infiltrado intersticial - 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: moderadamente intenso, 4: intenso. Distr: Distribuição do infiltrado - 0: ausente, 1: difuso, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular. Arterioscl: Arteriosclerose - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Atrofia Tub: Atrofia tubular - 0: ausente, 1: leve, 2: moderada, 3: intensa. Distr: Distribuição da atrofia tubular - 0: ausente, 1: difusa, 2: focal superficial, 3: focal justa-medular.

<sup>2</sup> Os valores entre parênteses referem-se à frequência das observações, para um total geral de 24 animais.

\* Diferença estatisticamente significativa (  $p \leq 0.05$  ).

\*\* Diferença não-significativa (  $p > 0.05$  ).

\*\*\*Diferença altamente significativa (  $p = 0.00001$  ).

### 5.9.2 Microscopia eletrônica

A análise histológica ultra-estrutural através de microscopia eletrônica demonstrou a presença de várias lesões nas células dos túbulos proximais, compatíveis com a isquemia renal prolongada. Não foram observadas lesões glomerulares, apesar da presença de lesões tubulares intensas, demonstrando que os glomérulos encontram-se preservados e com sua arquitetura intacta durante a lesão isquêmica crônica (**tabela 16**).

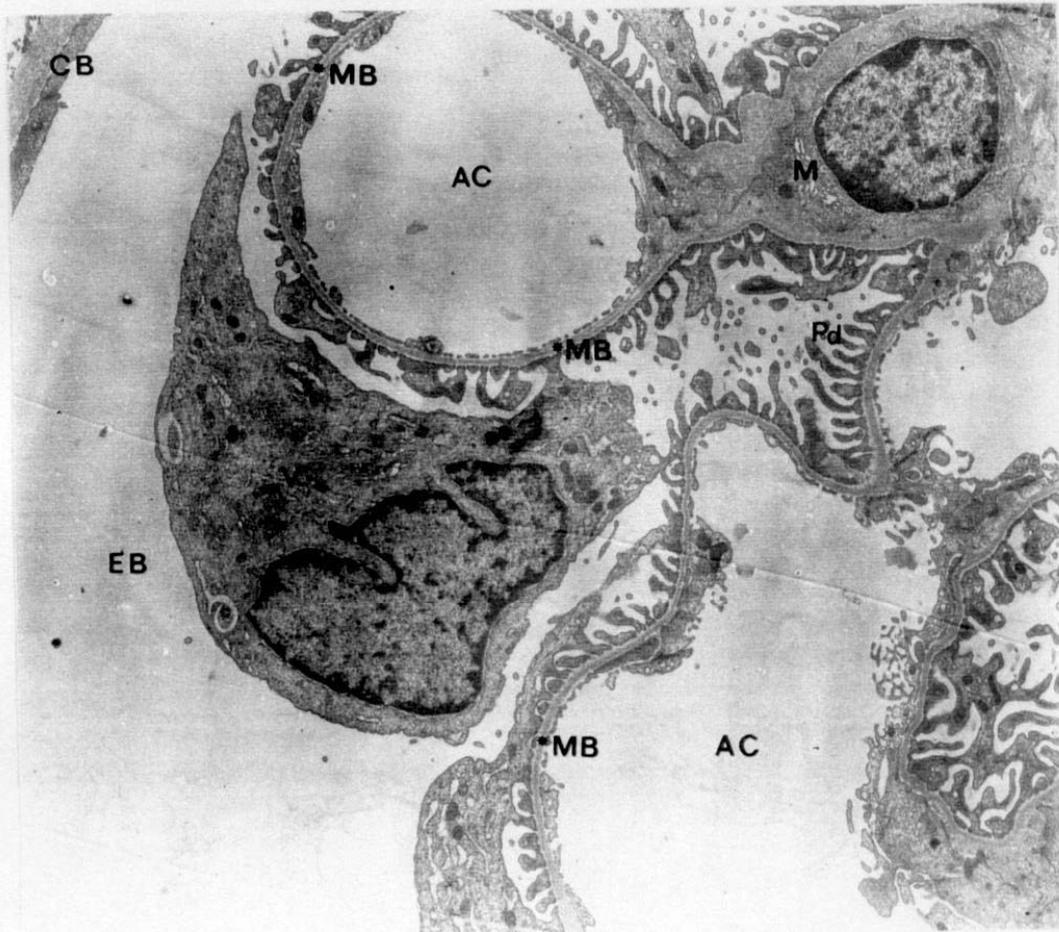
**Tabela 16.** Resultado da avaliação renal ultra-estrutural nos túbulos proximais.

---

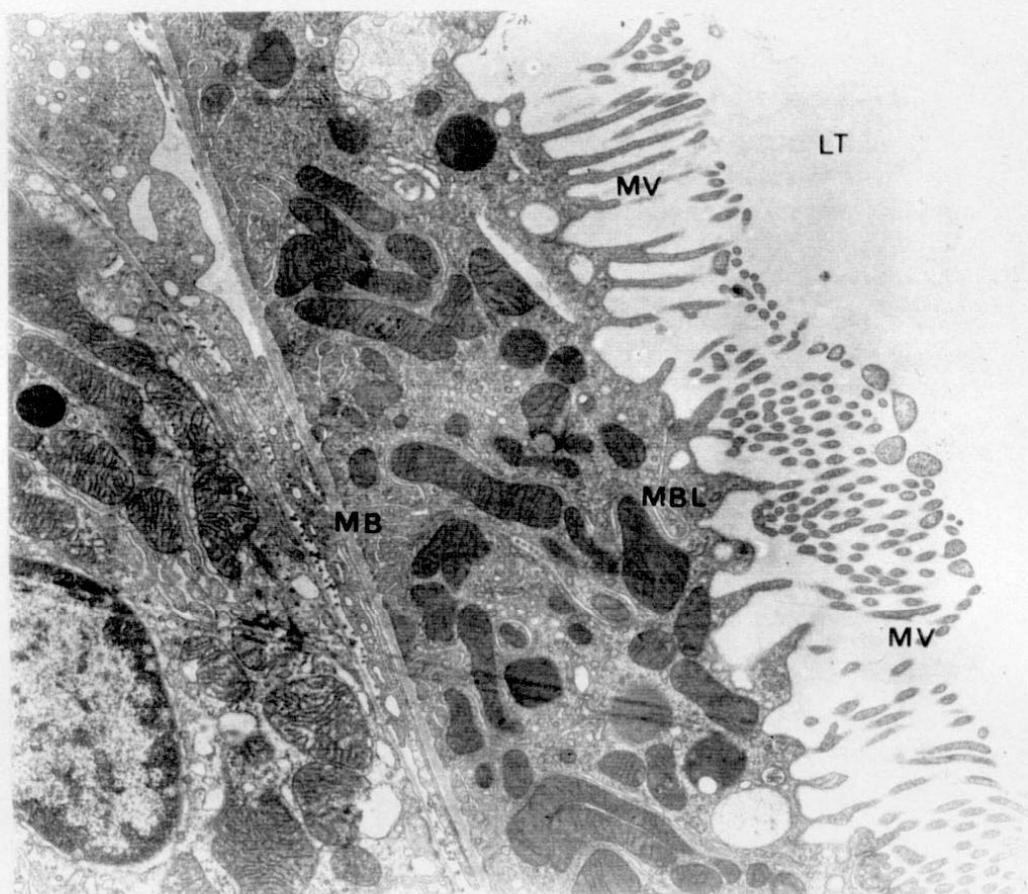
Células tubulares com aparência indiferenciada  
 Invaginações baso-laterais simplificadas  
 Organelas intracelulares indiferenciadas e reduzidas em número  
 Perda da polaridade celular  
 Redução na altura celular  
 Diminuição em número/altura das microvilosidades  
 Atrofia completa das microvilosidades  
 Duplicação/tortuosidade da membrana basal  
 Presença de autofagolisossomas  
 Debris celulares na membrana basal  
 Vacuolização das células tubulares

---

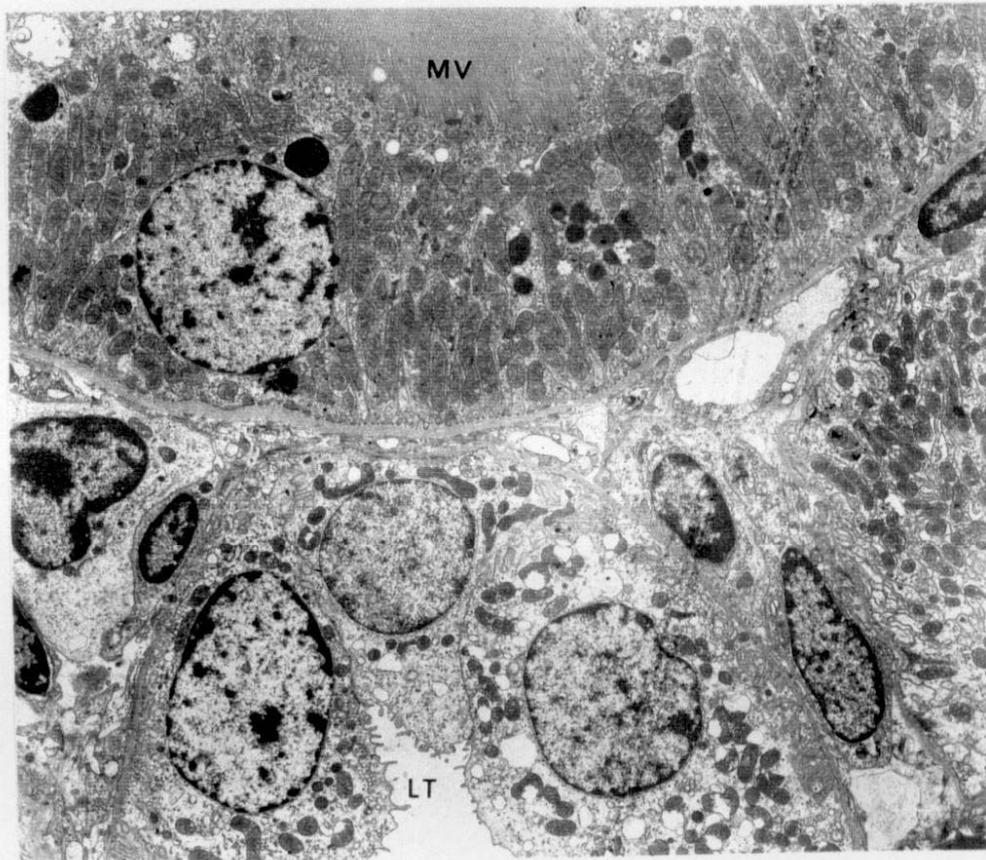
Os achados da microscopia eletrônica podem ser vistos nas **figuras 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 e 50**.



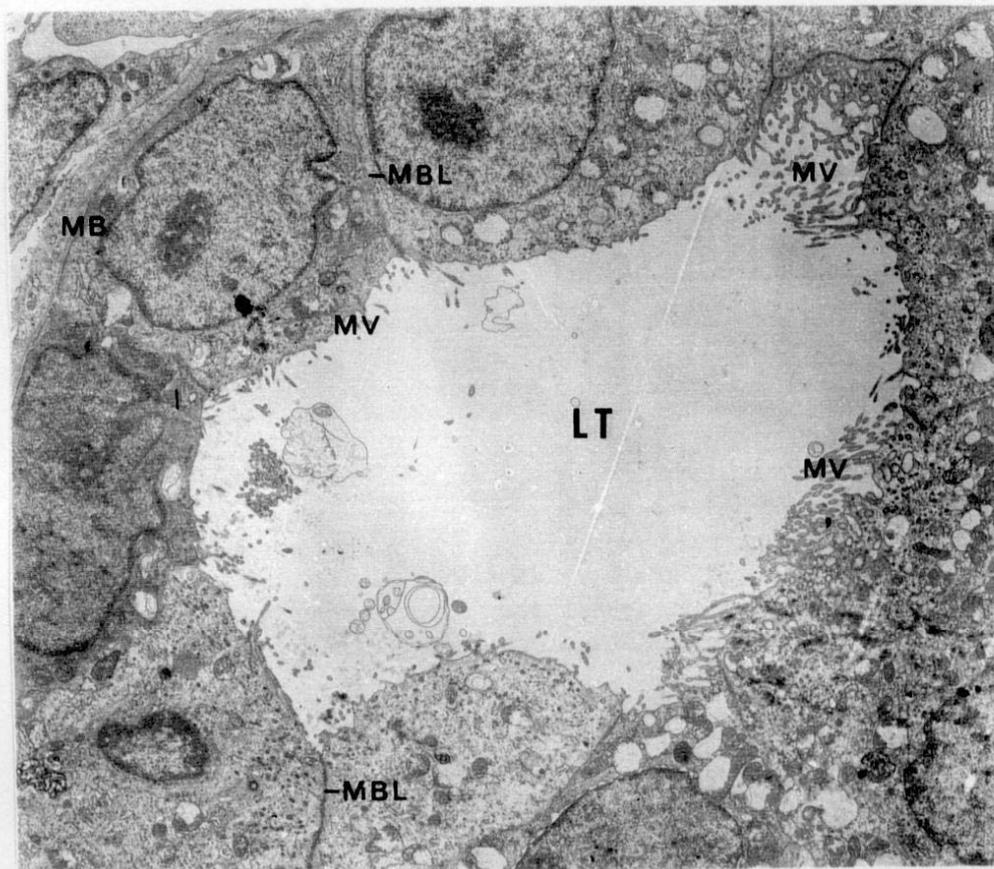
**Figura 42.** Fotomicrografia eletrônica (6.000 aumentos) de glomérulo do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 7 dias de evolução, demonstrando a arquitetura glomerular preservada. Ausência de lesões ultraestruturais. **AC:** alça capilar, **M:** célula mesangial, **V:** célula epitelial visceral, **CB:** cápsula de Bowman, **EB:** espaço de Bowman, **Pd:** pedicelos, **\*MB:** membrana basal capilar glomerular.



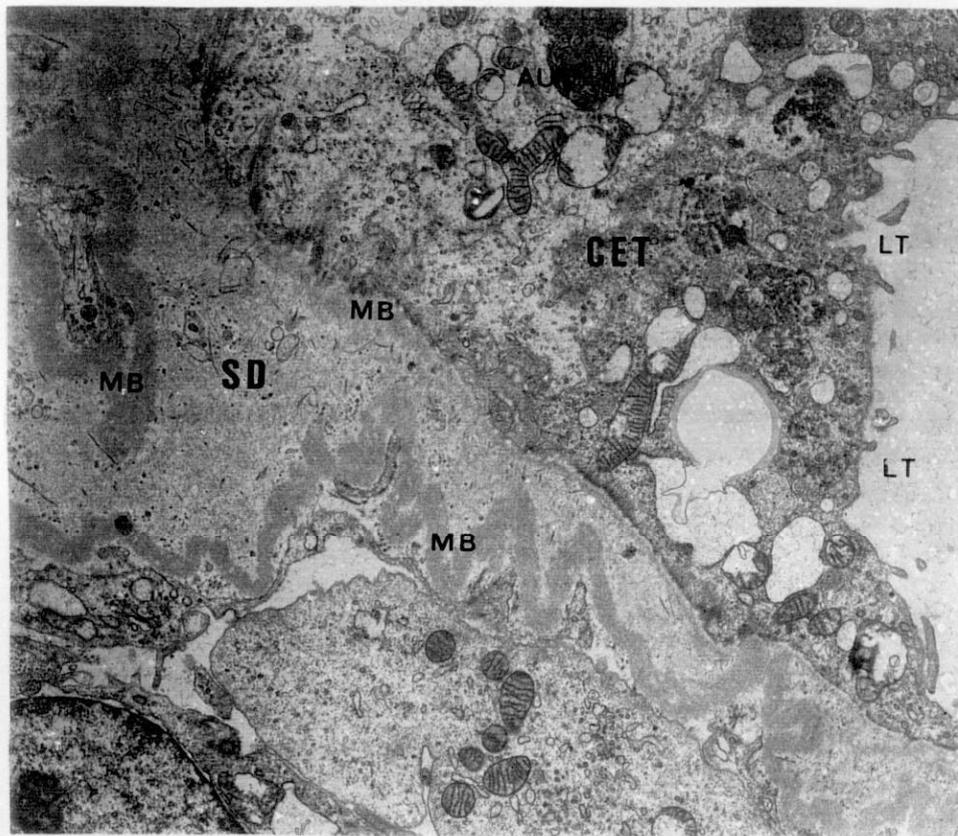
**Figura 43.** Fotomicrografia eletrônica (12.000 aumentos) de célula tubular proximal do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 7 dias de evolução, demonstrando perda de polaridade celular com distorção e redução na quantidade de organelas intracelulares, associadas à diminuição moderada em número e altura das microvilosidades (bordo-em-escova). Observa-se a membrana celular com invaginações basolaterais preservadas. **LT:** lúmen tubular, **MV:** microvilosidades, **MB:** membrana basal, **MBL:** membrana baso- lateral.



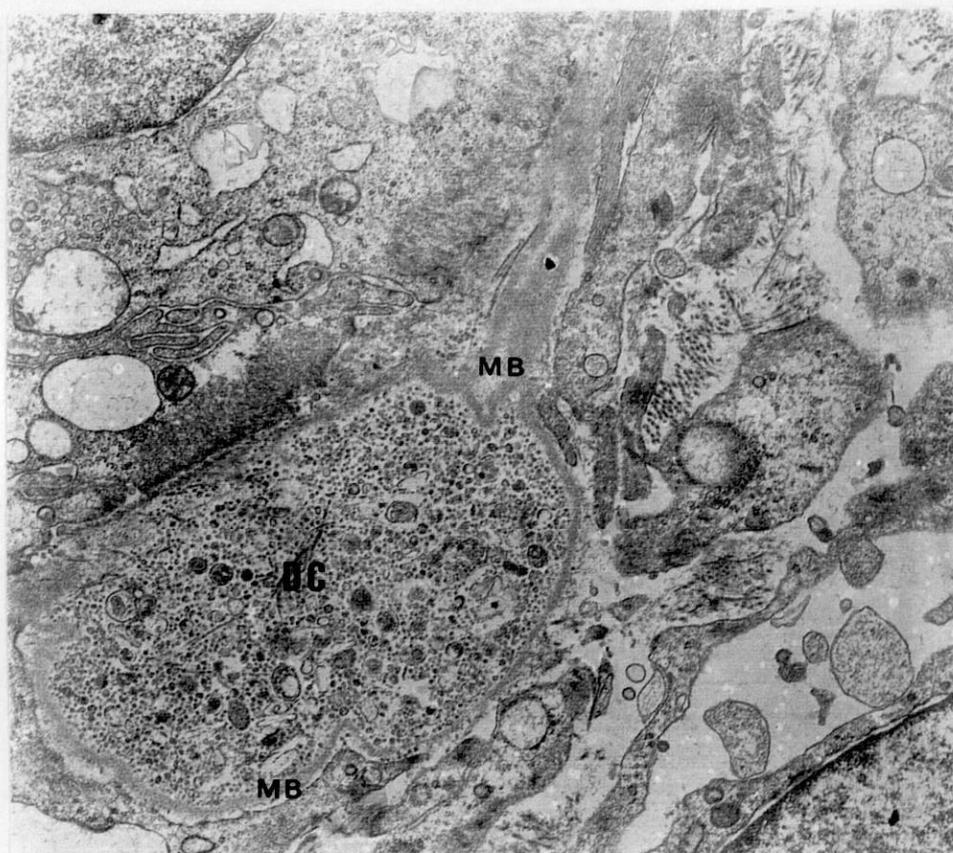
**Figura 44.** Fotomicrografia eletrônica (3.750 aumentos) de túbulos renais do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 21 dias de evolução, demonstrando os achados típicos da isquemia crônica no túbulo proximal (abaixo). Túbulo distal (acima) com aparência normal. **MV:** microvilosidades, **LT:** lúmen tubular.



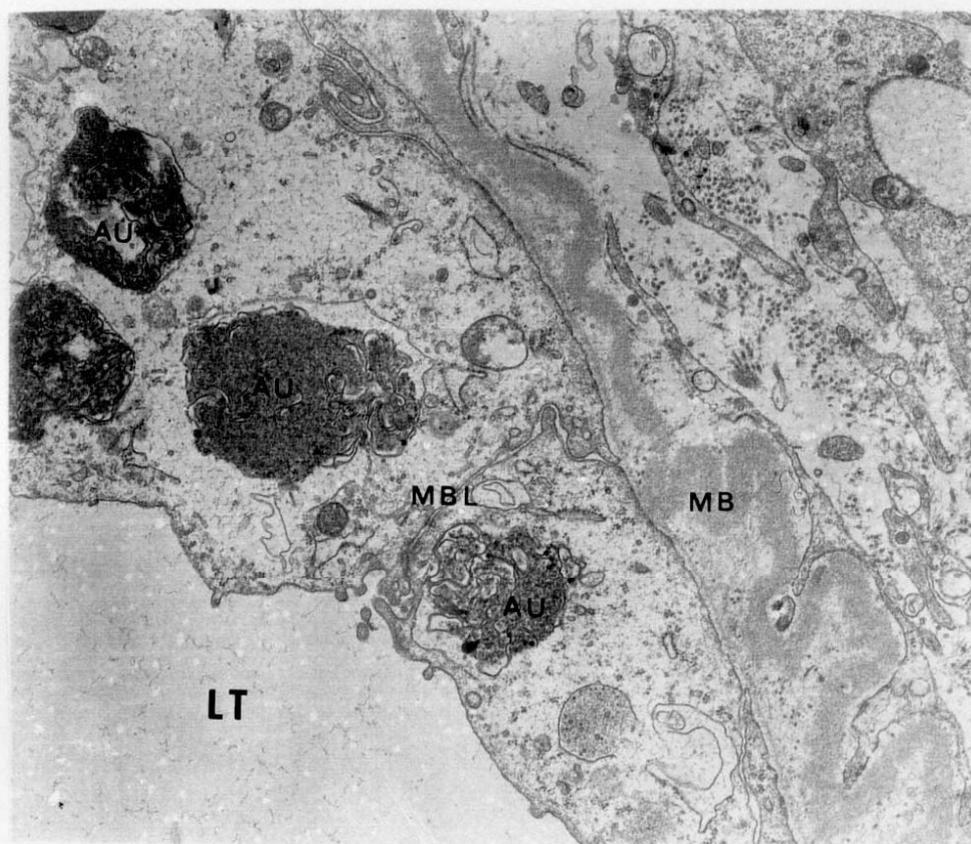
**Figura 45.** Fotomicrografia eletrônica (4.725 aumentos) de túbulo proximal do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução, demonstrando células epiteliais tubulares com aparência indiferenciada associada à perda de polaridade celular. As mitocôndrias e demais organelas intracelulares encontram-se em número reduzido. Observa-se também simplificação das membranas baso-laterais, juntamente com diminuição da altura celular. As microvilosidades do bordo-em-escova encontram-se marcadamente reduzidas. **LT:** lúmen tubular, **MV:** microvilosidades, **MB:** membrana basal, **MBL:** membrana baso-lateral.



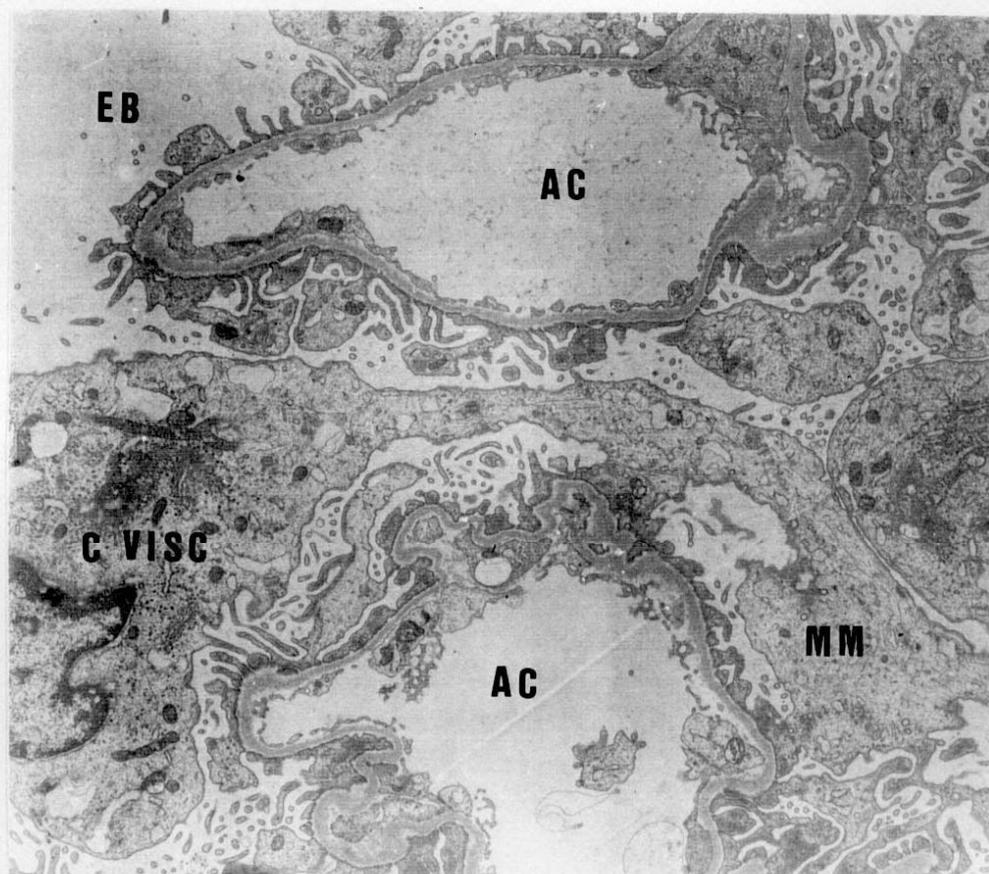
**Figura 46.** Fotomicrografia eletrônica (9.450 aumentos) de túbulo proximal do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução. A membrana basal encontra-se duplicada e acentuadamente tortuosa, com a presença de substância moderadamente elétron-densa entre as duas camadas. **CET:** célula epitelial tubular, **AU:** autofagolisossomas, **MB:** membrana basal, **LT:** lúmen tubular. **SD:** substância elétron-densa.



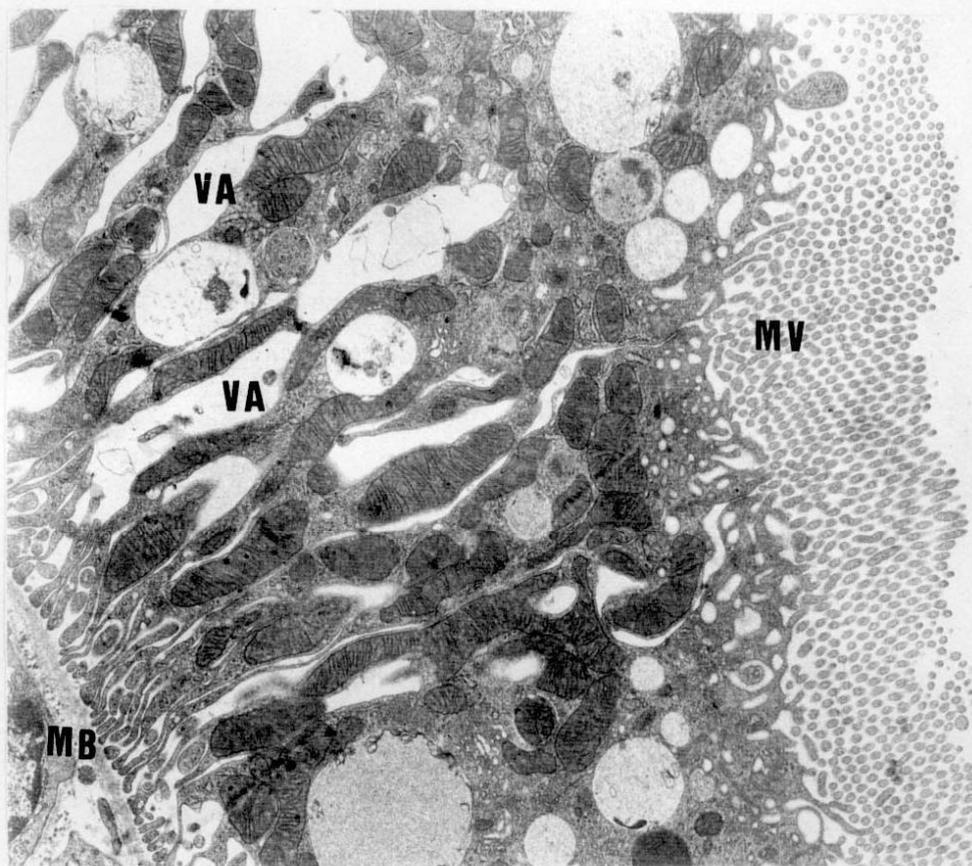
**Figura 47.** Fotomicrografia eletrônica (15.000 aumentos) de célula epitelial tubular proximal do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução, onde observa-se a presença de debris celulares no interior da membrana basal duplicada, indicando possíveis ciclos repetidos de necrose/reparação celular. **DC:** debris celulares, **MB:** membrana basal duplicada.



**Figura 48.** Fotomicrografia eletrônica (15.000 aumentos) de túbulo proximal do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 28 dias de evolução, demonstrando a presença de corpúsculos de autofagolisossomas de restos de células tubulares necróticas condensadas, refletindo o fenômeno da apoptose. Observa-se também a perda total da diferenciação celular com atrofia completa do bordo-em-escova, associada à presença de membrana basal alongada e tortuosa. Membranas baso-laterais simplificadas. **LT:** lumen tubular, **AU:** autofagolisossomas, **MB:** membrana basal, **MBL:** membrana baso-lateral.



**Figura 49.** Fotomicrografia eletrônica (7.500 aumentos) de glomérulo do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução. Ultraestruturalmente o glomérulo encontra-se íntegro, com a arquitetura glomerular totalmente preservada. AC: alça capilar, MM: matriz mesangial, EB: espaço de Bowman, C VISC: célula epitelial visceral.



**Figura 50.** Fotomicrografia eletrônica (9.450 aumentos) de epitélio tubular do rim esquerdo do subgrupo-isquemia - 49 dias de evolução, com a presença de vacuolização das células tubulares, refletindo um possível esfoliamento celular em curso. Bordo-em-escova preservado. VA: vacúolos, MV: microvilosidades, MB: membrana basal.

## **6. DISCUSSÃO**

---

A doença renal crônica de qualquer etiologia (hipertensiva, diabética, isquêmica, etc...) consiste em uma condição progressiva, composta de 4 fases clínicas sucessivas: (1) perda de reserva funcional renal; (2) insuficiência renal; (3) falência renal crônica e (4) uremia, com início da terapia de reposição para doença renal terminal <sup>(256)</sup>. Durante as 2 primeiras fases, o paciente é assintomático, sendo a doença renal clinicamente inaparente. A progressão para o terceiro estágio, falência renal crônica, cursando com a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, está associada a uma marcada redução na função renal, porém ainda com sintomas leves e inaparentes. Os pacientes podem, contudo, exibirem alterações nos níveis séricos de uréia, creatinina, cálcio e fósforo, com ou sem anemia normocrômica. O estágio final da doença renal crônica, a uremia, está caracterizado pela sintomatologia franca de doença renal. Nesta fase o tratamento envolve tão somente o início de diálise ou o transplante renal <sup>(257)</sup>. A taxa de filtração glomerular nesta situação costuma ser inferior a 25 ml/min <sup>(258)</sup>.

Embora com uma prevalência relativamente baixa comparada com outras condições crônicas - cerca de 200.000 pacientes nos EUA sofrem de DRT, a doença renal crônica representa, em termos de morbidade, mortalidade e custos econômicos, uma das condições crônicas mais severas, considerada a 12ª causa de morte nos EUA <sup>(259)</sup>. Em 1991, os gastos econômicos com os cuidados diretos de saúde destes pacientes totalizaram cifras de 6 bilhões de dólares americanos, sendo que os gastos relacionados com diálise corresponderam a 33 % deste valor ( US \$ 37 000/ano para cada paciente em diálise) <sup>(257)</sup>.

A importância da nefropatia isquêmica consiste no fato de que ela representa uma causa potencialmente curável de DRT. Entretanto, dentro do armamentário da terapêutica médica moderna, a revascularização renal com o objetivo primário de salvar ou preservar a função renal constitui-se em um conceito relativamente recente.

A evolução do conhecimento médico envolvendo a doença renovascular e suas conseqüências - hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica, iniciou a partir das tentativas de demonstração da associação entre doença renal e pressão arterial elevada. Nas primeiras décadas deste século, o fator limitante nesta questão residiu na falta de evidências de que a hipertensão poderia ser produzida de modo consistente e duradouro pela indução experimental de doença renal. Goldblatt <sup>(1)</sup>, em 1934, estabeleceu seus trabalhos pioneiros baseado na hipótese incorreta de que as lesões arteriolares observadas na hipertensão essencial eram a causa primária da elevação de pressão arterial, e não a sua conseqüência. Entretanto, a produção de isquemia renal, através da colocação de cliques nas artérias renais em cães, proporcionou uma maneira completamente reprodutível de induzir hipertensão. Os estudos experimentais, desta forma, proporcionaram as bases para o entendimento e o desenvolvimento de um importante conceito clínico.

O conhecimento médico em relação à nefropatia isquêmica envolveu acontecimentos muito mais recentes. Esses iniciaram em 1988, com Jacobson <sup>(3)</sup>, e passaram primeiro pela definição de nefropatia isquêmica. Descrevendo uma circunstância clínica e não uma entidade patológica específica <sup>(150)</sup>, a nefropatia isquêmica somente passou a ser entendida a partir da reunião de certo grupo de situações clínicas, aparentemente pouco explicáveis, que tinham em comum a presença de isquemia renal global. A questão principal, desde então, se tornou a identificação daqueles pacientes com lesões anatômicas de artérias renais passíveis de revascularização.

O desenvolvimento de experimentos animais reveste-se de importância potencial, pois nestes modelos, controlando-se um certo número de variáveis, pode-se determinar indícios em relação aos efeitos diretos da isquemia sobre o tecido renal.

Embora a produção de estenose experimental em artérias renais tem sido realizada em várias espécies animais, estudos morfológicos das lesões estruturais resultantes não têm sido relatados. Este fato certamente contribui para a falta de entendimento do mecanismo pelo qual a isquemia produz lesão do parênquima renal.

## 6.1 DISCUSSÃO DA METODOLOGIA

O presente modelo foi realizado utilizando-se o rato (*Rattus norvegicus*, variedade Wistar) como animal em estudo. Outros modelos animais também têm sido utilizados para examinar a progressão das doenças renais, incluindo o porco-da-Índia, o camundongo, o coelho, o cão, o carneiro e o macaco <sup>(255)</sup>. Contudo, existem grandes diferenças em susceptibilidade entre as espécies animais. Como exemplo, em relação à hipertensão experimental sabe-se que o carneiro e o rato são particularmente susceptíveis ao modelo 2-rins 1-clipe, desenvolvendo níveis elevados de renina. O cão e o coelho apresentam maior resistência ao desenvolvimento de hipertensão neste tipo de modelo, com elevações menores nos níveis de renina <sup>(260)</sup>.

O fator decisivo que influenciou a escolha do rato foi baseado nas afirmações de Heptinstall <sup>(261)</sup>. Segundo este autor, os rins isquêmicos dos ratos notadamente simulam as lesões observadas em humanos, até mesmo nos menores detalhes. Assim, os rins do rato quando expostos à isquemia crônica também desenvolvem atrofia tubular difusa com simplificação celular, pouca fibrose intersticial, e boa preservação dos glomérulos. O único achado histopatológico freqüente no rato e raro em humanos seria a inflamação (infiltrado) intersticial.

Na escolha do rato também foi considerada a disponibilidade dos biotérios, a simplicidade no manuseio com baixo custo financeiro, a facilidade na realização da anestesia

intraperitoneal e a resistência elevada às infecções <sup>(253, 254)</sup>, quesitos importantes em se tratando de procedimento cirúrgico em um número grande de animais (n = 168). Na literatura, a escolha maior também recai sobre o rato <sup>(220, 221, 225, 261, 262, 263, 264)</sup>.

A opção pela utilização do modelo Goldblatt 2 rins-1 estenose baseou-se no fato de que este modelo animal possui maior analogia com a HRV humana <sup>(265)</sup>, apresentando elevações precoces e substanciais dos níveis tensionais. Além disso, este modelo permite o estudo e a comparação entre os efeitos da isquemia no rim estenótico e da hipertensão no rim contralateral (não-estenótico).

A estenose de artéria renal foi produzida através da colocação de uma única ligadura apertada de fio cirúrgico inabsorvível ao redor de estilete metálico 30 G (= 0.26 mm), conforme preconizado por Truong e col <sup>(220)</sup>. Este modelo de estenose foi empregado também por autores diversos, com pequenas variantes, como Koletsky e Rivera-Velez <sup>(243)</sup>, Grone e col. <sup>(267)</sup> e Gobe e col <sup>(221)</sup>. Em alguns experimentos, foram utilizados estiletos metálicos maiores (cilindro de diâmetro 26 G), e em outros a variante consistiu na produção de duas ligaduras distantes 0.9 cm uma da outra. Em todas as situações os resultados foram satisfatórios, com estenoses próximas de 90 % na artéria renal <sup>(220)</sup>.

Entretanto, muitos trabalhos empregaram cliques metálicos de prata 1000, pré-moldados, com diâmetro interno entre 0.20 a 0.25 mm <sup>(76, 209, 261, 264, 268)</sup>. A maleabilidade deste metal, juntamente com a ausência de reação inflamatória pela presença do corpo estranho, justificaram sua escolha por estes autores. Em nosso meio, a única referência à utilização do clipe de prata consistiu no trabalho de Shiba e col. <sup>(269)</sup>, que relataram certa dificuldade técnica para a produção de hipertensão renovascular, através de clipagem da aorta abdominal. Outros relatos nacionais não foram apurados.

A ausência de técnica asséptica na realização de cirurgias em ratos poderia de alguma forma influenciar nos resultados. Entretanto, este fator foi testado por Truong e col. <sup>(220)</sup> em estudo-piloto, no qual foi concluído por não haver diferença entre a cirurgia estéril e a não-estéril, quanto à histologia do tecido renal.

O término do presente experimento ocorreu no 49 ° dia (7º tempo), pelo fato de que, neste momento, o rim esquerdo estenótico apresentou-se completamente contraído, com aspecto fibrótico, impossibilitando análises adicionais (**figura 21**). Outros autores (Truong <sup>(220)</sup>, Cobe <sup>(221)</sup>) definiram o limite de tempo em 60 dias, ao não observarem progressão adicional das lesões renais após este período.

## 6.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 6.2.1 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA E MÉDIA

Os trabalhos iniciais de Goldblatt estimularam as pesquisas para o esclarecimento da relação entre o sistema renina-angiotensina e a HRV. O primeiro avanço foi a conclusão de que dois modelos distintos de hipertensão experimental poderiam ser produzidos: (1) um modelo em que a artéria renal era estenosada e o rim oposto permanecia intacto - modelo 2 rins - 1 estenose, e (2) outro modelo no qual a artéria renal era estenosada, porém o rim oposto era removido - modelo 1 rim - 1 estenose. Nestes dois modelos os animais tornavam-se igualmente hipertensos, todavia com fisiopatologia diferente. No modelo 1 rim - 1 estenose, o volume plasmático estava expandido, com secreção normal ou suprimida de renina <sup>(270)</sup>. No modelo 2 rins - 1 estenose a atividade de renina plasmática e a secreção de aldosterona estavam aumentados, às custas do rim isquêmico <sup>(74, 271)</sup>.

Modernamente, a contribuição do estudo da hipertensão experimental para o entendimento da HRV humana pode ser evidenciada pela magnitude dos artigos publicados

em relação a este tema. Nos anos de 1987 e 1988, por exemplo, os dois maiores jornais internacionais enfocando a hipertensão, o “*Hypertension*” e o “*Journal of Hypertension*”, publicaram 231 artigos clínicos e 274 trabalhos experimentais em hipertensão<sup>(272)</sup>.

Estudos da literatura<sup>(68, 76, 182, 273, 274)</sup> uniformemente assinalam que, no rato, aumentos sustentados e precoces nos níveis tensionais são verificados facilmente através da constrição da artéria renal, com ou sem a presença do rim contralateral. As elevações das pressões arteriais sistólica, diastólica e média observadas precocemente no presente experimento estão em concordância com estes relatos.

Nos estudos de Swales e col.<sup>(273)</sup>, Heptinstall e col.<sup>(261)</sup> e Samani e col.<sup>(76)</sup> as pressões atingiram valores de pico entre a 3ª e a 5ª semanas. No presente experimento este pico foi observado na 6ª semana ( PAS 164.2 mm Hg na literatura contra 149.7 mm Hg no experimento; controle 112.6 mm Hg).

### **6.2.2 INSPEÇÃO DA SUPERFÍCIE RENAL**

A presença de áreas cicatriciais ou de infarto na superfície renal foi observada progressivamente a partir da 5ª semana do experimento. Geyskes e col.<sup>(274)</sup> relataram, em estudo clínico, a presença *constante* destas lesões em todos os casos de uma amostra de pacientes (n=17) portadores de DRV avançada, de longa data, tratados com nefrectomia. No tempo final do experimento (49 dias) a maioria dos rins apresentava-se com a aparência típica de “rim isquêmico contraído”, de modo semelhante ao observado por estes autores em humanos.

### **6.2.3 PESO DOS RINS DIREITO E ESQUERDO**

O peso dos rins isquêmicos apresentou redução precoce e progressiva, a partir da 1ª semana, atingindo valores próximos a 44 %, em relação aos rins controles, ao término do experimento. Este achado também reflete a perda de parênquima renal funcionante (atrofia) induzida pela isquemia crônica, conforme observado por outros autores <sup>(268, 275)</sup>. A este propósito, Jackson e col. <sup>(268)</sup> observaram reduções de até 57 % no peso dos rins isquêmicos aos 12 meses de isquemia renal.

#### **6.2.4 RELAÇÃO ENTRE O PESO DOS RINS E O PESO DO RATO**

Esta relação também confirmou a presença de atrofia renal progressiva no rim isquêmico, atingindo os menores índices ao término do experimento (0.16 no rim isquêmico contra 0.38 no rim controle). O rim direito do grupo-isquemia apresentou os maiores índices (0.43), justamente refletindo a ocorrência de hipertrofia compensadora. Este achado foi observado também por outros autores <sup>(74, 220, 276, 277)</sup>.

#### **6.2.5 VOLUME RENAL**

O volume renal ( $\text{mm}^3$ ) também refletiu a presença de atrofia progressiva do rim isquêmico e a hipertrofia compensadora do rim contralateral <sup>(74, 220, 276, 277)</sup>.

#### **6.2.6 ESPESSURA CORTICAL**

A espessura cortical (mm) apresentou reduções progressivas no rim isquêmico ao longo do experimento, confirmando as mesmas conclusões em relação ao peso e ao volume renais.

#### **6.2.7 ATIVIDADE DE RENINA PLASMÁTICA**

As determinações da atividade de renina plasmática no experimento não apresentaram paralelismo com os níveis tensionais, tendo sido observados inclusive resultados inesperados, nos quais a curva de renina para os animais do grupo-controle foi mais elevada do que os animais do grupo-isquemia. Ambas as determinações, entretanto, foram elevadas em relação aos valores normais para o rato (valor de referência: 0.75 ng/ml/h) <sup>(181)</sup>.

Estes achados não correspondem à literatura <sup>(76)</sup>. Koletsky e col. <sup>(266)</sup> observaram, em ratos, que no modelo 2 rins - 1 estenose a secreção de renina aumentou imediatamente após a colocação da estenose, atingindo um pico nos primeiros dias, e então declinando para valores normais após a 2ª semana. Neste mesmo estudo, a remoção do rim isquêmico após a 4ª semana não reduziu os níveis tensionais, sugerindo que outros mecanismos, que não a secreção aumentada de renina, estariam envolvidos na produção de hipertensão nesta fase mais tardia.

A coleta de plasma para a determinação da atividade de renina periférica freqüentemente é realizada de maneira incorreta, invalidando ou limitando a interpretação dos dados. Por exemplo, sabe-se que a secreção de renina está inversamente relacionada à ingesta de sódio, devendo desta forma ser obrigatoriamente correlacionada com o balanço de sódio. Deste modo, em estudos clínicos, pacientes com as maiores ingestões de sódio apresentam as menores atividades de renina plasmática, e vice-versa <sup>(278)</sup>. No presente experimento, uma possibilidade para os valores encontrados estaria na pequena quantidade de sódio presente na ração fornecida aos animais. (A quantidade de sódio presente na ração não foi apurada).

Outra justificativa possível poderia estar no fato de que, à medida que a pressão arterial aumenta, seguindo-se ao clampeamento, ocorre um aumento paralelo na atividade de renina periférica. Todavia, sabe-se que existe uma correlação maior entre a atividade de renina da veia renal do rim isquêmico e a pressão arterial, do que entre a atividade periférica e a pressão arterial <sup>(73)</sup>.

Nahman e col. <sup>(207)</sup>, estudando pacientes com HRV, concluíram que níveis elevados de atividade de renina plasmática não são nem sensíveis e nem específicos para a presença de estenoses significativas de artérias renais. Neste sentido, concluem os autores, estenoses significativas não podem ser excluídas com base apenas na reduzida atividade de renina. Somente 50 a 80% dos pacientes com HRV comprovada tem atividade de renina periférica elevada <sup>(279, 280, 281, 282)</sup>. Além disso, cerca de 16 % dos pacientes com hipertensão essencial apresentam atividade de renina elevada <sup>(283, 284)</sup>, desta forma reduzindo seu valor preditivo.

## **6.2.8 CONCENTRAÇÃO DE CREATININA PLASMÁTICA**

A concentração de creatinina plasmática, em todos os animais do experimento, esteve dentro dos valores de referência <sup>(253)</sup>. Estudos em pacientes com DRV unilateral sugerem que a função renal pode estar intensamente comprometida no rim estenótico, enquanto aumentos compensatórios na função renal ocorrem no lado normal <sup>(285, 286)</sup>. Isto resultaria na manutenção da taxa de filtração glomerular total e em níveis estáveis de creatinina plasmáticos, mascarando o comprometimento renal distal à estenose.

## **6.2.9 ANÁLISE HISTOLÓGICA**

### **6.2.9.1 MICROSCOPIA ÓPTICA**

#### **6.2.9.1.1 Alterações Glomerulares**

A presença de glomérulos renais surpreendentemente preservados, no decorrer e ao término do experimento, confirmou os relatos da literatura <sup>(187, 220, 221, 222, 230)</sup>. Truong e col. <sup>(220)</sup> e Gobe e col. <sup>(221)</sup>, utilizando o modelo Goldblatt 2 rins - 1 estenose, examinaram o rim isquêmico após vários intervalos de tempo. Estes autores observaram também a integridade dos glomérulos, com o achado freqüente de colapso glomerular isquêmico (colapso das

paredes glomerulares, com enrugamento e encolhimento das alças capilares e celularidade reduzida).

#### **6.2.9.1.2 Alterações Tubulares Proximais**

A maioria dos estudos indica que os túbulos são a porção mais afetada na isquemia renal crônica, sendo a atrofia tubular o achado mais evidente. O estudo de Cantin e col. <sup>(222)</sup> fornece um quadro completo dos efeitos da isquemia crônica, no qual a atrofia tubular desenvolveu-se de forma rápida e progressiva no córtex externo. O córtex justa-medular ou córtex interno apresentou os mesmos achados, porém com a presença associada de necrose focal de células tubulares.

No experimento, o rim estenótico apresentou várias lesões, como atrofia difusa, perda do bordo-em-escova e necrose de células tubulares, conforme a literatura. Porém, um relato freqüente na literatura e que não foi observado, foi a presença de tubulite (células mononucleares entre as células tubulares) <sup>(287, )</sup>. A tubulite foi descrita pela primeira vez por Ooi e col. <sup>(288)</sup>. Outras investigações indicaram que a tubulite não é exclusiva da DRV, ocorrendo também em outras nefropatias, como nefropatia diabética, glomerulonefrite lúpica e por IGA, etc <sup>(289, 290, 291, 292, 293)</sup>.

A atrofia tubular difusa no experimento foi observada precocemente, a partir da 1ª análise, aos 7 dias de evolução da isquemia. Não houve a ocorrência de nenhum pico para estas lesões, de maneira diferente dos resultados de Truong e col. <sup>(220)</sup>, que concluíram pela ocorrência de um pico no 28º dia (4ª semana).

#### **6.2.9.1.3 Alterações Intersticiais**

As alterações intersticiais também predominaram no estudo, sendo o achado mais freqüente a presença de infiltrado inflamatório leve a moderado, exclusivamente mononuclear, de distribuição difusa. Segundo Truong e col. <sup>(220)</sup>, que relataram os mesmos achados, este infiltrado inflamatório teria significado incerto, podendo fazer parte de um simples mecanismo de limpeza e cicatrização de tecidos lesados, ou constituir-se em parte de uma lesão renal progressiva. A presença de tubulite, neste sentido, representaria a ocorrência de reação autoimune como mecanismo de lesão renal.

#### **6.2.9.1.4 Alterações Arteriolares**

No experimento, as lesões arteriolares estiveram sistematicamente ausentes no rim isquêmico. Contudo, alguns trabalhos citam a presença de espessamento intimal focal leve (arteriolosclerose) <sup>(220, 221)</sup>.

#### **6.2.9.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA**

As alterações mais proeminentes foram observadas nos túbulos proximais, com células tubulares assumindo uma aparência indiferenciada, caracterizada pela membrana celular sem invaginações laterais e sem bordo-em-escova com organelas esparsas associadas à perda de polaridade celular. Novamente a literatura <sup>(287)</sup> faz referência à presença de tubulite, como um achado comum, porém não observada neste experimento. A presença de depósitos elétrondensos foram observados no experimento, e estão relacionados a possíveis mecanismos imunes para as lesões. Este fato é confirmado em outros trabalhos pela presença de complexos imunes em estudos de imunofluorescência <sup>(220)</sup>.

A presença de autofagolisossomas - fisiológicos, observados no estudo, estão relacionados à presença de necrose de celular, constituindo-se no principal mecanismo para degradação de proteínas e organelas celulares<sup>(294, 295)</sup>.

## 7. CONCLUSÕES

---

### 7. CONCLUSÕES

Com base nas observações do presente experimento, julga-se poder tirar as seguintes conclusões:

- o O modelo desenvolvido mostrou-se reprodutível e satisfatório para a análise das alterações funcionais, morfológicas e ultra-estruturais nos rins isquêmicos de ratos;
- o As pressões arteriais sistólica, diastólica e média apresentaram níveis elevados precocemente nos animais do grupo-isquemia;
- o Os rins isquêmicos apresentaram lesões focais (cicatrices) progressivas, a partir do 35º dia do experimento;

- o No 49º dia do experimento os rins isquêmicos apresentaram grau máximo de fibrose, impossibilitando estudos adicionais;
- o O peso, o volume e a espessura cortical do rim direito no grupo-isquemia apresentaram aumento progressivo ao longo do experimento, devido à ocorrência de hipertrofia compensadora;
- o O peso, o volume e a espessura cortical do rim esquerdo (isquêmico) apresentaram redução progressiva ao longo do experimento, devido à ocorrência de atrofia;
- o A atividade de renina plasmática não mostrou-se elevada nos animais do grupo-isquemia em relação aos animais do grupo-controle, porém mostrou-se elevada em relação aos valores normais para o rato;
- o A atividade de renina plasmática mostrou-se mais elevada nos animais do grupo-controle;
- o A concentração de creatinina plasmática apresentou valores normais em todos os animais do experimento e em ambos os grupos estudados;
- o Os glomérulos do rim esquerdo no grupo-isquemia não apresentaram lesões ao longo de todo o experimento;
- o Os glomérulos do rim direito no grupo-isquemia apresentaram hipertrofia compensadora;
- o A nível glomerular, o achado mais freqüente no rim isquêmico foi a presença de colapso;
- o As alterações histológicas predominantes no rim isquêmico consistiram de atrofia tubular e infiltrado intersticial;
- o A presença de glomerulosclerose não foi observada no experimento;
- o O infiltrado intersticial no rim isquêmico foi observado em praticamente todos os animais, embora em graus diferentes, com aumento progressivo em intensidade ao longo do experimento;
- o A arteriolosclerose foi observada em apenas 1 rim direito em todo o experimento;
- o Nenhum rim direito ou esquerdo do grupo-controle apresentou qualquer tipo de lesão ao longo de todo o experimento;
- o A análise ultra-estrutural do tecido renal confirmou a integridade glomerular e os achados típicos da isquemia crônica a nível tubular proximal.



## 8. BIBLIOGRAFIA

---

### 8 - BIBLIOGRAFIA

1. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* ; 59: 347 - 379, 1934.
2. Kaplan NM. Renal vascular hypertension. In Kaplan NM (ed): *Clinical Hypertension*. 6<sup>a</sup> ed. Baltimore, Williams e Wilkins; 319 - 341, 1994.

3. Jacobson HR. Nephology Forum: Ischemic renal disease:An overlooked clinical entity? *Kidney Int* ; 34: 729 - 743, 1988.
4. Novick AC. Atherosclerotic ischemic nephropathy. Epidemiology and clinical considerations. *Urol Clin North Am* ; 21(2): 195 - 200, 1994.
5. Meyrier A, Buchet P, Simon P, Fernet M, Rainfray M, Callard P. Atheromatous renal disease. *Am J Med* ; 85: 139 - 146, 1988.
6. Abuelo JG. Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med* 123: 601- 614, 1995.
7. O'Neil EA, Hansen KJ, Canzanella VJ, Pennell TC, Dean RH. Prevalence of ischemic nephropathy in patients with renal insufficiency. *Am Surg* ; 58(8): 485 - 490, 1992.
8. Scoble JE, Maher ER, Hamilton G, Dick R, Sweny P, Moorhead JF. Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment-a case for treatment. *Clin Nephrol* 31(3): 119 - 122, 1989.
9. Incidence and causes of treated end-stage renal disease. In *US Renal Data System: 1994 Annual Data Report*; Bethesda. The National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1994.
10. Prevalence and cost of end-stage renal disease therapy. In *US Renal Data System: 1994 Annual Data Report*; Bethesda. The National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1994.
11. Samiy AH. Renal disease in the elderly. *Med Clin North Am* ; 67(2): 463 - 480, 1983.
12. Hansen KJ. Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 615 - 621, 1994.
13. Wengrovitz M, Healy DA. Renal revascularization in patients on dialysis. *J Cardiovasc Surg* ; 36: 241 - 246, 1995.
14. Dean RH, Englund R, Dupont WD, Meacham PW, Plummer WD Jr, Pierce R, Ezell C. Retrieval of renal function by revascularization. Study of preoperative outcome predictors. *Ann Surg* ; 202: 367 - 375, 1985.
15. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, Cantwell-Gab K, Polissar NL, Strandness DE Jr. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* ; 9(11): 1055 - 1061, 1996.
16. Eggers PW. Mortality rates among dialysis patients in Medicare's End-Stage Renal Disease Program. *Am J Kidney Dis* ; 15(5): 414 - 421, 1990.

17. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D, Singh I, Simms A, Barrett J. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* ; 23(6): 836 - 845, 1994.
18. Mailloux LU, Bellucci AG, Mossey RT, Napolitano B, Moore T, Wilkes BM, Bluestone PA. Predictors of survival in patients undergoing dialysis. *Am J Med* ; 84: 855 - 862, 1988.
19. Abrams HL, Cornell SH. Patterns of collateral flow in renal ischemia. *Radiology* ; 84(6): 1001 - 1012, 1965.
20. Brodin I, Stener I. Collaterals in obstruction of the renal artery. *Acta Radiol Diagn* ; 4: 449 - 462, 1966.
21. O'Donohoe MK, Donohoe J, Corrigan TP. Acute renal failure of renovascular origin: Cure by aortorenal reconstruction after 24 days of anuria. *Nephron* ; 56: 92 - 93, 1990.
22. Williams B, Feehally J, Attard AR. Recovery of renal function after delayed revascularization of acute occlusion of the renal artery. *Br Med J* ; 296: 591 - 592, 1988.
23. Weiss RS, Jodorkovsky R, Weiner S. Chronic renal failure due to Takayasu's arteritis: recovery of renal function after nine months of dialysis. *Clin Nephrol* ; 17: 104 - 107, 1982.
24. Morris GC Jr, Heider CF, Moyer JH. The protective effect of subfiltration arterial pressure on the kidney. *Surg Forum* ; 6: 623 - 627, 1955.
25. Bell GM, Reid J, Buist TAS. Percutaneous transluminal angioplasty improves blood pressure and renal function in renovascular hypertension. *Q J Med* ; 241: 393 - 403, 1987.
26. Kaylor WM, Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG. Reversal of end stage renal failure with surgical revascularization in patients with atherosclerotic renal artery occlusion. *J Urol* ; 141: 486 - 488, 1989.
27. Dean RH. Renal artery surgery and PTA in azotemic patients: Who does and who does not need intervention? In Veith FJ (ed): *Current Critical Problems in Vascular Surgery*. Vol 6. St. Louis, Quality Medical Publishing; 221 - 224, 1994.
28. Madias NE, Kwon OJ, Millan VG. Percutaneous transluminal renal angioplasty. A potential effective treatment for preservation of renal function. *Arch Intern Med* ; 142: 693 - 697, 1982.

29. Mestres CA, Campistol JM, Ninot S. Improvement of renal function in azotaemic hypertensive patients after surgical revascularization. *Br J Surg* ;75: 578 - 580, 1988.
30. Weaver FA, Modrall JG. The role of renal revascularization in ischemic nephropathy. *Surg Annu* ; 26: 135 - 150, 1994.
31. van Damme H, Jeusette F, Pans A, Defraigne JO, Creemers E, Albert A, Limet R. The impact of renal revascularisation on renal dysfunction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* ;10: 330 - 337, 1995.
32. Morris GC Jr, DeBakey ME, Cooley DA. Surgical treatment of renal failure of renovascular origin. *JAMA* ;182(6): 609 - 612, 1962.
33. Bredenberg CE, Samson LN, Ray FS. Changing patterns in surgery for chronic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 15: 1018 - 1024, 1992.
34. Hallett JW Jr, Textor SC, Kos PB, Nicpon G, Bower TC, Cherry KJ Jr, Gloviczki P, Pairolero PC. Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency: Trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. *J Vasc Surg* ; 21: 750 - 760, 1995.
35. Stanley JC. The evolution of surgery for renovascular occlusive disease. *Cardiovasc Surg (England)* ; 2(2): 195 - 202, 1994.
36. Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, Breslin DJ, Woods BO'B, Tsapatsaris NP, Swinton NW Jr. Renal revascularization to preserve and restore renal function. *J Urol* ;147: 1485 - 1487, 1992.
37. Dean RH, Tribble RW, Hansen KJ, O'Neil E, Craven TE, Redding II JF. Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg* ; 213(5): 446 - 456, 1991.
38. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Effects of dietary restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* ; 27(5): 652 - 663, 1996.
39. Mezzogiorno V, Mezzogiorno A, Passiatore C. A contribution to the history of renal structure knowledge (from Galen to Malpighi). *Ann Anat* ;175(5): 395 - 401, 1993.
40. Malpighi M. De viscerum structura exercitatio anatomica Bononiae. Iacobi Montij, 1666. In Hayman JM. Malpighi's "Concerning the structure of the kidney". *Ann Med Hist* ; 7: 242 - 263, 1925.

41. Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Philos Trans R Soc London* ; 132: 57 - 80, 1842.
42. Ludwig CFW. *Beitrage zur lehre vom mechanismus der harnsecretion*. Marburg: NG Elwert, 1843.
43. Tigerstedt R, Bergman PC. Niere und kreislauf. *Scand Arch Physiol* ; 6: 223 - 271, 1898.
44. Katzenstein M. Experimenteller beitiag zur Erkenntnis der bei nephritis auftretenden hypertrofie des linken herzens. *Virchow's Arch* ; 182: 327, 1905.
45. Carrel A. Note on the production of kidney insufficiency by reduction of the arterial circulation of the kidney. *Proc Soc Exp Biol Med* ; 6: 107, 1909.
46. Page IH, Oparil S, Bohr DF, Tobian L. Nomenclature for experimental renovascular hypertension. Report of the Nomenclature Committee of the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Hypertension* ;1(1): 61, 1979.
47. Barger AC. The Goldblatt memorial lecture. Part I: Experimental renovascular hypertension. *Hypertension* ;1: 447 - 455, 1979.
48. Butler AM. Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. *J Clin Invest* 16: 889 - 891, 1937.
49. Leadbetter WF, Burkland CE. Hypertension in unilateral renal disease. *J Urol* ; 76: 61 - 62, 1938.
50. Pickering GW, Prinzmetal M. Some observations on renin, a pressor substance contained in normal kidney, together with a method for its biological assay. *Clin Sci* 3: 211 - 227, 1938.
51. Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir FL. La substancia hipertensora de la sangre del riñón isquemado. *Rev Soc Argent Biol* ;15: 420 - 425, 1939.
52. Page IH, Helmer OM. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. *J Exp Med* ; 71: 29 - 42, 1940.
53. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The isolation of hypertension from the circulating blood of normal dogs with experimental renal hypertension by dialysis in an artificial kidney. *Circulation* 3: 384 - 387, 1951.
54. Wylie EJ, Perlof DL, Stoney RJ. Autogenous tissue revascularisation technique in surgery for renovascular hypertension. *Ann Surg* ; 170: 416 - 427, 1969.
55. Bumpus FM, Schwarz H, Page IH. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin. *Science* ;125: 3253 - 3256, 1957.

56. Schwyzer R, Iselin B, Kappeler H, Riniker B, Rittel W, Zuber H. Synthese von hypertensin-peptiden. Über die partielle hydrolyse von hypertensin-asp- $\beta$ - amiden zu den entsprechenden dicarbonsäuren. Hipertensin II-analoge. *Chimia* ; 11: 335 - 339, 1957.
57. Elliot DF, Pearl WS. The amino acid sequence of a hypertension. *Biochem J* ; 65: 246 - 254, 1957.
58. Gould AB, Skeggs LT, Kahn JR. The presence of renin activity in blood vessel walls. *J Exper Med* ; 119: 389 - 399, 1964.
59. Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 1349 - 1353, 1969.
60. Marshall GR, Vine W, Needleman P. A specific competitive inhibitor of angiotensin II. *Proc Nat Acad Sci USA* ; 67: 1624 - 1630, 1970.
61. Bakhle YS. Inhibition of angiotensin I converting enzyme by venom peptides. *Br J Pharmacol* ; 43: 252 - 254, 1971.
62. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, Pluscec J, Weaver ER, Kocy O. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* ; 19: 4033 - 4040, 1971.
63. Inagami T, Murakami K. Pure renin: isolation from hog renin and characterization. *J Biol Chem* ; 252: 2978 - 2980, 1977.
64. Slater EE, Cohn R, Dzau VJ, Haber E. Complete purification of human renal renin. *Circulation* ; 58 (suppl II): II-249, [969], 1978.
65. Dzau VJ, Slater EE, Haber E. Pure dog renin. *Circulation* ; 58 (suppl II): II-249 [971], 1978.
66. Corvol P, Devaux C, Ito T, Sicard T, Duclonx J, Menard J. Preparation of pure hog renin on large scale. Physicochemical characterization. *Circ Res* ; 41: 616 - 621, 1977.
67. Laragh JH, Sealey JE, Buhler FR. The renin axis and vasoconstriction volume analysis for understanding and treating renovascular and renal hypertension. *Am J Med* ; 58: 4-13, 1975.
68. Pickering TG, Blumenfeld JD, Laragh JH. Renovascular Hypertension and Ischemic Nephropathy. In Brenner BM & Rector FC (eds.): *The Kidney*. 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders; 2106 - 2125, 1996.

69. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED, Laragh JH. Angiotensin sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* ; 180: 1369 - 1372, 1973.
70. Gavras H, Brunner HR, Thurston H, Laragh JH. Reciprocation of renin dependency in renal hypertension. *Science* ; 188: 1316 - 1317, 1979.
71. Brown JJ, Davies DL, Morton JJ, Robertson JIS, Cuesta V, Lever AF, Padfield PL, Trust P. Mechanism of renal hypertension. *Lancet* ; 1: 1219 - 1221, 1976.
72. Hunt JC, Sheps SG, Harrison EG Jr, Strong CG, Bernatz PE. Renal and renovascular hypertension: A reasoned approach to diagnosis and management. *Arch Intern Med* ; 133: 988 - 999, 1974.
73. Vaughan ED Jr, Bühler FR, Laragh JH, Sealey JE, Baer L, Bard RH. Renovascular hypertension: Renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. *Am J Med* ; 55: 402 - 414, 1973.
74. Gross F. The renin-angiotensin system and hypertension. *Ann Intern Med* ; 75: 777 - 787, 1971.
75. Ayers CR, Harris RH Jr, Lefer LG. Control of renin release in experimental hypertension. *Circ Res* ; 24(Suppl 1): 103 - 112, 1969.
76. Samani NJ, Brammar WJ, Swales JD. Renal and extra-renal levels of renin mRNA in experimental hypertension. *Clin Sci (England)* ; 80(4): 339 - 344, 1991.
77. O'Donohoe MK, Hagen P-O. New concepts of the renin-angiotensin system - Implications for vascular and endovascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* ; 11: 393 - 401, 1996.
78. Kohlmann O Jr. Sistema renina-angiotensina-aldosterona na hipertensão arterial. *Arg Bras Cardiol* ; 55(Supl A): A3 - 5, 1990.
79. Rosenthal J. Role of renal and extrarenal renin-angiotensin system in the mechanism of arterial hypertension and its sequelae. *Steroids* ; 58(12): 566 - 572, 1993.
80. Samani NJ, Swales JD. Molecular biology of the vascular renin-angiotensin system. *Blood Vessels (Switzerland)* ; 28(1-3): 210 - 216, 1991.
81. Swales JD, Samani NJ. Vascular renin and hypertension. Uptake versus synthesis. *Am J Hypertens* ; 3(11): 890 - 892, 1990.

82. Bengtsson U, Bergentz S-E, Norbäck B. Surgical treatment of renal artery stenosis with impending uremia. *Clin Nephrol* ; 2: 222 - 229, 1974.
83. Dean RH, Lawson JD, Hollifield JW, Shack RB, Polterauer P, Rhamy RK. Revascularization of the poorly functioning kidney. *Surgery* ; 85(1): 44 - 52, 1979.
84. Kaufman JJ. Renal artery stenosis and azotemia. *Surg Gynecol Obstet* ; 137: 949 - 952, 1973.
85. Zinman L, Libertino JA. Revascularization of the chronic totally occluded renal artery with restoration of renal function. *J Urol* ; 118: 517 - 521, 1977.
86. Dean RH, Hansen KJ. Evaluation and management of ischemic nephropathy. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery*. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders; 1419 -1433, 1995.
87. Bedoya L, Ziegelbaum M, Vidt DG, Badhwar K, Novick AC, Gifford RW. Baseline renal function and surgical revascularization in atherosclerotic renal arterial disease in the elderly. *Cleve Clin J Med* ; 56: 415 - 421, 1989.
88. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* ; 118: 712 - 719, 1993.
89. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 622 - 629, 1994.
90. Mann J. Ischemic Nephropathy. *Ther Umsch* ; 51(12): 819 - 823, 1994.
91. Elmore J, Ray F, Dillihunt R. Renal failure and advanced atherosclerotic lesions. Salvage by vascular reconstruction. *Arch Surg* ; 123: 610 - 613, 1988.
92. Albers FJ. Clinical characteristics of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 636 - 641, 1994.
93. Fergany A, Kolettis P, Novick AC. The contemporary role of extra-anatomical surgical renal revascularization in patients with atherosclerotic renal artery disease. *J Urol* ; 153(6): 1798 - 1801, 1995.
94. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension. *National Institutes of Health publication*. Washington, DC; 93 - 108, 1993.
95. Corradi B, Malberti F, Farina M. Chronic renal failure due to atheromatous renovascular disease in the elderly. *Contrib Nephrol* ; 105: 167 - 171, 1993.

96. Zucchelli P, Zuccalà A. Ischemic nephropathy in the elderly. *Contrib Nephrol* ; 105: 13 - 24, 1993.
97. Klahr S. The kidney in hypertension. Villain and victim. *N Engl J Med* ; 326: 731 - 733, 1989.
98. Whelton PK, Klag MJ. Hypertension as a risk factor for renal disease. Review of clinical and epidemiological evidence. *Hypertension* ; 13(suppl 1): 1-19 - 1-27, 1989.
99. Textor SC. Renovascular hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* ; 23(2): 235 - 253, 1994.
100. Crinnion JN, Gough MJ. Bilateral renal artery atherosclerosis - The results of surgical treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* ; 11: 353 - 358, 1996.
101. Tollefson DF, Ernst CB. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. *J Vasc Surg* ; 14(3): 327 - 331, 1991.
102. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA. Renal artery stenosis: A common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* ; 96: 10 - 14, 1994.
103. Olin JW, Melia M, Young JR. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* ; 88(suppl I): 46N - 51N, 1990.
104. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H, Mantoni M, Lund JO. Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* ; 10: 83 - 85, 1996.
105. Fowkes FGR. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* ; 2: 283 - 291, 1988.
106. Louie J. Prevalence of carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery stenosis. *Am J Hypertens* ; 7: 436 - 439, 1994.
107. Choudhri AH. Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. *Br Med J* ; 301: 1197 - 1198, 1990.
108. Holley KE, Hunt JC, Brown AL, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis. A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* ; 37: 14 - 22, 1964.
109. Schwartz CJ, White TA. Stenosis of the renal artery: An unselected necropsy study. *BMJ* ; 2: 1415 - 1421, 1964.

110. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: A autopsy study. *J Intern Med* ; 229: 489 - 492, 1991.
111. Jean WJ, al-Bitar I, Zwicke DL. High incidence of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* ; 32: 8 - 10, 1994.
112. Valentine RJ, Myers SI, Miller GL, Lopez MA, Clagett GP. Detection of unsuspected renal artery stenosis in patients with abdominal aortic aneurysms: refined indication for preoperative aortography. *Ann Vasc Surg* ; 7: 220 - 224, 1993.
113. Swartbol P, Thorvinger BOT, Parsson H. Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension: A retrospective study. *Int Angiol* ; 11: 195 - 199, 1992.
114. Eyler WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenosis in patients with and without hypertension. *Radiology* ; 78: 879 - 891, 1962.
115. Dustan HP. Some aspects of occlusive renal arterial disease in man. *Circ Res* ; 11: 221 - 226, 1962.
116. Strandness DE, Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis. In Veith FJ (ed): *Current Critical Problems in Vascular Surgery*. Vol 6. St.Louis, Quality Medical Publishing ; 218 - 220, 1994.
117. Zucchelli P, Zuccalà A. Ischemic renal failure. *Contrib Nephrol* ; 119: 59 - 66, 1996.
118. Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis*; 29(2): 167 - 187, 1997.
119. Strandness DE, Jr. Natural history of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 630 - 635, 1994.
120. Textor SC. Pathophysiology of renal failure in renovascular disease. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 642 - 651, 1994.
121. Wollenweber J, Sheps S, Davis G. Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Cardiol* ; 21: 60 - 71, 1968.
122. Meaney TF, Dustan HP, McCormack LJ. Natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Radiology* ; 91: 881 - 887, 1968.

123. Stewart BH, Dustan HP, Kiser WS, Meaney TF, Straffon RA, McCormack LJ. Correlation of angiography and natural history in evaluation of patients with renovascular hypertension. *J Urol* ; 104: 231 - 238, 1970.
124. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* ; 11(3): 383 - 392, 1984.
125. Dean RH, Kieffer RW, Smith BM, Oates JA, Nadeau JH, Hollifield JW, Dupont WD. Renovascular hypertension: Anatomic and renal function changes during drug therapy. *Arch Surg* ; 116: 1408 - 1415, 1981.
126. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* ; 19: 250 - 258, 1994.
127. Khauli RB. Defining the role of renal angiography in the diagnosis of renal artery disease. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 679 - 684, 1994.
128. Ying CY, Tyfft CP, Gavras H, Chobanian AV. Renal revascularization in the azotemic hypertensive patient resistant to therapy. *N Engl J Med* ; 311: 1070 - 1075, 1984.
129. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, Goorno WE, Madias NE, Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med* ; 308: 373 - 376, 1983.
130. Hricik DE. Angiotensin-converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: The narrowing gap between functional renal failure and progressive renal atrophy. *J Lab Clin Med* ; 115(1): 8 - 9, 1990.
131. Hollenberg GG, Clarkson AR, Woodroffe AJ. Medical therapy of renovascular hypertension: Efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Res* ; 4: 852 - 876, 1983.
132. Jackson B, McGrath BP, Matthews PG. Differential renal function during angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Hypertension* 8: 650 - 654, 1986.
133. Farrow PR, Wilkinson R. Reversible renal failure during treatment with captopril. *Br Med J* ; 1: 1680 - 1689, 1979.
134. Schlanger LE, Haire HM, Zuckerman AM. Reversible renal failure in an elderly woman with renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* ; 23(1): 123 - 126, 1994.
135. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: A distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg* ; 15: 73 - 82, 1992.

136. van Damme H, Rorive G, Limet R. Reversal of acute renal failure by kidney revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* ; 11: 134 - 139, 1996.
137. Novick AC, Pohl MA, Schreiber M, Gifford RW, Vidt DG. Revascularization for preservation of renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Urol* ; 129: 907 - 912, 1983.
138. Schefft P, Novick AC, Stewart BH. Renal revascularization in patients with total occlusion of the renal artery. *J Urol* ; 124: 184 - 186, 1980.
139. McCready RA, Daugherty ME, Nighbert EJ. Renal revascularization in patients with a single functioning ischemic kidney. *J Vasc Surg* ; 6(2): 185 - 190, 1987.
140. Libertino JA, Zinman L. Revascularization of the poorly functioning and the nonfunctioning kidney. In Novick AC, Straffon RA (eds): *Vascular Problems in Urologic Surgery*. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders; 173 - 187, 1982.
141. Tykarski A, Edwards R, Domiczak AF. Percutaneous transluminal renal angioplasty in the management of hypertension and renal failure in patients with renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* ; 7: 491 - 496, 1993.
142. Hansen KJ, Starr SM, Sands RE. Contemporary surgical management of renovascular disease. *J Vasc Surg* ; 16: 319 - 331, 1992.
143. Hallett JW, Schirger A, Bower TC. The current role of surgical revascularization for combined renovascular hypertension and renal insufficiency. *Int Angiol* ; 11: 64 - 68, 1992.
144. Pohl MA, Horner C, Goormastic M. Does renal revascularization preserve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis? An ongoing prospective study. *J Am Soc Nephrol* ; 2: 242, 1991.
145. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. Preserving renal function by revascularization. *Annu Rev Med* ; 41: 423 - 429, 1990.
146. Jackson B, Johnston CI. Angiotensin-converting enzyme inhibition in renal disease; contrasting effects on renal function in renal artery stenosis and progressive renal injury. *J Hum Hypertens* ; 3(Suppl 1): 107 - 115, 1989.
147. Chaikof EL, Smith RB III, Salam AA. Ischemic nephropathy and concomitant aortic disease: A ten year experience. *J Vasc Surg* ; 19(1): 135 - 146, 1994.
148. Giulini SM, Bonardelli S, Cangioti L. Surgery for obstructive lesions of the main trunk of the renal artery. A review of the literature and personal experience of 41 operated patients. *J Cardiovasc Surg* ; 36: 329 - 336, 1995.

149. Ascer E, Gennaro M, Rogers D. Unilateral renal artery revascularization can salvage renal function and terminate dialysis in selected patients with uremia. *J Vasc Surg* ; 18: 1012 - 1018, 1993.
150. Cambria RP, Brewster DC, L'Italien GJ. Renal artery reconstruction for the preservation of renal function. *J Vasc Surg* ; 24(3): 371 - 380, 1996.
151. Halimi JM, Ribstein J, Mimran A. Preservation of renal function by revascularization in renovascular disease. *J Mal Vasc* ; 20(4): 241 - 246, 1995.
152. Newman VS, Dean RH. Ischemic nephropathy as an indication for renal artery reconstruction in renovascular hypertension. *Curr Opin Gen Surg* ; 272-276, 1994.
153. Sos TA. Angioplasty for the treatment of azotemia and renovascular hypertension in atherosclerotic renal artery disease. *Circulation* ; 83(Suppl 2): I 162 - 166, 1991.
154. Belli A-M. New approaches to the diagnosis and management of renal artery stenosis. *J Hum Hypertens* ; 8: 593 - 594, 1994.
155. Jensen G, Zachrisson B-F, Delin K. Treatment of renovascular hypertension: One year results of renal angioplasty. *Kidney Int* ; 48: 1936 - 1945, 1995.
156. Sos TA, Pickering TG, Sniderman K. Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 309: 274 - 279, 1983.
157. Martin LG, Casarella WJ, Gaylord GM. Azotemia caused by renal artery stenosis: treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Roentgenol* ; 10: 839 -844, 1988.
158. Pattison JM, Reidy JF, Rafferty MJ. Percutaneous transluminal renal angioplasty in patients with renal failure. *Q J Med* ; 85: 883 - 888, 1992.
159. Textor SC, Kos P, Schirger A. Does angioplasty (PTA) protect renal function in azotemic atherosclerotic (ASO) renovascular disease? *J Am Soc Nephrol* ; 3: 538, 1992.
160. Pickering TG, Sos TA, Saddekni NIS. Renal angioplasty in patients with azotaemia and renovascular hypertension. *J Hypertens* ; 4(suppl 6): 667 - 669, 1986.
161. Sniderman KW, Sos TA. Percutaneous transluminal recanalization and dilatation of totally occluded renal arteries. *Radiology* ; 142: 607 - 610, 1982.
162. Erdoes LS, Berman SS, Hunter GC. Comparative analysis of percutaneous transluminal angioplasty and operation for renal revascularization. *Am J Kidney Dis* ; 27(4): 496 - 503, 1996.

163. Novick AC. Options for therapy of ischemic nephropathy: Role of angioplasty and surgery. *Semin Nephrol* ; 16(1): 53 - 60, 1996.
164. O'Donovan RM, Gutierrez OH, Izzo JL Jr. Preservation of renal function by percutaneous renal angioplasty in high-risk elderly patients: short-term outcome. *Nephron* ; 60: 187 - 192, 1992.
165. Smith SP, Hamburger RJ, Donohue JP, Grim CE. Occlusion of the artery to a solitary kidney. Restoration of renal function after prolonged anuria. *JAMA* ; 230: 1306 - 1307, 1974.
166. Ramsay AG, D'Agati V, Dietz PA, Svahn DS, Pirani CL. Renal functional recovery 47 days after renal artery occlusion. *Am J Nephrol* ; 3: 325 - 328, 1983.
167. Beraud JJ, Calvet B, Durand A, Mimran A. Reversal of acute renal failure following percutaneous transluminal recanalization of atherosclerotic renal artery occlusion. *J Hypertens* ; 7: 909 - 911, 1989.
168. Flye MW, Anderson RW, Fish JC, Silver D. Successful surgical treatment of anuria caused by renal artery occlusion. *Ann Surg* ; 195: 346 - 353, 1982.
169. Besarab A, Brown RS, Rubin NT. Reversible renal failure following bilateral renal artery occlusive disease: clinical features, pathology, and the role of surgical revascularization. *JAMA* ; 235: 2838 - 2841, 1976.
170. Hamilton PB, Phillips RA, Hiller A. Duration of renal ischemia required to produce uremia. *Am J Physiol* ; 152: 517 - 522, 1948.
171. Engell HC. Collateral circulation in stenosis of the renal artery. *Ann Surg* ; 171: 533 - 537, 1970.
172. Eyler WR, Clark MD, Garman JE, Rian RL, Meininger DE. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenosis in patients with and without hypertension. *Radiology* ; 78: 879 - 891, 1962.
173. Eliska O. Blood flow through the collateral circulation of the kidney. *Angiologica* ; 3: 333 - 342, 1966.
174. Moyer JH, Heider CF, Morris GC, Handley C. The effect of complete renal artery occlusion for variable periods of time as compared to exposure to subfiltration arterial pressures below 30 mm Hg for similar periods. *Ann Surg* ; 145: 41 - 58, 1957.
175. Textor SC. ACE inhibitors in renovascular hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* ; 4: 229 - 235, 1990.

176. Ploth DW, Fitzgibbon W. Pathophysiology of altered renal function in renal vascular hypertension. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 652 - 659, 1994.
177. Ofstad J, Aukland K. Renal circulation. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* ; New York, Raven. 471 - 496, 1985.
178. Hall JE, Guyton AC, Jackson TE, Copleman TG, Lohmeier TE, Trippodo NC. Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. *Am J Physiol* ; 233: F366 - F372, 1977.
179. Guyton AC. Dominant role of the kidneys in long-term regulation of arterial pressure and hypertension: The integrated system for pressure control. In Guyton AC (ed): *Textbook of Medical Physiology* ; 7<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 205 - 220, 1991.
180. Arendshorst WJ, Finn WF. Renal hemodynamics in the rat before and during inhibition of angiotensin II. *Am J Physiol* ; 233: F290 - F297, 1977.
181. Dzau VJ, Siwek LG, Rosen S, Farhi ER, Mizoguchi H, Barger AC. Sequential renal hemodynamics in experimental benign and malignant hypertension. *Hypertension* ; 3(suppl 1): I-63 - 68, 1981.
182. Vaughan ED Jr. Pathophysiology of renovascular hypertension. In Rutherford RB (ed): *Vascular Surgery* ; 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders. 1377-1390, 1995.
183. Hall JE, Guyton AC, Cowley AW Jr. Dissociation of renal blood flow and filtration rate autoregulation by renin depletion. *Am J Physiol* ; 232: F215 - 221, 1977.
184. Hall JE, Guyton AC, Balfe JW, Salgado HC. Intrarenal role of angiotensin II and [des-Asp<sup>1</sup>] angiotensin II. *Am J Physiol* ; 236: F252 - 259, 1979.
185. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla - Its implications for disease. *N Engl J Med* ; 332: 647 - 655, 1995.
186. Badeer HS, Petzel DH. Glomerular vascular resistance to blood flow: A brief review. *Am J Nephrol* ; 15: 93 - 98, 1995.
187. Moran K, Mulhall J, Kelly D. Morphological changes and alterations in regional intrarenal blood flow induced by graded renal ischemia. *J Urol* ; 148: 463 - 466, 1992.
188. Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. II. Hemodynamic effects. *Am J Physiol* ; 267: F1063 - F1068, 1994.
189. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* ; 117: 211 - 220, 1989.
190. Zhang J, Path G, Chepuri V. Responses of myocardial high energy phosphates and wall thickening to prolonged regional hypoperfusion induced by subtotal coronary stenosis. *Magn Reson Med* ; 30: 28 - 37, 1993.

191. Wiecek A, Kokot F, Kuczera M, Grzesszczak W, Kierstztein M. Plasma erythropoietin concentration in renal venous blood of patients with unilateral renovascular hypertension. *Nephrol Dial Transplant* ; 7: 221 - 224, 1992.
192. Jensen G, Bjorck S, Nielsen OJ. Diagnostic use of renal vein erythropoietin measurements in patients with renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* ; 7: 400 - 405, 1992.
193. Shanley PF. The pathology of chronic renal ischemia. *Semin Nephrol* ; 16(1): 21 - 32, 1996.
194. Bourgoignie JJ. Progression of renal disease: current concepts and therapeutic approaches. *Kidney Int* ; 41(suppl 36): S61 - 65, 1992.
195. Molitoris BA. The potential role of ischemia in renal disease progression. *Kidney Int* ; 41: S21 - 25, 1992.
196. Meguid El Nahas A. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* ; 41(suppl 36): S15 - 20, 1992.
197. Haimovici H, Zinicola N. Experimental renal-artery stenosis: Diagnostic significance of arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Surg* ; 3: 259 - 262, 1962.
198. Genest J, Cartier P, Roy P, Lefebvre R, Kuchel O, Cantin M. Renovascular hypertension. In Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M (eds.): *Hypertension: Physiopathology and Treatment*. 1<sup>a</sup> ed. New York, McGraw-Hill; 1007 - 1034, 1983.
199. Anderson WP, Kline RL, Woods RL. Systemic and renal hemodynamic changes during acute unilateral renal arterial stenosis. *Am J Physiol* ; 249: H956 - 967, 1985.
200. Ritter SG, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, Brown ML, Romero JC, Zachariah PK. Effect of captopril on renal function in hypertensive dogs with unilateral renal arterial stenosis, studied with radionuclide dynamic scintigraphy. *Am J Hypertens* ; 3: 591 - 598, 1990.
201. May AG, Van de Berg L, DeWeese JA, Rob CG: Critical arterial stenosis. *Surgery* ; 54: 250 - 259, 1963.
202. Levin DC, Breckmann CF, Serur JR. Vascular resistance changes distal to progressive arterial stenosis: a critical re-evaluation of the concept of vasodilator reserve. *Invest Radiol* ; 14: 120 - 128, 1980.

203. Mann JM, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the Art 1992. *Ann Int Med* ; 117: 845 - 853, 1992.
204. Michel JB. Obstruction de l'artère rénale: des modèles expérimentaux aux bases logiques du diagnostic et du traitement. *Rev Prat* ; 46(9): 1077 - 1083, 1996.
205. Ram CV, Clagett GP, Radford LR. Renovascular hypertension. *Semin Nephrol* ; 15(2): 152 - 174, 1995.
206. Cunha Telles E, Silveira Machado F, Oliveira I. Renovascular arterial hypertension. From physiology to therapy. *Rev Port Cardiol* ; 15(1): 59 - 69, 1996.
207. Nahman NS Jr, Maniam P, Hernandez RA Jr. Renal artery pressure gradients in patients with angiographic evidence of atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis* ; 24(4): 695 - 699, 1994.
  
208. Dillon MJ. Renovascular hypertension. *J Hum Hypertens* ; 8: 367 - 369, 1994.
209. Godfrey N, Kumar A, Bing RF. Reversal of renovascular hypertension: A comparison of changes in blood pressure, plasma renin, and sodium balance in two models in rats. *J Lab Clin Med* ; 105(6): 679 - 685, 1985.
210. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. The pathogenesis of chronic renal insufficiency in renal vasculopathies. *Pol Arch Med Wewn* ; 92(Suppl): 92 - 100, 1994.
211. Young DF, Tsai FY. Flow characteristics in models of arterial stenoses, I. Steady flow. *J Biomech* ; 6: 395 - 401, 1973.
212. Textor SC, Smith-Powell L. Post-stenotic arterial pressure, renal haemodynamics, and sodium excretion during graded pressure reduction in conscious rats with one- and two-kidney coarctation hypertension. *J Hypertens* ; 6: 311 - 319, 1988.
213. Imanishi M, Akabane S, Takamiya M. Critical degree of renal arterial stenosis that causes hypertension in dogs. *Angiology* ; 43: 833 - 842, 1992.
214. Selkurt EE. Effective pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation* ; 4: 541 - 551, 1951.
215. Taylor A, Eshima D. Renal artery stenosis and ischemia. Effect on renal blood flow and extraction fraction. *Hypertension* ; 23: 96 - 103, 1994.

216. Novick AC, Textor SC, Bodie B, Khauli RB. Revascularization to preserve renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Urol Clin North Am* ; 11(3): 477 - 490, 1984.
217. Brezis M, Epstein FH. Cellular mechanisms of acute ischemic injury in the kidney. *Annu Rev Med* ; 44: 27 - 37, 1993.
218. Bonventre J. Mechanisms of ischemic renal failure. *Kidney Int* ; 43: 1160 - 1178, 1993.
219. Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* ; 39: 476 - 500, 1991.
220. Truong LD, Farhood A, Tasby J, Gillum D. Experimental chronic renal ischemia: Morphologic and immunologic studies. *Kidney Int* ; 41: 1676 - 1689, 1992.
  
221. Gobe GC, Axelsen RA, Searle JW. Cellular events in experimental unilateral ischemic renal atrophy and in regeneration after contralateral nephrectomy. *Lab Invest* ; 63: 770 - 779, 1990.
222. Cantin M, Solymoss B, Benchimol S. Metaplastic and mitotic activity of the ischemic (endocrine) kidney in experimental renal hypertension. *Am J Pathol* ; 96: 545 - 566, 1979.
223. Yonezawa S, Sato E, Okamoto K. Polyanion, immunoprotein and proteinase inhibitor in ischemic glomerular change. *Nephron* ; 28: 105 - 111, 1981.
224. McManus JFA, Lupton CH. Ischemic obsolescence of renal glomeruli: The natural history of the lesions and their relation to hypertension. *Lab Invest* ; 9: 413 - 434, 1960.
225. Latta H, White FN, Osvaldo L, Johnston WH. Unilateral renovascular hypertension in rats: Measurements of medullary granules, juxtaglomerular granularity and cellularity, and areas of adrenal zones. *Lab Invest* ; 33: 379 - 390, 1975.
226. Tobian L. Relationship of juxtaglomerular apparatus to renin and angiotensin. *Circulation* ; 25: 189 - 192, 1962.
227. Bohle A, Christensen J, Meyer DS. Juxtaglomerular apparatus of the human kidney: correlation between structure and function. *Kidney Int* ; 12: S18 - 23, 1982.
228. Marcussen N. Atubular glomeruli in renal artery stenosis. *Lab Invest* ; 65: 558 - 565, 1991.

229. Marcussen N. Atubular glomeruli and the structural basis for chronic renal failure. *Lab Invest* ; 66: 265 - 284, 1992.
230. Wilson C, Byrom FB. Renal changes in malignant hypertension: Experimental evidence. *Lancet* ; 1: 136 - 139, 1939.
231. Pirani CL. Evaluation of kidney biopsy specimens. In Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology: With clinical and Functional Correlations*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Company; 85 - 115, 1994.
232. Fanington K, Levison DA, Greenwood RN. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* ; 263: 221 - 233, 1989.
233. Barajas L, Salido EC. Pathology of the juxtaglomerular apparatus. In Tisher CC, Brenner BM (eds). *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Company; 948 - 978, 1994.
234. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Path Res Pract* ; 187(2-3): 251 - 259, 1991.
235. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* ; 80(3): 435 - 442, 1986.
236. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* ; 32(suppl 2): 64 - 78, 1983.
237. Mauer SM, Bilous RW, Ellis E. Some lessons from the studies of renal biopsies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet Complications* ; 2(4): 197 - 202, 1988.
238. Meyer BR. Renal function in aging. *J Am Geriatr Soc* ; 37(8): 791 - 800, 1989.
239. Rowe JW. Aging and renal function. *Ann Rev Gerontol Geriatrics* ; 1: 161 - 165, 1980.
240. Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontology* ; 17: 87 - 91, 1971.
241. Sorenson F. Quantitative studies of the renal corpuscle. *Acta Pathol Microbiol Scand*; 85: 356 - 360, 1977.
242. Everitt AV. The urinary excretion of protein, non-protein nitrogen, creatinine and uric acid in aging male rats. *Gerontology* ; 2: 33 - 46, 1958.

243. Friedman SA, Raizner AE, Solomon N. Functional defects in aging kidney. *Ann Intern Med* ; 76: 41 - 44, 1972.
244. Solomon P. The effects of age in reducing renal functions. *Geriatrics* ; 28: 5 - 9, 1973.
245. Nawar T, Lefebvre R, Rojo-Ortega JM. Reversal of ischemic tubular atrophy. *Ann Intern Med* ; 72: 529 - 532, 1970.
246. Vertes V, Grauel JA, Goldblatt H. Renal arteriography, separate renal-function studies and renal biopsy in human hypertension. Selection of patients for surgical treatment. *N Engl J Med* ; 270(13): 656 - 659, 1964.
247. Modesto-Segonds A, Ah-Soune MF, Durand D. Renal biopsy in the elderly. *Am J Nephrol* ; 13(1): 27 - 34, 1993.
248. Hricak H, Lieto RP. Sonographic determination of renal volume. *Radiology* ; 148: 311 - 312, 1983.
249. Rasmussen SN, Hasse L, Kjeldsen H, Hancke S. Determination of renal volume by ultrasound scanning. *JCU* ; 6: 160 - 164, 1978.
250. Pirani CL, Croker BP. Handling and processing of renal biopsy and nephrectomy specimens. In Tisher CC, Brenner BM (eds.): *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Company; 1683 - 1693, 1994.
251. Shehata M, El Nahas AM, Barkworth E. Increased platelet-derived growth factor in the kidneys of cyclosporin-treated rats. *Kidney Int* ; 46: 726 - 732, 1994.
252. Kellerman PS. Cellular and metabolic consequences of chronic ischemia on kidney function. *Semin Nephrol* ; 16(1): 33 - 42, 1996.
253. Harkness JE, Wagner JE. *Biologia e Clínica de Coelhos e Roedores*. 3<sup>a</sup> ed (trad.). São Paulo, Rocca ; 48 - 55, 1993.
254. Baker HJ (ed.). *The Laboratory Rat*. 1<sup>a</sup> ed. Orlando, Academic Press, 1979.
255. Klahr S, Purkerson ML, Harris KGP. Mechanisms of progressive renal failure in experimental animals and their applicability to man. In Davison AM (ed.): *Nephrology*. vol. 2. London, Baillière Tindall; 1182 - 1191, 1988.
256. Kimmel PL. Management of the patient with chronic renal disease. In Greenberg A (ed.): *Primer on Kidney diseases*. San Diego, Academic Press; 281 - 287, 1994.

257. Thamer M, Ray NF, Fehrenbach SN, Richard C, Kimmel PL. Relative risk and economic consequences of inpatient care among patients with renal failure. *J Am Soc Nephrol*; 7(5): 751 - 762, 1996.
258. Rennke HG, Anderson S, Brenner BM. The progression of renal disease: Structural e functional correlations. In Tisher CC, Brenner BM (eds.): *Renal Pathology: With Clinical e Functional Correlations*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Company; 116 - 139, 1994.
259. Adams PF, Benson V. Current estimates from the National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*; 184(series 10), 1992.
260. Blair-West JR, Coghlan JP, Denton DA, Orchard E, Scoggins BA, Wrigt RD. Renin-angiotensin aldosterone system and sodium balance in experimental renal hypertension. *Endocrinology*; 83: 1199 - 1209, 1968.
261. Heptinstall RH, Salyer DC, Salyer WR. The effects of chemical ablation of the renal papilla on blood pressure of rats with and without silver-clip hypertension. *Am J Pathol*; 78: 297 - 308, 1975.
262. Kett MM, Alcorn D, Bertram JF. Glomerular dimensions in spontaneously hypertensive rats: effects of AT I antagonism. *J Hypertens*; 14(1): 107 - 113, 1996.
263. Geiger H, Bahner U, Vaaben W. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic rats with reduced renal function. *J Lab Clin Med*; 120: 861 - 868, 1992.
264. Bing RF, Russell GI, Swales JD. Effect of 12-hour infusions of saralasin or captopril on blood pressure in hipertensive conscious rats. Relationship to plasma renin, duration of hypertension, and effect of unclipping. *J Lab Clin Med*; 98(2): 302 - 310, 1981.
265. Vaughan ED Jr. Nephrology Forum: Renovascular hypertension. *Kidney Int*; 27: 811-827, 1985.
266. Koletsky S, Rivera-Velez JM. Factors determining the success oo failure of nephrectomy in experimental renal hypertension. *J Lab Clin Med*; 76(1): 54 65, 1970.
267. Grone H-J, Helmchen U. Impairment and recovery of the clipped kidney in two kidney, one clip hypertensive rats during and after antihypertensive therapy. *Lab Invest*; 54: 645 - 654, 1986.
268. Jackson B, Franze L, Sumithran E. Pharmacologic nephrectomy with chronic angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in renovascular hypertension in the rat. *J Lab Clin Med*; 115(1): 21 - 27, 1990.

269. Shiba AS, Macedo Neto A, Ruschel AC. Modelos de hipertensão renovascular em ratos. In *Revista da FAMED/UFRGS ATM 95/1*; Porto Alegre, Artes Médicas; 33 - 38, 1995.
270. Liard JF, Cowley AW, McCaa RE, McCaa CS, Guyton AC. Renin, aldosterone, body fluid volumes, and the baroreceptor reflex in the development and reversal of Goldblatt hypertension in conscious dogs. *Circ Res*; 34: 549 - 560, 1974.
271. Mohring J, Mohring B, Naumann JH, Dauda G, Kazda S, Gross F, Philippi A, Homsy E, Orth H. Salt and water balance and renin activity in renal hypertension of rats. *Am J Physiol*; 228: 1847 - 1855, 1975.
272. Bohr DF, Dominiczak AF. Animal models: Experimental hypertension. *Hypertens*; 17(suppl I): 39 -44, 1991.
273. Swales JD, Bing RF, Russell GI. Reversal of renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; 10: 239 - 251, 1983.
274. Geyskes GG, Oei HY, Klinge J. Renovascular hypertension: The small kidney updated. *Q J Med*; 66(251): 203 - 217, 1988.
275. Pickering TG. Renovascular hypertension: Etiology and pathophysiology. *Semin Nucl Med*; 19(2): 79 - 88, 1989.
276. Michel JB, Dussale JC, Choudat L, Nochy D, Corvol P, Menard J. Renal damage induced in the clipped kidney of one-clip, two-kidney hypertensive rats during normalization of blood pressure by converting enzyme inhibition. *Kidney Int*; 31: 168 - 172, 1987.
277. Omae T, Masson GMC. Reversibility of renal atrophy caused by unilateral reduction of the renal blood supply. *J Clin Invest*; 39: 21 - 27, 1960.
278. Gammacoat [I 125] Plasma Renin Activity Radioimmunoassay Monograph. Incstar Corporation ®; Stillwater, USA. 1990.
279. Rappelli A, Glorioso N, Madeddu P, Dessi-Fulgheri P, Leoni C, Fiori C. Renal vein renin in renovascular hypertension: the experience of two Italian centers. *Nephron*; 44(suppl 1): 12 - 16, 1986.
280. Rudnick MR, Maxwell MH. Diagnosis of renovascular hypertension: limitations of renin assays. In Narins R (ed.): *Controversies in Nephrology and Hypertension*. New York, Churchill-Livingstone; 123 - 132, 1984.
281. Derkx RH, Tan-Tjiong HL, Wenting GJ, Man In' t Veld AJ, Van Seyen AJ. Captopril test for diagnosis of renal artery stenosis. In Glorioso N (ed.): *Renovascular Hypertension*. New York, Raven Press; 295 - 315, 1987.
282. Marks LS, Maxwell MH. Renal vein renins. Value and limitation in the prediction of operative results. *Urol Clin North Am*; 2: 311 - 325, 1975.

283. Brunner HR, Laragh JH, Baer L. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack, and stroke. *N Engl J Med*; 286: 441 - 449, 1972.
284. Kennedy AC, Luke RG, Briggs JD, Satirling WB. Detection of renovascular hypertension. *Lancet*; 2: 963 - 968, 1965.
285. Wenting GJ, Tan-Tjion HL, Derkx PHM. Split renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J*; 288: 886 - 890, 1984.
286. Jackson B, McGrath BP, Matthews PG. Differential renal function during angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Hypertension*; 8: 650 - 654, 1986.
287. Ivanyi B, Marcussen N, Olsen. Tubulitis in primary vascular and glomerular renal disease. *Pathol Res Pract*; 191(12): 1245 - 1257, 1995.
288. Ooi BS, Jao W, First MR. Acute interstitial nephritis. *Am J Med*; 59: 614 - 629, 1975.
289. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*; 44: 411 - 422, 1993.
290. Truong L, Mawad A, Haineed A, Farhood A. Tubulitis in renal diseases. *Lab Invest*; 64: 99A, 1991.
291. Ivanyi B, Hansen HE. Segmental localization and quantitative characteristics of tubulitis in kidney biopsies from patients undergoing acute rejection. *Transplantation*; 56: 581 - 585, 1993.
292. Ivanyi B, Marcussen N, Kemp E, Olsen TS. The distal nephron is preferentially infiltrated by inflammatory cells in acute interstitial nephritis. *Virchows Archiv*; 420: 37 - 42, 1992.
293. Ivanyi B, Olsen S. Tubulitis in renal disease. In Dodd SM (ed.): Tubulointerstitial and Cystic Disease of the Kidney. *Current Topics in Pathology*; vol 88. Berlin, Springer-Verlag; 117 - 143, 1995.
294. Rabkin R, Dahl DC. Factors controlling intracellular protein turnover in the kidney. *Semin Nephrol*; 10: 472 - 480, 1990.

## **APÊNDICE**

---

## ANEXO 01

### PROTOCOLO PARA REGISTRO E COLETA DE DADOS

GRUPO...../.....DIAS      CONTROLE/ESTENOSE      RATO Nº:.....

---

#### **I - PRESSÃO ARTERIAL (mmHg):**

1. PA Sistólica:.....      2. PA Diastólica:.....      3. PA Média:.....

---

#### **II - INSPEÇÃO RENAL:**

4. Presença de lesões (.....) Sim    (.....) Não      5. (.....) Focais    (.....) Difusas  
 6. Superfície externa:.....  
 7. Coloração: .....

---

#### **III - MORFOMETRIA RENAL:**

##### **RIM D:**

8. Peso:..... mg      9. % Peso Rato:.....      10. Volume:..... mm<sup>3</sup>

11. Espessura Cortical:..... mm

**RIM E:**

12. Peso:.....mg      13. % Peso Rato:.....      14. Volume:.....mm<sup>3</sup>

15. Espessura Cortical:.....mm

---

IV - **RENINA PLASMÁTICA:** 16. .... ng/ml/h

---

V - **CREATININA PLASMÁTICA:** 17. .... mg %

VI - **ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS:**

**RIM D:**

A - *Glomérulos:*

18. Colapso Glomerular: .....      19. Hipertrofia Glomerular:.....

20. Glomerulosclerose:.....      21. Índice de esclerose:.....

22. Distribuição da Esclerose:.....

B - *Túbulos Proximais:*

23. Atrofia Tubular:.....      24. Distribuição da Atrofia:.....

C - *Interstício:*

25. Infiltrado Intersticial:.....      26. Distribuição do Infiltrado:.....

D - *Arteriolas:*      27. Arteriosclerose:.....

**RIM E:**

A - *Glomérulos:*

28. Colapso Glomerular: .....      29. Hipertrofia Glomerular:.....

30. Glomerulosclerose:.....      31. Índice de esclerose:.....

32. Distribuição da Esclerose:.....

B - *Túbulos Proximais:*

33. Atrofia Tubular:..... 34. Distribuição da Atrofia:.....

**C - Interstício:**

35. Infiltrado Intersticial:..... 36. Distribuição do Infiltrado:.....

**D - Arteríolas:** 37. Arteriolosclerose:.....

**E - Aparelho Justa-glomerular:** 38. Celularidade:.....

## ANEXO 02

### AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA SEMIQUANTITATIVA

#### A) GLOMÉRULOS: 10 unidades glomerulares

1. Colapso Glomerular: **C 0 - Ausente**

**C 1 - Parcial**

**C 2 - Total**

2. Hipertrofia Glomerular: **H 0 - Ausente**

**H 1 - Presente**

3. Glomerulosclerose: **G 0 - Ausente**

**G 1 - leve** - Espessamento difuso mínimo do mesângio

**G 2 - Moderada** - Espessamento moderado, com aumento da matriz

**G 3 - Moderadamente Intensa** - Hialinização do mesângio e estr. vizinhas

**G 4 - Intensa** - Hialinização intensa completa do glomérulo

4. Índice de Esclerose: **E 0 - Nenhuma** lesão

**E 1** - Lesão de **até 25%** do glomérulo

**E 2** - Lesão entre **25 - 50%**

**E 3** - Lesão entre **50 - 75%**

**E 4** - Esclerose **75 - 100%** do glomérulo

5. Distribuição da Glomerulosclerose: **D 0 - Ausente**

**D 1 - Difusa** - Generalizada no córtex

**D 2 - Focal Superficial** - Localizada no 1/2 externo do córtex

**D 3 - Focal Justa-medular** - Localizada no 1/2 interno do córtex

**B) TÚBULOS PROXIMAIS:**

1. Atrofia tubular: **A 0 - Ausente** - túbulos normais  
**A 1 - Leve**  
**A 2 - Moderada**  
**A 3 - Intensa** - Necrose/Perda da integridade tubular
  
  2. Distribuição da Atrofia Tubular: **L 0 - Ausente**  
**L 1 - Difusa** - Generalizada no córtex  
**L 2 - Focal Superficial** - Localizada no 1/2 externo do córtex  
**L 3 - Focal Justa-medular** - Localizada no 1/2 interno do córtex
- 

**C) INTERSTÍCIO:**

1. Infiltrado Intersticial: **I 0 - Ausente** - Interstício normal  
**I 1 - Leve** - Infiltrado leve, edema/hemorragia leves no interstício  
**I 2 - Moderado** - Infiltrado/fibrose moderados, edema/hemorragia moderados  
**I 3 - Moderadamente Intenso** - Infiltrado/Fibrose intersticial marcados  
**I 4 - Intenso** - Fibrose completa, indefinição do interstício
  
  2. Distribuição do Infiltrado: **D 0 - Ausente**  
**D 1 - Difuso** - Generalizado no córtex  
**D 2 - Focal superficial** - Localizado no 1/2 externo do córtex  
**D 3 - Focal justa-medular** - Localizado no 1/2 interno do córtex
- 

**D) ARTERÍOLAS: 5 arteríolas seccionadas transversalmente**

1. Arteriosclerose: **A 0 - Ausente** - Nenhuma lesão nas paredes arteriolares  
**A 1 - Leve** - Hialinização das paredes arteriolares envolvendo até 50% da circunf.  
**A 2 - Moderada** - Hialinização das paredes arteriolares envolvendo 50 - 100% da circunferência **sem** diminuição da luz  
**A 3 - Intensa** - Hialinização completa e espessamento da parede **com** diminuição da luz
-

**ANEXO 03****REGISTRO HISTOLÓGICO**

Nº:.....

Data:...../...../98

**A) Glomérulos: (10 unidades)**

- 1.Colapso Glomerular: 1.C..... 2.C..... 3.C..... 4.C..... 5.C.....  
6.C.....7.C..... 8.C..... 9.C..... 10.C.....
- 2.Glomerulosclerose: 1.G..... 2.G..... 3.G..... 4.G..... 5.G.....  
6.G..... 7.G..... 8.G..... 9.G..... 10.G.....
- 3.Índice de Esclerose: 1.E..... 2.E..... 3.E..... 4.E..... 5.E.....  
6.E..... 7.E..... 8.E..... 9.E..... 10.E.....
- 4.Distribuição da Glomerulosclerose: **D**.....

**B) Túbulos Proximais:**

- 1.Atrofia tubular: **A**.....
- 2.Distribuição da atrofia tubular: **L**.....

**C) Interstício:**

- 1.Infiltrado Intersticial: **I**.....
- 2.Distribuição do infiltrado: **D**.....

**D) Arteriolas: (5 arteriolas seccionadas transversalmente)**

- 1.Arteriolosclerose: 1.A..... 2.A..... 3.A..... 4.A..... 5.A.....

---

**Observações:**.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....