

AÇÕES DE AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS E DA RESERPINA NO
ESCAPE RENOVASCULAR

CESAR AUGUSTO DE LIMA E FORTI

Teve
6154
Fevereiro
1984

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À COORDENAÇÃO
DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA,
COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FORTALEZA - 1984

UFC	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº	8803009
22	103 22

BSCS

FC-00003310-9

UFC	BIBLIOTECA CENTRAL
Nº.	627704
01	103 192

Esta Dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se a disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta Tese é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica.

10 - 0
César Augusto de Lima e Forti

DISSERTAÇÃO APROVADA EM

09/03/1984

Dr. Manassés Claudino Fonteles
Orientador da Dissertação

Dr. Krishnamurti de M. Carvalho

Dr. José Nogueira Paes Jr.

Aos meus pais, pelo exemplo e dedicação aos filhos

A Adriana, exemplo de tenacidade, competência e dedicação à família.

Ao Cassio e Marcio nossa alegria de viver.

AGRADEÇO

Ao professor Manassés Claudino Fonteles pela orientação nesse trabalho, pelo estímulo e confiança em mim depositados.

Ao professor Roberto Claudio Frota Bezerra pela orientação precisa e ajuda imprescindível na análise estatística.

Ao professor Airton Fontenelle Sampaio Xavier pelo auxílio no tratamento estatístico.

À Luis Carlile de Carvalho Mendes pela ajuda na execução dos cálculos estatísticos.

À José Valdir de Oliveira e José Maria Ferreira pela colaboração técnica.

À Jociê Andrade da Silva e Carlos Alberto da Silva pela presteza no atendimento e cuidados com os animais utilizados nesse trabalho.

À Ruth Teixeira Matos Amaral e Adelcir Oliveira Matos pelo esmero no trabalho datilográfico.

À Maria Vilani Alencar e Silva e Rita de Cássia Lima Sugette pela colaboração amiga.

Aos colegas do mestrado pela convivência amiga e solidária.

À todos os professores, técnicos, funcionários e amigos do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.

Ao Departamento de Medicina Clínica, especialmente ao professor José Edísio Tavares, pela compreensão.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
RESUMO	x
SUMMARY	xii
1 - INTRODUÇÃO	1
2 - MATERIAL E MÉTODOS	9
2.1 - <u>Procedimento Cirúrgico</u>	9
2.2 - <u>Solução Perfusora</u>	10
2.3 - <u>Sistema de Perfusão</u>	10
2.4 - <u>Medidas Fisiológicas</u>	13
2.4.1 - Velocidade de Fluxos	13
2.4.2 - Resistência Vascular	13
2.4.3 - Clearance de Inulina	14
2.4.4 - Pressão de Perfusão	14
2.4.5 - Escape Renovascular	15
2.5 - <u>Protocolo Experimental</u>	15
2.6 - <u>Drogas e Sais</u>	21
2.7 - <u>Animais</u>	22
2.8 - <u>Análise Estatística</u>	22
3 - RESULTADOS	24
3.1 - <u>Grupo Controle</u>	24
3.1.1 - Estudo Funcional do Grupo Controle ..	24
3.2 - <u>Grupo Aspirina</u>	28
3.2.1 - Estudo Funcional do Grupo Aspirina ..	31

3.3	-	<u>Grupo Indometacina</u>	33
3.3.1	-	Estudo Funcional do Grupo Indometacina		33
3.4	-	<u>Grupo Reserpina</u>	37
3.4.1	-	Estudo Funcional do Grupo Reserpina	...	37
3.5	-	<u>Comparação Funcional entre os Grupos Estudados</u>		37
3.5.1	-	Pressão de Perfusão	37
3.5.2	-	Resistência	41
3.5.3	-	Clearance de Inulina	48
3.5.4	-	Fluxo Urinário	48
3.5.5	-	Fluxo do Perfusato	53
3.5.6	-	Escape	53
4	-	DISCUSSÃO	59
4.1	-	<u>Grupo Controle</u>	59
4.1.1	-	Aspectos Técnicos	59
4.1.2	-	Estudo Funcional	60
4.1.3	-	Escape Reno-Vascular	61
4.2	-	<u>Grupo Aspirina</u>	62
4.2.1	-	Efeitos do Tratamento com AAS	62
4.2.2	-	Aspectos Funcionais	64
4.3	-	<u>Grupo Indometacina</u>	65
4.3.1	-	Efeito do tratamento com Indometacina		65
4.3.2	-	Aspectos Funcionais	69
4.4	-	<u>Grupo Reserpina</u>	70
4.4.1	-	Efeitos do Tratamento Reserpínico	70
4.4.2	-	Aspectos Funcionais	72
5	-	CONCLUSÕES	74
6	-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
7	-	ANEXOS	89
7.1	-	Tabelas	90
7.2	-	Abreviaturas	96

LISTA DE TABELAS

TABELA	PÁGINA
1 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins perfundidos de coelhos.....	27
2 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins de coelhos pré-tratados e perfundidos pelo AAS.....	32
3 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins de coelhos pré-tratados e perfundidos com Indometacina.....	36
4 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins perfundidos de coelhos, pré-tratados com Reserpina.	40
5 - Análise de variância dos dados relativos à Pressão de Perfusão.	42
6 - Análise de variância dos dados relativos à Resistência	47
7 - Análise de variância dos dados relativos ao Clearance de Inulina.....	49
8 - Análise de variância dos dados relativos ao Fluxo Urinário.....	52
9 - Análise de variância dos dados relativos ao Fluxo do Perfusato.....	56
10 - Análise de variância dos dados relativos ao Escape.....	57

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Diagrama do sistema de perfusão de rim de coelho	11
2. Expressão gráfica do Escape Reno-Vascular	16
3. Esquema de diluição da solução de NOR	18
4. Distribuição do percentual de escape reno-vascular em rins de coelhos perfundidos com solução de KH e NOR em concentrações crescentes.....	25
5. Distribuição do percentual de escape reno-vascular em rins de coelhos pré-tratados com AAS (10mg/kg) e perfundidos com AAS(100 µg/ml) dissolvidos na solução de KH e NOR em doses crescentes	29
6. Distribuição do percentual de escape reno-vascular em rins de coelhos pré-tratados com Indometacina (50mg/kg) e perfundidos com Indometacina (0,33mg/ml) dissolvidos na solução de KH e NOR em doses crescentes	34
7. Distribuição do percentual de escape reno-vascular em rins de coelhos pré-tratados com Reserpina (10mg/kg) e perfundidos com solução de KH e NOR em doses crescentes	38
8. Médias de parâmetros fisiológicos de rins de coelhos perfundidos com solução de KH e NOR, nos diversos grupos: A ₁ = Controle; A ₂ = Indometacina; A ₃ = AAS; A ₄ = Reserpina	43
9. Médias de parâmetros fisiológicos de rins de coelhos submetidos a doses crescentes de NOR, nos	

FIGURA

PÁGINA

diversos grupos.....	45
10. Médias do Clearance de Inulina obtidas a partir de rins de coelhos perfundidos com solução de KH, nos diversos grupos, e submetidos a doses crescentes de NOR.....	50
11. Médias do Fluxo Urinário obtidas a partir de rins de coelhos submetidos a doses crescentes de NOR, nos diversos grupos.....	54

SUMMARY

The perfusion of the isolated kidney was used to study the effects of dose response curves of NOR in animals (rabbits) pretreated with antiinflammatory drugs (AAS and indometacin) and an adrenergic neurone blocker. During the infusion of NOR the preparations reverted partially the vasoconstrictor effect of NOR, in spite of the continued infusion which was named renal vascular escape. Each curve of NOR was studied individually for variations in the renal vascular escape promoted by NOR.

During the study of the escape we have studied also the following physiological parameters: perfusion pressure, resistance perfusate flow Rate, urinary flow and the inulin clearance.

The first interesting observations was that independent of the previous drug treatment, there was at least a dose of NOR where the escape was observed; in the great majority of the experiments the escapes were multiples through out the spectrum of the dosage levels.

Another fact observed was that the escape responses were the same for the control group and the one infused with AAS.

The groups treated with reserpine and indomethacin showed significant differences when compared to the control group. There was a decrease in the frequency of escape, and at the same time a decrease in its intensity.

A remarkable reduction of the escape, with the use of indomethacin suggests a possible participation of PGs in the reno-vascular process.

The fact that AAS promoted a shift in the occurency of escape from lower doses to the higher ones shows that AAS

interferes somehow with this process without inhibition of the appearance of the escape.

The vascular alterations obtained in the reserpine group are contrary to the experimental expectations and we conceive at the present moment no especific explanation.

RESUMO

A perfusão do rim isolado foi utilizada para o estudo do efeito de doses cumulativas de NOR em animais (coelhos) pretratados com drogas antiinflamatórias (AAS e Indometacina) e depletadora do neurônio adrenérgico (Reserpina). Durante a infusão de NOR as preparações revertiam parcialmente o efeito vasoconstrictor de NOR a despeito da sua infusão continuada, o que foi denominado escape renovascular. Cada curva de NOR foi estudada individualmente para variações no escape renovascular apresentado sob efeito de neurohormônio adrenérgico.

Concomitantemente com o escape foram estudados também os seguintes parâmetros fisiológicos: Pressão de perfusão, resistência, fluxo de perfusato, fluxo urinário e clearance de inulina.

A primeira observação interessante foi a de que independentemente do tratamento prévio com as drogas acima citadas sempre houve pelo menos uma dose de NOR na qual a preparação escapou; na maioria dos experimentos os escapes foram múltiplos ao longo do espectro das doses.

Outro fato observado foi a distribuição semelhante dos escapes no grupo controle e no grupo pretratado e infundido com AAS.

Os grupos tratados com Reserpina e Indometacina demonstraram diferenças em relação ao grupo controle. Houve uma diminuição na frequência da observação do escape e ao mesmo tempo, diminuição de sua intensidade.

A redução acentuada do escape com o uso da Indometacina sugere um possível envolvimento das PGs no processo do escape renovascular.

O fato de o AAS apenas ter deslocado a ocorrência

do escape em todas as preparações para doses maiores de NOR demonstra sua possível interferência no fenômeno sem inibir contudo o seu aparecimento.

As alterações vasculares obtidas no grupo reserpina contrariam a expectativa experimental e permanecem sem uma explicação específica.

1 - INTRODUÇÃO

O estudo de diversos leitos vasculares tem sido objeto de pesquisa de vários investigadores que há anos vêm estudando o comportamento dos vasos sanguíneos quando submetidos a estímulos prolongados. Em 1964, FOLKOW et. al. (a,b) observaram que a resistência dos vasos do intestino do gato, sob estimulação elétrica das fibras adrenérgicas, inicialmente se elevava e, após alguns minutos retornava rapidamente a níveis pré-estimulatórios, apesar da manutenção do estímulo inicial. Esse comportamento vascular foi chamado pelos autores de escape autorregulatório, termo que sugere uma relação com o processo da autorregulação, o qual tende a manter o fluxo constante, apesar da variação da pressão de perfusão (WINTON, 1973; SHIPLEY & STUDY, 1951). No entanto, os dois fenômenos têm características bem distintas, segundo RICHARDSON & JOHNSON (1969). O escape autorregulatório ocorre em faixas de pressão bem mais amplas que a autorregulação; esta, geralmente ocorre em níveis elevados de pressão. O escape autorregulatório não depende do estado inicial do leito vascular e ocorre em algumas preparações que não autorregulam ou nas quais a autorregulação ainda não foi demonstrada. A autorregulação e o escape autorregulatório podem ocorrer simultaneamente em um mesmo leito vascular sem que haja interferência de um processo com o outro. (Richardson & Johnson, 1969).

Algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar o mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo. Estudos de MILES et. al., em 1954, demonstraram que se tratava de um processo ativo e sem relação com alterações na pressão intra-renal. WAUGH (1958) concluiu que o processo autorregulatório não tinha relação com a presença de

1 - INTRODUÇÃO

O estudo de diversos leitos vasculares tem sido objeto de pesquisa de vários investigadores que há anos vêm estudando o comportamento dos vasos sanguíneos quando submetidos a estímulos prolongados. Em 1964, FOLKOW et. al. (a,b) observaram que a resistência dos vasos do intestino do gato, sob estimulação elétrica das fibras adrenérgicas, inicialmente se elevava e, após alguns minutos retornava rapidamente a níveis pré-estimulatórios, apesar da manutenção do estímulo inicial. Esse comportamento vascular foi chamado pelos autores de escape autorregulatório, termo que sugere uma relação com o processo da autorregulação, o qual tende a manter o fluxo constante, apesar da variação da pressão de perfusão (WINTON, 1973; SHIPLEY & STUDY, 1951). No entanto, os dois fenômenos têm características bem distintas, segundo RICHARDSON & JOHNSON (1969). O escape autorregulatório ocorre em faixas de pressão bem mais amplas que a autorregulação; esta, geralmente ocorre em níveis elevados de pressão. O escape autorregulatório não depende do estado inicial do leito vascular e ocorre em algumas preparações que não autorregulam ou nas quais a autorregulação ainda não foi demonstrada. A autorregulação e o escape autorregulatório podem ocorrer simultaneamente em um mesmo leito vascular sem que haja interferência de um processo com o outro. (Richardson & Johnson, 1969).

Algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar o mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo. Estudos de MILES et. al., em 1954, demonstraram que se tratava de um processo ativo e sem relação com alterações na pressão intra-renal. WAUGH (1958) concluiu que o processo autorregulatório não tinha relação com a presença de

corpúsculos sanguíneos, demonstrado anteriormente por KINTER & PAPPENHEIMER (1956) e que, provavelmente era decorrente de uma ativa resposta miogênica a alterações de pressão. Posteriormente, esse mesmo autor (WAUGH, 1964) também sugeriu que uma reação metabólica local em resposta a pressão glomerular transcápsular controlaria a resistência arteriolar aferente e estaria envolvida no fenômeno de autorregulação. O achado de uma relação inversa entre pressão de perfusão e diâmetro arteriolar suportam a teoria miogênica de autorregulação (SILVER & SILVER, 1965), contestada por HINSHAW et. al. (1960) que relacionam o fenômeno a alterações na pressão tecidual e na pressão extravascular na cápsula de BOWMANN. Para NAVAR (1978) um mecanismo de feed-back tubular distal - glomerular é o mediador dos ajustamentos autorregulatórios na resistência vascular renal.

Para evitar a possível confusão com autorregulação, foi proposto o termo escape vascular (HENRICH & LUTZ 1971), que tem tido aceitação internacional e passará a ser utilizado nesse trabalho.

Desde sua primeira descrição (FOLKOW et. al. 1964, a e b), o escape vascular vem sendo estudado por vários grupos de pesquisadores, os quais têm encontrado o fenômeno tanto utilizando a estimulação elétrica como também após a infusão de agonistas alfa adrenérgicos ou outras substâncias vasoconstrictoras (DRESEL & WALLENTIN, 1966; BAKER & MENDEL, 1967) e, até mesmo, com utilização de substâncias vasodilatadoras (KOO & CHENG, 1976). Tem sido também demonstrado que o processo é encontrado nos mais variados leitos vasculares além do intestino, como no baço, (GREENWAY et. al., 1968; HENRICH & LUTZ 1971), no rim (FEIGL et. al. 1964; JOHANSSON et. al., 1970; DISALVO & FELL 1971; FONTELES et. al., 1974; FINK & BRODY, 1978), no músculo esquelético (GEROVA & GERO, 1968), no fígado (GREENWAY et. al. 1967), na microcirculação cerebral (KOO & CHENG, 1976) e mesmo em vasos isolados (FARA & ROSS, 1972). KIRUCHI & RODBARD (1974), estudando a constrição simulada em modelos com circulação artificial, verificaram que os fenômenos do escape vas-

cular e da hiperemia pós-escape lembravam os efeitos gerados por mudanças na pressão capilar transmural. Essa diversidade de distribuição, e a presença do escape em várias espécies de animais, faz-nos crer que se trata provavelmente de um processo universal e que pode ter, em determinados leitos vasculares, um papel fundamental na homeostase funcional, regulando a manutenção do fluxo e, sobretudo, o aporte metabólico ao órgão.

O escape vascular ocorre com intensidade e frequência diferentes, dependendo do tipo do leito vascular, da espécie animal e também do tipo de estímulo empregado. Os vasos intestinais, por exemplo, exibem escape com muita frequência e intensidade (FOLKOW et. al. 1964; DRESEL & WALLENTIN 1966), o mesmo ocorrendo com os vasos do fígado (GREENWAY et. al. 1967), enquanto que, nos vasos renais, o escape é menos frequentemente encontrado (FEIGL et. al. 1964; JOHANSSON et. al. 1970). Por outro lado, a infusão de substâncias adrenérgicas é incapaz de induzir o escape na mesma frequência que a estimulação elétrica de fibras nervosas (LUTZ & HENRICH, 1973).

Apesar de várias tentativas, não se conseguiu ainda elucidar os mecanismos envolvidos no processo do escape. Várias são as propostas apresentadas ao longo desses vinte anos, mas nenhuma é suficientemente consistente para explicar o fenômeno em toda a sua extensão. FOLKOW et. al. (1964 b), ao descreverem pela primeira vez o fenômeno, sugeriram que se tratava de um ajustamento local, com uma redistribuição de fluxos onde estariam envolvidos os "shuntlike vessels", descritos por SPANNER em 1932. Sugeriram ainda que uma redução do fluxo sanguíneo da mucosa permitiria um acúmulo local de metabólitos, os quais poderiam ser responsáveis pelo mecanismo do escape vascular.

Com o desenvolvimento das pesquisas, muitas dúvidas foram surgindo e novas propostas foram lançadas na tentativa de explicar o fenômeno.

A possibilidade da existência da redistribuição de

fluxo da mucosa para a submucosa é apoiada por vários autores (FOLKOW, 1967; DRESEL & WALLENTIN, 1966; JOHANSSON et. al., 1970). O mecanismo envolvido nessa redistribuição, é que não foi devidamente esclarecido. A redução pura e simples do fluxo sanguíneo, quando da estimulação nervosa ou humoral, não parece ser responsável pelo escape vascular, pois experimentos, onde o fluxo era mantido constante, demonstraram a persistência do fenômeno (DRESEL & WALLENTIN, 1966). A redistribuição do fluxo também parece não depender apenas de uma abertura passiva dos vasos de baixa resistência nem tampouco da ação direta de fibras adrenérgicas sobre esses vasos, já que existe um retardo entre a diminuição do fluxo e a instalação do processo (DRESEL & WALLENTIN, 1966).

Baseado no fato de que as respostas dos vasos intestinais, quando submetidos à estimulação elétrica, são semelhantes àquelas que ocorrem durante a infusão de compostos vasoativos, foi também sugerido que poderia haver uma distribuição seletiva das fibras adrenérgicas vasoconstritoras, provavelmente na região basal da mucosa, e que os receptores alfa adrenérgicos se distribuiriam de maneira similar (DRESEL & WALLENTIN, 1966). Por outro lado, a não observância do escape com vasopressina fez com que se defendesse a participação dos receptores alfa, como um pré-requisito para a ocorrência do escape (DRESEL & WALLENTIN, 1966). Contra essa idéia existem algumas evidências: a ocorrência de um grau de escape muito baixo com a infusão de um alfa adrenotrópico puro, a metoxamina, e a observação do fenômeno com substâncias não adrenérgicas como a angiotensina (ROSS, 1971). FONTELES (1984), também observou o escape com compostos do tipo da angiotensina II. A infusão de vasopressina em segmentos arteriais isolados (FARA & ROSS, 1972) foi também capaz de produzir o escape vascular. Além disso, a infusão de angiotensina II, vasopressina e PGs 2 alfa, em artéria mesentérica superior de ratos, produziu o escape vascular (HENRICH & LUTZ, 1971).

A existência do escape vascular em segmentos de ar

térias isoladas fez com que alguns autores (FARA & ROSS, 1972) sugerissem que o fenômeno estaria ligado a uma propriedade intrínseca do músculo liso de algumas artérias. A variabilidade dos padrões do escape entre os vários leitos vasculares, descritos "in vivo", pode refletir diferenças inerentes à musculatura lisa em cada um desses segmentos. No entanto, JOHANSSON et. al. (1970) não atribuíram o escape à perda da responsividade do músculo liso vascular ao transmissor adrenérgico quando estudaram a infusão intra arterial de NOR em vasos renais.

Em 1974, FONTELES et. al., demonstraram que o escape vascular no rim perfundido ocorre, mesmo na presença de hipotermia, a 15°C, onde os processos de recaptção neuronal e extraneuronal estão virtualmente abolidos. Nessas observações, os autores perfundiram os rins com altas concentrações de potássio, o que nos leva a crer que os músculos lisos vasculares encontravam-se despolarizados. Ainda assim o escape se verificou.

ROSS (1967, 1970, 1971) relacionou o escape vascular à participação de receptores beta adrenérgicos. Esse investigador observou que, para níveis equivalentes de aumento da resistência inicial, a infusão de NOR produziu escape mais pronunciado do que a estimulação elétrica. Sugeriu então que esta variação poderia estar relacionada com diferenças na distribuição de NOR liberada nas terminações nervosas ou infundida. Haveria, portanto, diferentes graus de ativação dos receptores beta adrenérgicos. Essas conclusões se baseiam no fato de que o tratamento prévio com propranolol diminuiu a magnitude do escape produzido pela NOR infundida (GEROVA & GERO, 1968; PEIPER et. al., 1969) e não alterou aquele produzido pela estimulação elétrica nervosa. Essa idéia é reforçada pelo fato de que a infusão de fenilefrina e metaraminol, beta agonistas fracos, está associada a um menor grau de escape e que a metoxamina, que não é um beta agonista, praticamente não produz escape. Esse envolvimento dos receptores beta com o escape vascular é refutado por alguns (GREENWAY et. al., 1967 e 1968; HENRICH

et. al., 1974; SINGBARTI & HENRICH, 1974), sendo difícil de ser explicado pelo menos no rim de coelho onde não se encontrou esse tipo de receptor (FONTELES & AHLQUIST, 1980), mas onde se observou o escape.

A possibilidade de que o escape esteja relacionado com o acúmulo de metabólitos conseqüentes à constrição da mucosa se torna duvidosa quando se atenta para o fato de que o fenômeno foi também encontrado com a infusão de drogas que produzem vasodilatação (KOO & CHENG, 1976). Seria necessária a existência de metabólitos vasodilatadores e também vasoconstrictores para explicar esse tipo de comportamento (KOO & CHENG, 1976). Há também quem não aceite a existência de uma redistribuição de fluxo com a constrição dos vasos da mucosa e subsequente dilatação dos vasos de submucosa (FOLKOW et. al., 1964; DRESEL & WALLENTIN, 1966; BAKER & MENDEL, 1967), propondo que os mesmos elementos que se contraem inicialmente, posteriormente se relaxam (RICHARDSON & JOHNSON, 1970; ROSS, 1971; KOO & CHENG, 1976).

Por outro lado, desde que NEEDLEMAN et. al. (1974) determinaram em coelhos que o estímulo alfa adrenérgico promovia a liberação de PGs, várias têm sido as hipóteses ligando PGs com autorregulação. No entanto, nenhum trabalho relacionou dose com escape.

McGIFF et. al. (1972), estão entre os primeiros pesquisadores que sugeriram o possível envolvimento das PGs com o escape renovascular. Observaram esses autores que, durante a infusão de NOR em rins de cães, havia uma diminuição de fluxo sanguíneo renal, o qual logo se seguia de um aumento desse fluxo. Concomitantemente a esse aumento de fluxo, os autores verificaram uma elevação na concentração sanguínea de uma substância com propriedades físicoquímicas, cromatográficas e biológicas das PGs, da série E. Neste mesmo trabalho, demonstraram ainda que, quando não havia a recuperação do fluxo sanguíneo pós-estímulo, não ocorria um aumento de PGs no sangue venoso. O escape não foi encontrado ou o foi em pequena intensidade quando os rins

foram submetidos a estimulação elétrica nervosa, não se observando também o aumento da liberação de PGs.

Também já foi demonstrado que as PGs, principalmente as da série E, modulam a transmissão adrenérgica em vários tecidos (HEDQUIST, 1970; MALIK, 1978). As PGE₂, através da inibição da liberação de transmissores adrenérgicos, reduzem a resposta dada pela estimulação nervosa simpática (MALIK & McGIFF, 1975). Portanto, além de possuírem potentes ações vasodilatadoras renais, as PGE₂ e, em grau menor as PGA₂, antagonizam a ação vasoconstritiva e antidiurética renais da estimulação nervosa simpática.

A influência fisiológica de PG_s sobre o fluxo sanguíneo regional também já foi estudada em vários tecidos de coelhos não anestesiados, antes e depois de indometacina, quando se demonstrou a importância das PGs no controle do fluxo sanguíneo (BILL, 1979).

As PGs parecem também envolvidas na regulação do tonus vascular. Essa hipótese foi sugerida pela demonstração de que a inibição da síntese de PGs estava associada com um aumento do tonus vascular basal no baço de gatos (FERREIRA et. al., 1973) e que o ácido aracdônico que aumenta a síntese de PGs diminuiu o tonus vascular basal no rim de coelho (MALIK & McGIFF, 1975).

Portanto, o envolvimento das PGs com o tonus vascular (FERREIRA et. al., 1973; MALIK & McGIFF, 1975), a sua propriedade de inibir a resposta vasoconstrictora do estímulo adrenérgico, a sua maior liberação quando da estimulação elétrica renal (NEEDLEMAN et. al., 1974), além da comprovação de sua participação no escape renovascular em cães (McGIFF et. al., 1972), são dados suficientes para se pesquisar um possível envolvimento das PGs no mecanismo desse escape renovascular.

Como se vê, não existem até o momento definições exatas quanto aos possíveis mecanismos envolvidos no escape vascular. Muita coisa ainda está para ser esclarecida, e a demanda de novas pesquisas é inegável. A possibilidade do

envolvimento de qualquer dos elementos acima comentados existe, mas há necessidade de maiores fundamentações para a satisfação de inúmeros questionamentos.

O envolvimento de PGs na regulação dos receptores adrenérgicos presinápticos do tipo α (LANGER, 1981; WENNMALM & DRUNDIN, 1978; FRAME & HEDQVIST, 1975) abre novas possibilidades para o estudo da correlação escape-receptor adrenérgico. No entanto, os dados da literatura ainda são muito escassos no tocante aos receptores α pressinápticos renais e a sua participação na circulação e nos processos renais de transporte.

OBJETIVOS

A presente pesquisa visou, sobretudo, estudar a distribuição do escape vascular renal ou escape renovascular em face de diferentes concentrações de neuro-hormônio adrenérgico, no sentido clássico de uma curva cumulativa do tipo dose resposta.

O outro ponto que norteou este trabalho foi de verificar a participação das PGs no mecanismo do escape. Finalmente, estudou-se a participação neural no fenômeno, mediante o bloqueio reserpínico.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

2.1 - Procedimento Cirúrgico

Coelhos de ambos os sexos, pesando entre 700g e 1,5 kg, em jejum prévio de 24 horas, com livre acesso à água, foram anestesiados com Tionembutal (30 mg/kg de peso), por via intraperitoneal. Antes do procedimento cirúrgico, os animais receberam 500 unidades de heparina por via venosa. A seguir, foi feita uma incisão média na região abdominal, seguindo a linha alba, desde o púbis até o esterno. As vísceras abdominais foram então rebatidas para a direita com a finalidade de melhor evidenciar o rim esquerdo. O pedúnculo renal e o ureter foram identificados e dissecados cuidadosamente, evitando-se traumatizar o parênquima renal. Retirou-se, a seguir, a cápsula renal. Fez-se então a ligadura dos vasos renais, isolando-os e seccionando-os, em seguida. A artéria renal foi seccionada próximo à aorta e a veia renal bem próximo ao rim. Da mesma forma, o ureter foi também ligado e seccionado. Imediatamente o rim foi colocado em uma placa de Petri contendo solução fria de Krebs Henseleit (KREBS & HENSELEIT, 1932) e a artéria renal canulada, iniciando-se logo a perfusão com a KH através de uma seringa de 20 ml. O ureter foi a seguir também canulado com um tubo de polietileno PE 50 e o rim prontamente adaptado ao sistema. O tempo máximo decorrido entre a retirada do rim e o início da perfusão foi de 3-4 minutos.

2.2 - Solução para Perfusão

A composição da solução de KH em mmoles foi a seguinte: NaCl-136,0; KCl-2,38; NaHCO_3 -12,5; MgSO_4 -0,60; NaH_2PO_4 -0,60; Glicose-50,0; CaCl-1,27.

Para cada litro da solução foram ainda adicionados ácido ascórbico 125 mg/l; inulina 50 mg/l e heparina 4.000 U/l. O pH final da solução foi sempre ajustado para 7.3.

2.3 - Sistema de Perfusão

O sistema de perfusão era composto de uma bomba Harvard do tipo A, semi-pulsátil (Harvard Peristaltic Pump), previamente calibrada. A solução perfusora era previamente aquecida em banho-maria, a 37°C e oxigenada com uma mistura de 95% de O_2 e 5% de CO_2 . A seguir, essa solução era colocada dentro de um frasco de Erlenmeyer, o qual era posicionado sem flutuação dentro de um banho-maria devido à colocação de uma tampa de chumbo, na boca do frasco. Essa tampa possuía um orifício central por onde passavam os tubos contendo o carbogênio e a solução KH. A temperatura do perfusato, após a bomba, era mantida por um permutador de calor até sua entrada no rim. Por sua vez, o órgão era mantido a 37°C por uma jaqueta de vidro. Detalhes do sistema de perfusão (perfusato não recirculado) podem ser vistos na figura 1.

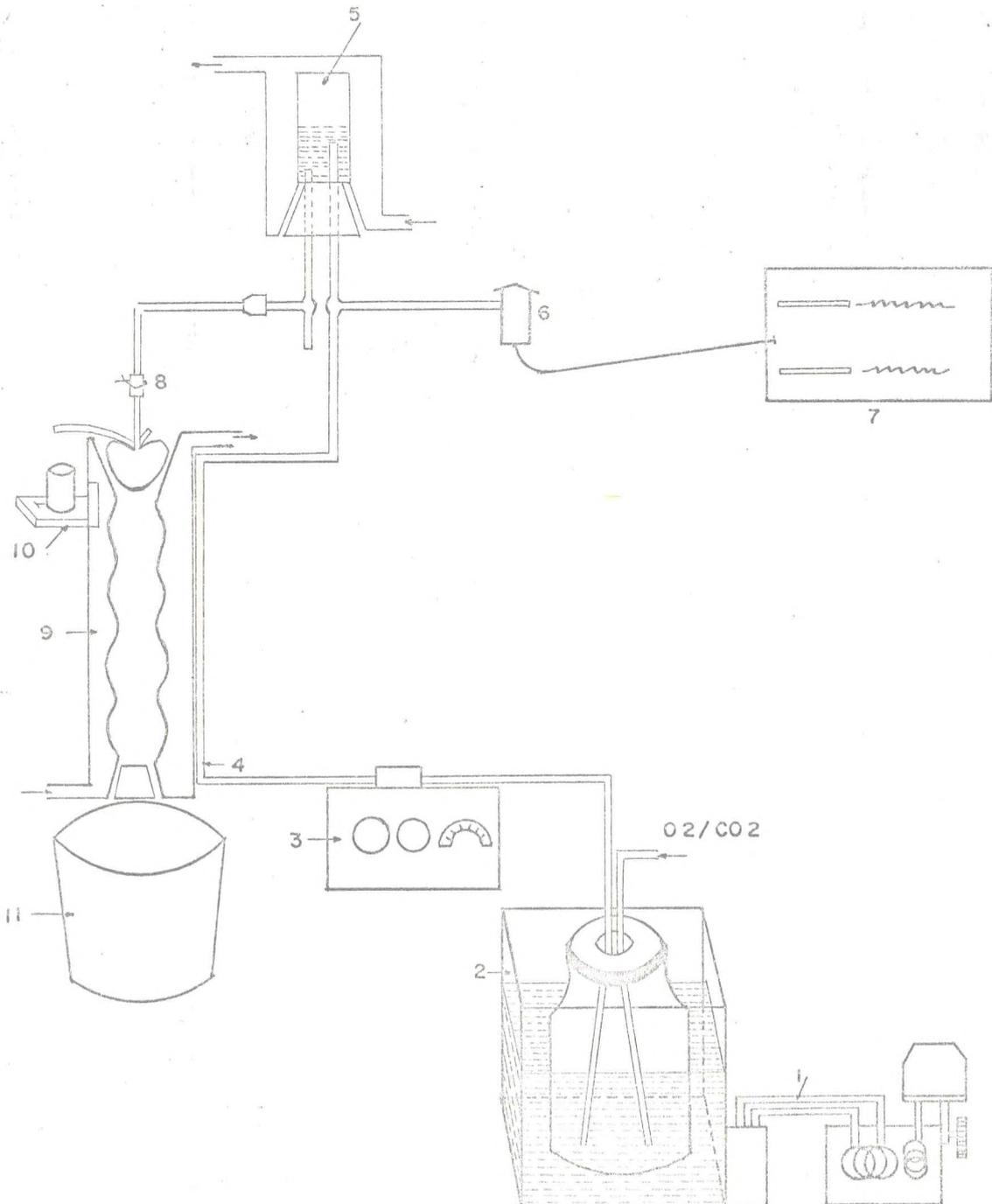
O sistema de perfusão adotado é uma modificação do utilizado em trabalhos anteriores em nosso laboratório (COSTA e FORTI & FONTELES, 1977; COSTA e FORTI & FONTELES, 1979), devido à necessidade de determinação de curvas dose - resposta para NOR em sistema de perfusão renal aberto (FONTELES & JESKE, 1980). A cada 10 minutos um Erlenmeyer contendo solução de KH com uma certa concentração de NOR era substituído por outro de concentração maior, previamente aquecido e oxigenado.

FIGURA 1

Diagrama do Sistema de Perfusão do Rim de Coelho

LEGENDAS:

- 1 - Termostato Circulador
- 2 - Banho-Maria e Reservatório do Perfusato
- 3 - Bomba de Perfusão
- 4 - Tubo de Polietileno
- 5 - Catabolhas
- 6 - Transdutor de Pressão
- 7 - Registrador Gráfico
- 8 - Canula Arterial
- 9 - Permutador de Calor
- 10 - Coletor de Urina
- 11 - Coletor de Perfusato



2.4 - Medidas Fisiológicas

Vários parâmetros fisiológicos foram avaliados durante esses experimentos.

2.4.1 - Velocidade de Fluxos

O perfusato e a urina foram coletados a cada 10 minutos e medidos em cilindros graduados. O fluxo de perfusato foi calculado dividindo-se o volume pelo intervalo de tempo e pelo peso renal corrigido, isto é, mediante a subtração da água ganha durante a perfusão.

O fluxo de urina foi calculado, dividindo-se o volume pelo intervalo de tempo e pelo peso do rim corrigido. Os resultados dos fluxos foram expressos em ml/g/min.

A correção do peso do rim foi obtida mediante o cálculo da diferença entre o peso do rim direito e do rim perfundido. Essa diferença foi considerada como acréscimo de peso devido à água após a perfusão (LITTLE & COHEN, 1974).

2.4.2 - Resistência Vascular

A resistência vascular foi calculada de acordo com a expressão:

$$R = PM/F_x$$

onde R é a resistência periférica; PM é a pressão de perfusão média em mm/Hg; e F_x é o fluxo de perfusato em ml/g/min. O uso da pressão média (PM) deveu-se ao caráter semi-pulsátil da bomba de perfusão.

A PM foi calculada segundo a fórmula proposta por LITTLE,- (1981).

$$PM = PD + 1/3 PP$$

onde: PM = Pressão Média; PD = Pressão Diastólica e PP = Pressão de Pulso.

2.4.3 - Clearance de Inulina

Amostras de urina e do perfusato efluente foram coletadas em intervalos regulares e congeladas a 20°C até as determinações químicas serem realizadas.

Concentrações de inulina foram determinadas por medidas da inulina adicionada ao perfusato, e da quantidade encontrada na urina através do método descrito por WASER et al (1955) conforme modificações citadas por FONTELES et al. (1983).

O cálculo do clearance de inulina foi feito como segue:

$$C_i = \frac{U \cdot V}{P}$$

onde: U é a concentração urinária de inulina (ug/ml); V é o volume de urina (ml/min) e P é a concentração de inulina no perfusato (ug/ml), de acordo com PITTS (1974).

2.4.4 - Pressão de Perfusão

Durante todos os períodos experimentais, a pressão de perfusão foi registrada continuamente mediante o emprego de um transdutor Statham P 23AC.

Os registros eram realizados em polígrafo Narco Bio Systems de quatro canais.

2.4.5 - Escape Renovascular

Durante o estudo do efeito vasoconstrictor da NOR, mediu-se a variação da pressão de perfusão do seu pico máximo à sua estabilização. O decremento deste valor máximo, durante o registro da pressão de perfusão, expresso percentualmente, corresponde à medida do escape renovascular (FONTELES & JESKE, 1980). Uma expressão gráfica do fenômeno pode ser visto na Figura 2.

2.5 - Protocolo Experimental

Os rins de todos os grupos experimentais foram perfundidos com NOR diluída na solução de KH de acordo com o esquema visto na Figura 3.

Foram selecionados 4 grupos de coelhos

Grupo 1 - Grupo Controle (7 experiências)

Sete Coelhos foram usados sem qualquer tratamento prévio com drogas, exceto o anestésico. A perfusão foi realizada com infusão de solução de KH e curvas cumulativas de NOR foram determinadas.

Grupo 2 - Coelhos pré-tratados com AAS (7 experiências)

Diluiu-se uma ampola de 400 mg de AAS na proporção de 1:40 obtendo-se a concentração final de 10 mg/ml. Assim foram injetados nos coelhos 10 mg/kg de AAS, duas a três horas antes da experiência, via intramuscular. O restante

FIGURA 2

Registro da pressão de perfusão de rins de coelhos perfundidos com solução de KH e NOR em concentrações crescentes: $2,45 \times 10^{-7} \text{M}$; $4,9 \times 10^{-7} \text{M}$; $1,23 \times 10^{-6} \text{M}$; $2,45 \times 10^{-6} \text{M}$; $4,9 \times 10^{-6} \text{M}$; $2,45 \times 10^{-5} \text{M}$; $4,9 \times 10^{-5} \text{M}$; $2,45 \times 10^{-4} \text{M}$; $4,9 \times 10^{-4} \text{M}$.

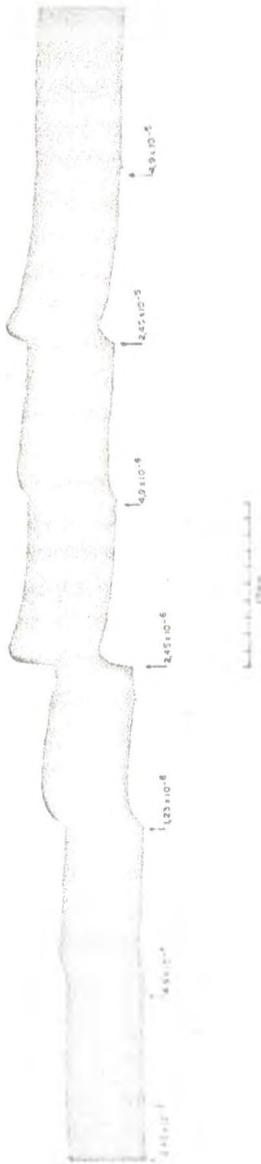
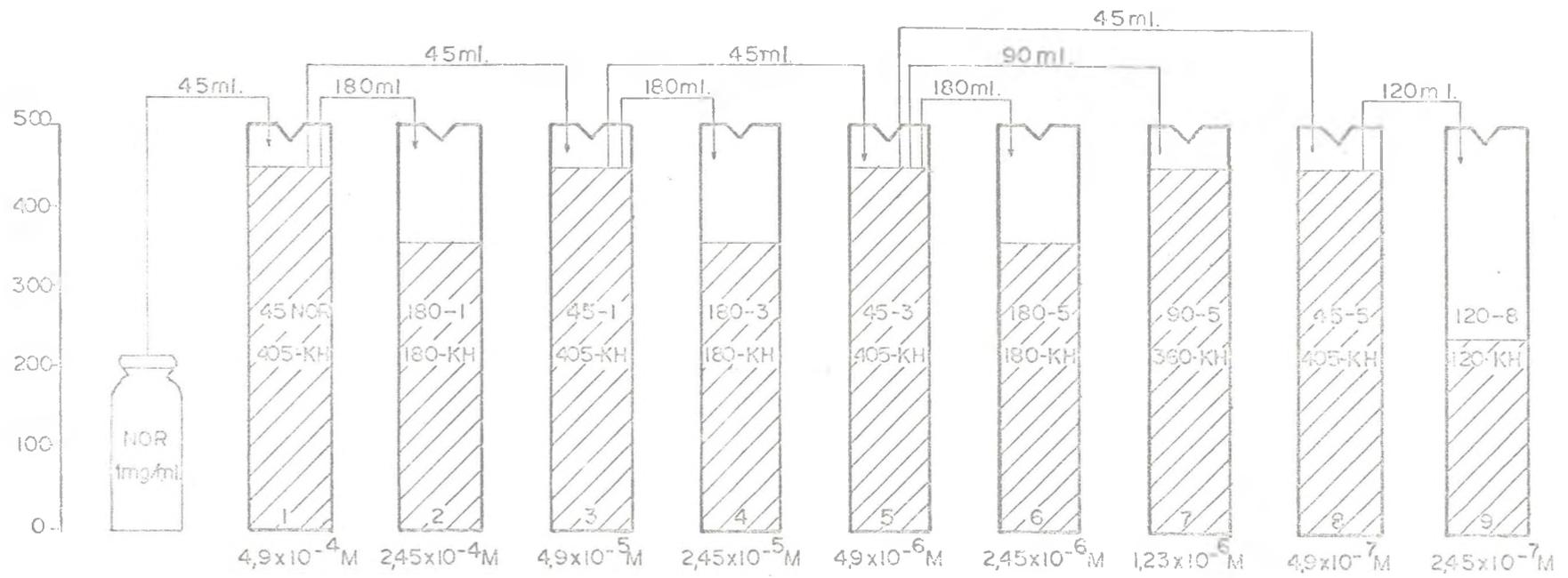


FIGURA 3

Esquema de Diluição da Solução de NOR



do AAS foi adicionado aos 4.000 ml da solução de KH utilizada para a perfusão, ficando, portanto, para cada ml de solução, aproximadamente 100ug/ml de AAS.

Grupo 3 - Coelhos pré-tratados com Indometacina (6 experiências)

Para a dissolução de indometacina, foi utilizado pequeno volume de álcool benzílico e leve aquecimento. O álcool benzílico na solução foi diluído na proporção de 1:2000.

A droga foi injetada, nos coelhos, via intra-muscular, na dose de 50 mg/kg, duas horas antes da perfusão renal. Os rins receberam indometacina durante a perfusão numa concentração de 0,33 mg por cada mililitro de KH.

Grupo 4 - Coelhos pré-tratados com Reserpina (5 experiências)

Cerca de seis a oito horas antes da perfusão renal, os coelhos foram injetados com 10 mg/kg de reserpina, por via intraperitoneal. A seguir, os seus rins foram tratados como no grupo controle. Os animais, por ocasião da cirurgia, encontravam-se geralmente bastante sedados.

Para o estudo estatístico dos parâmetros fisiológicos: Pressão de Perfusão, Resistência, Fluxo de Perfusato, Fluxo Urinário e Clearance de Inulina, algumas experiências foram excluídas, ao acaso, no sentido de se trabalhar com grupos iguais de cinco experimentos.

Cada experiência foi dividida como se segue:

- a) período de estabilização da pressão arterial, com duração de 10 minutos em que a perfusão era feita apenas com a solução de KH. O tempo de perfusão, para fins de cálculos, era iniciado somente após a estabilização do órgão.
- b) período controle após a preparação apresentar-se estável, com duração de 10 minutos, durante os quais coletou-se urina e o perfusato efluente.
- c) período de infusão de NOR na concentração de $2,45 \times 10^{-7}$

- moles, diluída na solução de KH, durante 10 minutos.
- d) período de infusão de NOR na concentração de $4,9 \times 10^{-7}$ moles durante 10 minutos.
 - e) período de infusão de NOR na concentração de $1,23 \times 10^{-6}$ moles durante 10 minutos.
 - f) período de infusão de NOR na concentração de $2,45 \times 10^{-5}$ moles, durante 10 minutos.
 - g) período de infusão de NOR na concentração de $4,9 \times 10^{-6}$ moles, durante 10 minutos.
 - h) período de infusão de NOR na concentração de $2,45 \times 10^{-5}$ moles, durante 10 minutos.
 - i) período de infusão de NOR na concentração de $4,9 \times 10^{-5}$ moles, durante 10 minutos.
 - j) período de infusão de NOR na concentração de $2,45 \times 10^{-4}$ moles, durante 10 minutos.
 - l) período de infusão de NOR na concentração de $4,9 \times 10^{-4}$ moles, durante 10 minutos.

Em todos os períodos, amostras de urina e do perfusato efluente foram coletadas em intervalos de 10 minutos, e nestas amostras foram analisadas as concentrações de inulina.

2.6 - Drogas e Sais

A reserpina foi adquirida da casa Ciba. A indometacina da Merck Sharp Dohme (divisão internacional) e a aspirina (ENDOSPRIN) da Enila.

A NOR foi adquirida da Companhia Sigma.

Todos os sais usados nesta tese eram de grau de pureza analítica e foram comprados à Companhia Merck.

2.7 - Animais

Os animais foram comprados da criação experimental do Departamento de Zootecnia da UFCe. Durante alguns dias, antes da experiência, eram alimentados com ração Purina e mantidos no biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

2.8 - Análise Estatística

O delineamento experimental utilizado neste trabalho constituiu-se de um experimento cruzado com dois fatores e cinco repetições. O fator A correspondia às drogas utilizadas como pré-tratamento (Controle, Indometacina, Reserpina e AAS), o fator B às drogas crescentes de NOR, em moles (0 ; $2,45 \times 10^{-7}$; $4,9 \times 10^{-7}$; $1,23 \times 10^{-6}$; $2,45 \times 10^{-6}$; $4,9 \times 10^{-6}$; $2,45 \times 10^{-5}$; $4,9 \times 10^{-5}$; e $2,45 \times 10^{-5}$).

As variáveis submetidas à análise de variância com base nesse delineamento experimental constituíram-se dos seguintes parâmetros fisiológicos: Pressão de perfusão, Clearance de inulina, Resistência, Fluxo urinário, Fluxo de perfusato. O delineamento aqui utilizado compreende uma análise de variância com as seguintes fontes de variação: Fator A, Fator B, Interação Ax B, Resíduo e total, e o seguinte modelo matemático:

$$X_{ijk} = u + A_i + B_j + (AB)_{ij} + E_{ijk}, \quad i = 1, \dots, 4; \quad j = 1, \dots, 9.$$

$$K = 1, \dots, 5.$$

onde:

- X_{ijk} = valor da observação do parâmetro fisiológico correspondente à droga i, à dose de NOR j e à repetição K.
- U = efeito médio verdadeiro
- A_i = efeito da droga i
- B_j = efeito da dose de NOR j

$(AB)_{ij}$ = efeito da interação droga NOR

E_{ijk} = efeito residual

Esse delineamento permite respostas às seguintes indagações:

- a)- O uso de drogas diferentes como pré-tratamento tem influência nos parâmetros fisiológicos?
- b)- O uso de doses crescentes de NOR tem influência nos parâmetros fisiológicos?
- c)- A interação droga x doses de NOR tem influência nos parâmetros fisiológicos?

As comparações "a posteriori" para os níveis do fator A tiveram por base o teste de Tukey (BOX, et. al. 1978). Já aqueles do fator B basearam-se no teste de Dunnett (DUNNETT - 1964). As comparações "a posteriori" para as interações A x B (droga versus doses de NOR) também tiveram por base o teste de Dunnett.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com nível de significância $\alpha = 0,05$.

Com relação ao fenômeno do Escape conduziu-se uma Análise Simples de Variância (com o sub-programa Oneway do SPSS), envolvendo quatro níveis do fator "Tratamento": a) AAS; b) Reserpina; c) Indometacina; d) Controle. As comparações a posteriori para os níveis do fator tratamento basearam-se nos testes de LSD (least significant difference), $\alpha = 0,01$; LSD modificado - $\alpha = 0,01$; Tukey - HSD (honestly significant difference) - $\alpha = 0,05$ e Scheffé - $\alpha = 0,01$ e $0,05$ (NIE, 1975).

3 - RESULTADOS

3.1 - Grupo Controle

A primeira observação interessante decorre do encontro do escape renovascular em todas as experiências realizadas. Entende-se aqui por escape a queda pressórica do rim perfundido na vigência de uma dose vasoconstrictora de NOR. Somente com a mudança da metodologia, mencionada anteriormente, foi possível obter escape ao longo das diferentes concentrações de NOR.

Um estudo mais detalhado de análise individual de cada dose na produção de escape está demonstrado na figura 4. Como pode ser verificado, em todo o espectro de doses de NOR, que se estende desde $2,45 \times 10^{-7} M$ a $4,9 \times 10^{-4} M$, sempre houve uma preparação que escapou diante de um maior ou menor efeito vasoconstrictor da NOR. Naturalmente que o número de rins que sofreu escape variou de acordo com a concentração de NOR. A frequência da presença do escape para cada dose de NOR está expressa pelos números colocados acima de cada coluna do grupo controle (Figura 4).

3.1.1 - Estudo Funcional do Grupo Controle

A Tabela 1 representa uma avaliação funcional das preparações controles para parâmetros selecionados, durante 90 minutos de perfusão. A cada 10 minutos foram realizadas medidas da pressão de perfusão, de fluxo de perfusato renal, da resistência, do fluxo urinário e do clearance de inulina. Sabe-se que essas condições são um tanto não fi-

FIGURA 4

Distribuição do percentual de declínio da pressão de perfusão máxima (escape renovascular) em rins de coelhos perfundidos com solução de KH contendo NOR em concentrações crescentes: B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

Os números encontrados acima das colunas indicam o número de experimentos (numerador) e a frequência do escape (denominador) naquele grupo.

O período B1, não apresentado na figura, corresponde a aos 10 minutos de perfusão com KH, na ausência de NOR.

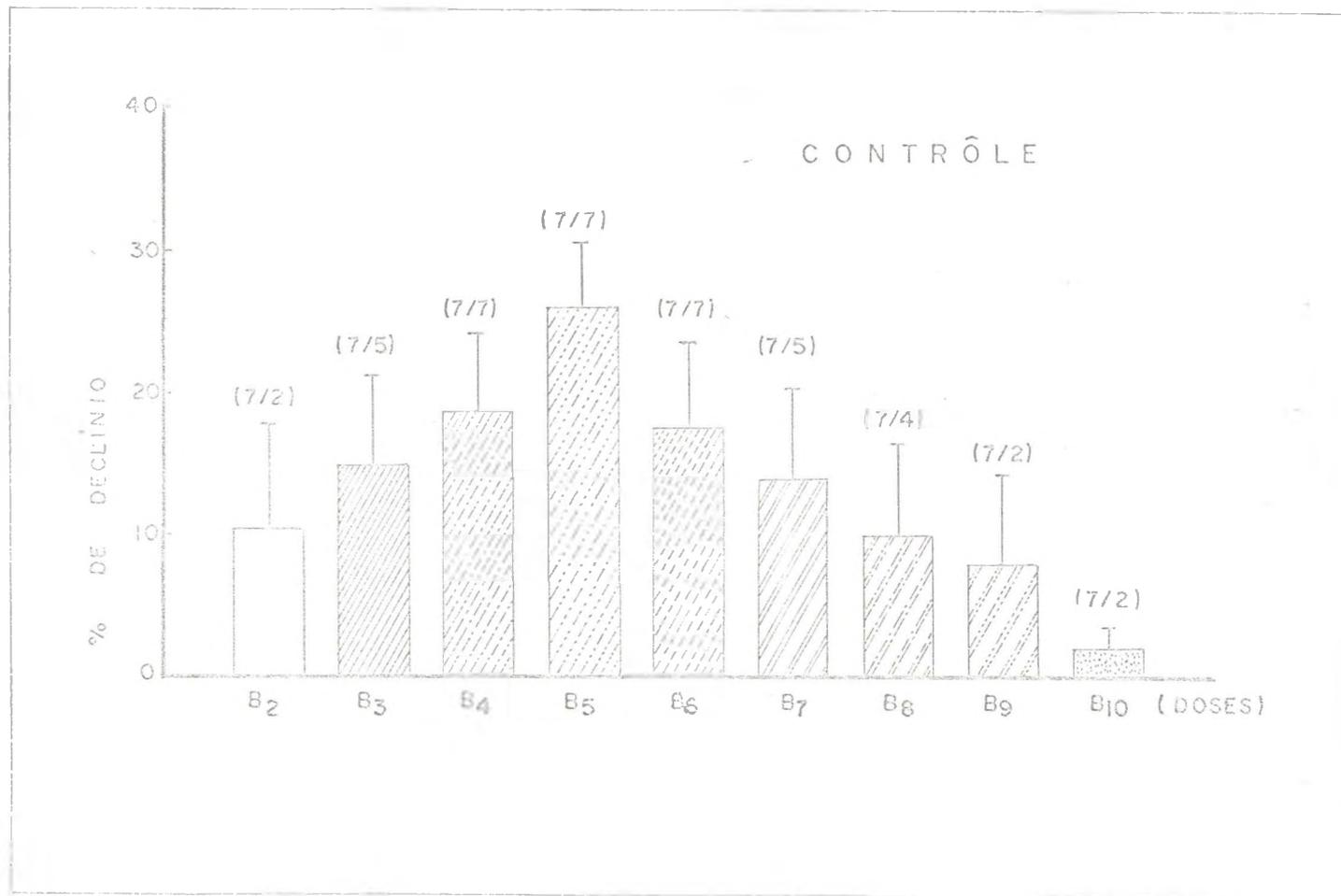


TABELA 1 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins perfundidos de coelho.

Tempo (Min)	Dose de NOR (M)	Pressão de Perfusão (mmHg)	Fluxo de Perfusato ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Resistência ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}}$)	Fluxo Urinário ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Clearance de Inulina (ml.min^{-1})
10	*	182,41 \pm 50,67	2,60 \pm 0,24	58,59 \pm 9,76	0,17 \pm 0,02	0,33 \pm 0,07
20	2,45x10 ⁻⁷	196,88 \pm 59,60	2,44 \pm 0,24	64,96 \pm 10,29	0,20 \pm 0,03	0,33 \pm 0,05
30	4,9 x10 ⁻⁷	211,75 \pm 52,91	2,43 \pm 0,22	72,85 \pm 7,09	0,23 \pm 0,02	0,31 \pm 0,06
40	1,23x10 ⁻⁶	263,56 \pm 44,97	2,52 \pm 0,23	99,43 \pm 11,57	0,16 \pm 0,02	0,27 \pm 0,05
50	2,45x10 ⁻⁶	299,85 \pm 30,62	2,60 \pm 0,24	116,32 \pm 10,17	0,16 \pm 0,04	0,26 \pm 0,08
60	4,9 x10 ⁻⁵	291,38 \pm 64,91	2,49 \pm 0,26	104,10 \pm 11,88	0,16 \pm 0,04	0,20 \pm 0,03
70	2,45x10 ⁻⁵	264,73 \pm 53,27	2,50 \pm 0,22	98,73 \pm 11,74	0,17 \pm 0,04	0,23 \pm 0,05
80	4,9 x10 ⁻⁵	247,77 \pm 46,05	2,48 \pm 0,18	93,14 \pm 10,44	0,18 \pm 0,03	0,24 \pm 0,05
90	2,45x10 ⁻⁴	234,29 \pm 42,36	2,48 \pm 0,23	86,17 \pm 7,30	0,20 \pm 0,04	0,24 \pm 0,06

* Período controle para equilíbrio da linha de base da preparação. Rins perfundidos somente com a solução de KH.

Os valores estão apresentados em média \pm erro padrão da média.

siológicas devido ao grande efeito vasoconstrictor imposto pela NOR, em concentrações crescentes, sem recuperação do relaxamento basal. A pressão de perfusão variou de $182,41 \pm 50,67$ mm/Hg a $299,85 \pm 30,62$ mm/Hg correspondendo a um incremento pressórico de mais de 100 mm de Hg. Nas três últimas curvas verificou-se uma diminuição da pressão de perfusão o que se interpretou como uma dessensibilização da preparação ao neuro-hormônio adrenérgico. Não houve grandes variações do fluxo da solução perfusora. Por sua vez, utilizou-se nestas experiências um fluxo bem maior do que aqueles usados em outras experiências farmacológicas em rins de coelhos (FONTELES et. al. 1974); COSTA-E-FORTI & FONTELES, 1979), com o objetivo de se evitar uma isquemia muito grande no órgão, já que se perfundiram concentrações elevadas de NOR. Em decorrência, a pressão de perfusão basal foi maior que a descrita em outros trabalhos (FONTELES & KAROW, 1977; COSTA-E-FORTI & FONTELES, 1979). Deste modo, as diferenças de fluxos foram diminutas. No tocante à resistência, esta variou com a pressão de perfusão, aumentando substancialmente à medida que as doses de NOR aumentaram. A análise do fluxo urinário mostrou um pequeno aumento durante a infusão das duas primeiras doses de NOR, em relação ao período de estabilização ou período controle. Logo após, houve declínio que prosseguiu com uma nova tendência para aumentar. Já no que diz respeito ao clearance de inulina a vasoconstricção adrenérgica diminuiu a filtração com o tempo, o que seria esperado.

3.2 - Grupo Aspirina

A análise estatística não demonstrou diferença significativa entre o grupo controle e o AAS, com relação ao aparecimento do escape. Observando-se a figura 5, verifica-se que as maiores frequências de escape fo-

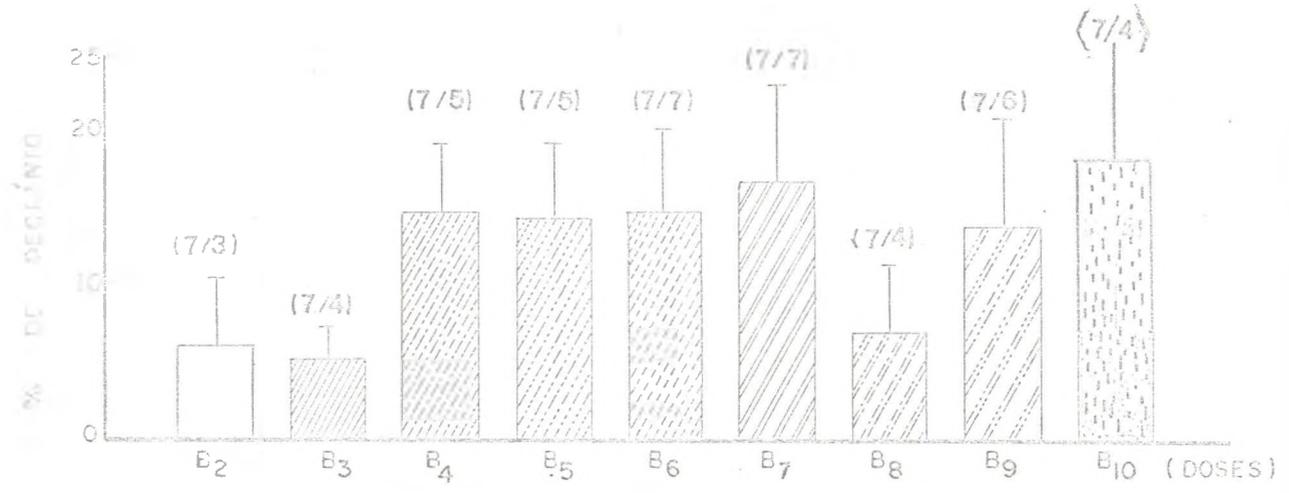
FIGURA 5

Distribuição do percentual de declínio da pressão de perfusão máxima (escape reno-vascular) em rins de coelhos pré-tratados com AAS (10mg/kg) e perfundidos com AAS (10µg/ml) dissolvido em solução de KH contendo NOR em concentrações crescentes: B2 = $2,45 \times 10^{-7}$; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

Os números encontrados acima das colunas correspondem ao número de experimentos (numerador) e à frequência de escape (denominador) naquele grupo.

O período B1, não apresentado na figura corresponde aos 10 minutos de perfusão com KH, na ausência de NOR.

A A S



ram encontradas nas doses B_6 e B_7 de NOR. Já com relação à intensidade observa-se que nesse grupo os escapes se situaram no máximo em torno de 18% enquanto que no grupo controle atingiram valores médios de 20 a 25% nas doses em que ocorreram com maior frequência.

3.2.1 - Estudo Funcional do Grupo Aspirina

Os dados relativos aos estudos funcionais do grupo AAS são registrados na Tabela 2. Podemos observar que as médias de pressão de perfusão variaram de $187,09 \pm 24,11$ mm/Hg a $306,32 \pm 49,64$ mm/Hg durante 90 minutos de duração do experimento, correspondendo a um incremento de mais de 100 mm/Hg, como ocorreu com o grupo controle. A pressão se elevou a partir da primeira dose de NOR ($2,45 \times 10^{-7}$ M), atingindo seu pico máximo na dose $2,45 \times 10^{-5}$ M, diminuindo nas doses subsequentes, mas permanecendo sempre bem acima dos níveis iniciais.

O fluxo de perfusato, após uma elevação a partir da dose de $4,9 \times 10^{-7}$ M, de NOR permaneceu praticamente constante ao longo de todo experimento, o mesmo ocorrendo em relação ao fluxo urinário. A resistência seguiu padrão semelhante ao da pressão de perfusão, com uma elevação de $78,30 \pm 8,58$ mm/Hg a $121,16 \pm 15,40$ mm/Hg, com o pico máximo sendo atingido na dose de $2,45 \times 10^{-5}$ M de NOR, observando-se também uma queda posterior, nas duas doses finais, como ocorreu com a pressão de perfusão. Quanto ao clearance de inulina observou-se uma elevação inicial com uma queda nas doses $1,23 \times 10^{-6}$ M e $2,45 \times 10^{-6}$ de NOR, e nova elevação nas doses seguintes, representando, talvez, um reajuste dos vasos glomerulares à vasoconstrição crescente.

TABELA 2 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins de coelhos, pré-tratados (10mg/ml) e perfundidos (100µg/ml) com A.A.S.

Tempo (min)	Dose de NOR (M)	Pressão de Perfusão (mmHg)	Fluxo de Perfusato (ml.g.min ⁻¹)	Resistência ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}}$)	Fluxo Urinário (ml.g ⁻¹ .min ⁻¹)	Clearance de Inulina (ml.min ⁻¹)
10	*	187,09±24,11	2,41±0,26	78,30±8,58	0,19±0,04	0,24±0,08
20	2,45x10 ⁻⁷	201,72±10,77	2,34±0,31	92,85±15,47	0,19±0,03	0,30±0,10
30	4,9 x10 ⁻⁷	213,18± 7,93	2,50±0,24	89,45±10,99	0,22±0,04	0,27±0,06
40	1,23x10 ⁻⁶	229,81± 8,95	2,51±0,25	96,91±13,57	0,22±0,04	0,19±0,05
50	2,45x10 ⁻⁶	288,7 ±42,12	2,52±0,25	115,70±12,30	0,18±0,03	0,19±0,07
60	4,9 x10 ⁻⁶	303,26±46,65	2,55±0,28	118,54±11,95	0,19±0,04	0,27±0,14
70	2,45x10 ⁻⁵	306,32±49,64	2,53±0,28	121,16±15,40	0,21±0,05	0,29±0,10
80	4,9 x10 ⁻⁵	273,26±49,92	2,48±0,26	110,17±13,20	0,21±0,05	0,37±0,14
90	2,45x10 ⁻⁴	271,77±49,34	2,51±0,25	107,69±14,58	0,23±0,06	0,31±0,12

* Período controle para equilíbrio da linha de base de preparação. Rins perfundidos com solução de K.H e A.A.S, sem NOR. Os valores estão apresentados em média ± erro padrão da média, com exceção das doses de NOR.

3.3 - Grupo Indometacina

A análise estatística demonstrou diferença significativa entre esse grupo e o controle (LSD - $\alpha = 0,01$, Tukey - HSD - $\alpha = 0,05$ e Scheffé - $\alpha = 0,01$), como também com relação ao grupo AAS (LSD - $\alpha = 0,01$; Tukey - HSD - $\alpha = 0,05$ e Scheffé - $\alpha = 0,05$).

Observando-se a figura 6, verifica-se que a intensidade de escape renovascular foi bem menor no grupo Indometacina do que no Controle (figura 4) e AAS (figura 5), principalmente quando se leva em consideração as doses de NOR acima de B3 e B4. Os percentuais de declínio (escape) a partir dessa dose permaneceram abaixo de 5%, mostrando nítida diferença daquela distribuição encontrada no grupo controle. Há um verdadeiro achatamento da curva de distribuição nas doses médias. A frequência dos escapes também se reduziu muito em relação àquela encontrada no grupo controle.

3.4 - Estudo Funcional do Grupo Indometacina

8203009/28

Os dados relativos aos estudos funcionais do grupo da indometacina estão registrados na Tabela 3. Nela observa-se que as médias da pressão de perfusão variaram de $199,17 \pm 15,94$ mmHg a $280,38 \pm 32,20$ mmHg, durante os 90 minutos do experimento, correspondendo a um acréscimo pressórico de aproximadamente 80 mmHg. A pressão se elevou a partir da primeira dose de NOR ($2,45 \times 10^{-7}$ M), atingindo seu ponto máximo com a dose de $2,45 \times 10^{-9}$ M de NOR para cair novamente nas duas últimas doses. Quanto ao clearance de inulina, este se elevou a partir da primeira dose permanecendo sempre em elevação até o final do experimento. O fluxo do perfusato apresentou declínio aparente desde a primeira dose de NOR até o final, ocorrendo o inverso com o fluxo urinário, pois este se elevou a partir da pri

FIGURA 6

Distribuição do percentual de declínio da pressão de perfusão máxima (escape reno-vascular) em rins de coelhos pré-tratados com Indometacina (50mg/kg) e perfundidos com Indometacina (0,33mg/ml) dissolvida em solução de KH contendo NOR em concentrações crescentes: B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

Os números encontrados acima das colunas indicam o número de experimentos (numerador) em relação à frequência de escape (denominador) naquele grupo.

O período B1, não apresentado na figura corresponde aos 10 minutos de perfusão com KH, na ausência de NOR.

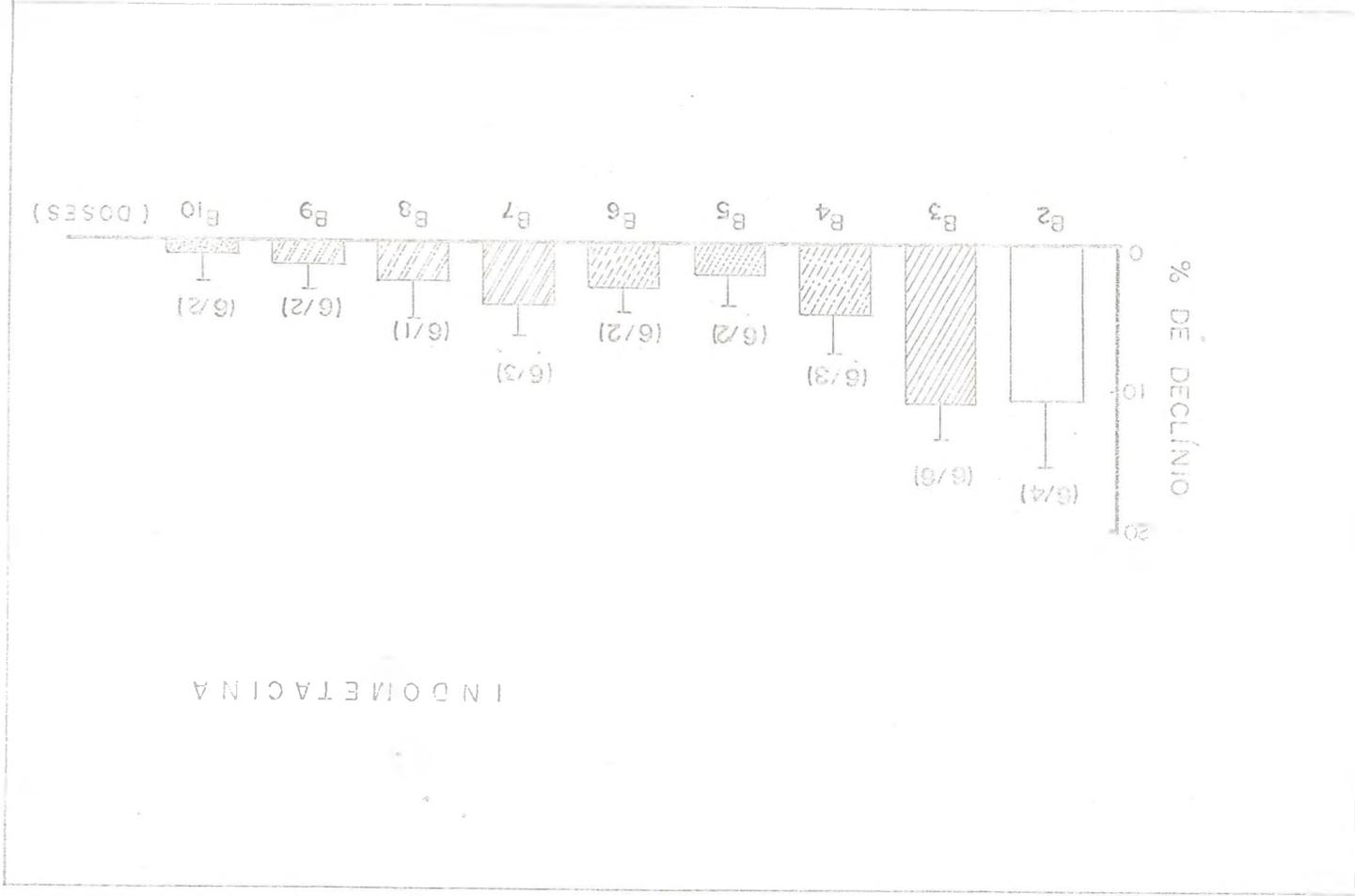


TABELA 3 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins de coelhos, pré-tratados (50mg/kg) e perfundidos (0,33mg/ml) com indometacina

Tempo (min)	Dose de NOR (M)	Pressão de Perfusão (mmHg)	Fluxo de Perfusato (ml.g.min^{-1})	Resistência ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}}$)	Fluxo Urinário ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Clearance de Inulina (ml.min^{-1})
10	*	199,17 \pm 15,94	3,03 \pm 0,32	81,14 \pm 11,91	0,22 \pm 0,03	0,31 \pm 0,06
20	2,45x10 ⁻⁷	215,63 \pm 18,47	2,99 \pm 0,31	86,97 \pm 11,66	0,32 \pm 0,02	0,38 \pm 0,05
30	4,9 x10 ⁻⁷	213,18 \pm 20,69	2,87 \pm 0,29	91,73 \pm 14,59	0,40 \pm 0,02	0,51 \pm 0,06
40	1,23x10 ⁻⁶	209,55 \pm 15,95	2,82 \pm 0,29	86,75 \pm 13,52	0,48 \pm 0,04	0,56 \pm 0,12
50	2,45x10 ⁻⁶	237,19 \pm 19,60	2,75 \pm 0,28	98,57 \pm 13,27	0,52 \pm 0,04	0,58 \pm 0,10
60	4,9 x10 ⁻⁶	261,43 \pm 24,22	2,71 \pm 0,28	86,21 \pm 23,56	0,57 \pm 0,04	0,73 \pm 0,15
70	2,45x10 ⁻⁵	280,38 \pm 32,20	2,69 \pm 0,28	119,66 \pm 21,67	0,60 \pm 0,05	0,73 \pm 0,10
80	4,9 x10 ⁻⁵	273,81 \pm 35,95	2,49 \pm 0,31	119,31 \pm 25,39	0,61 \pm 0,04	0,71 \pm 0,11
90	2,45x10 ⁻⁴	270,95 \pm 24,12	2,58 \pm 0,28	117,48 \pm 20,83	0,69 \pm 0,05	0,89 \pm 0,12

* Período controle para equilíbrio da linha de base da preparação. Rins perfundidos com solução de K.H e Indometacina (0,33 $\mu\text{g/ml}$). Os valores estão apresentados em média \pm erro padrão da média, com exceção das doses de NOR.

meira dose, o que deve ter contribuído para o aumento dos escapes.

3.4 - Grupo Reserpina

A análise estatística demonstrou diferenças significativas entre o grupo reserpina e o controle (LSD- $\alpha = 0,01$; Tukey HSD - $\alpha = 0,05$ e Scheffé - $\alpha = 0,01$).

Observando-se a figura 7, relativa aos escapes, verifica-se que os mesmos se situaram aproximadamente em níveis de 8%, o que aparentemente é diferente do padrão apresentado pelo grupo controle. Aqui, a curva de distribuição está bem achatada, sobretudo nas doses médias. O escape é observado com a mesma frequência que no grupo controle nas doses médias com exceção da dose B5.

3.4.1 - Estudo Funcional do Grupo Reserpina

Os dados relativos aos estudos funcionais do grupo com reserpina estão registrados na Tabela 4. Nela observa-se que as médias de pressão de perfusão variaram de $228,05 \pm 25,60$ mmHg a $364,95 \pm 38,14$ mmHg; um incremento pressórico de aproximadamente 136 mmHg. As médias de Resistência de perfusão se elevaram de $72,71 \pm 4,88$ a $118,11 \pm 8,65$, atingindo seu pico máximo na dose de $4,9 \times 10^{-6}$ M de NOR para cair nas doses subsequentes.

O fluxo de perfusato apresentou uma queda inicial em relação ao período de equilíbrio da preparação para depois mostrar uma tendência à recuperação, com o prosseguir da experiência. O fluxo urinário também caiu um pouco para se recuperar no final.

3.5 - Comparação Funcional entre os Grupos Estudados

3.5.1 - Pressão de Perfusão

FIGURA 7

Distribuição do percentual de declínio da pressão de perfusão máxima (escape renovascular) em rins de coelhos pré-tratados com Reseppina (10mg/kg) e perfundidos com solução de KH contendo NOR em concentrações crescentes: B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

Os números encontrados acima das colunas indicam o número de experimentos (numerador) e a frequência do escape (denominador) naquele grupo.

O período B1, não apresentado na figura corresponde aos 10 minutos de perfusão com KH, na ausência de NOR.

RESERPINA



TABELA 4 - Efeitos de doses cumulativas de NOR em parâmetros fisiológicos selecionados em rins perfundidos de coelhos, pré-tratados (10 mg/kg) com reserpina.

Tempo (min)	Dose de NOR (M)	Pressão de Perfusão (mmHg)	Fluxo de Perfusato ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Resistência ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}}$)	Fluxo Urinário ($\text{ml.g}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	Clearence de Inulina (ml.min^{-1})
10	*	228,05 \pm 25,60	3,19 \pm 0,40	72,71 \pm 4,88	0,32 \pm 0,09	0,33 \pm 0,10
20	2,45 $\times 10^{-7}$	238,26 \pm 27,24	3,13 \pm 0,35	76,38 \pm 4,07	0,37 \pm 0,11	0,35 \pm 0,07
30	4,9 $\times 10^{-7}$	248,06 \pm 26,10	3,12 \pm 0,37	80,07 \pm 3,29	0,36 \pm 0,09	0,34 \pm 0,06
40	1,23 $\times 10^{-6}$	271,93 \pm 38,85	3,11 \pm 0,35	86,43 \pm 5,80	0,34 \pm 0,10	0,29 \pm 0,07
50	2,45 $\times 10^{-6}$	326,91 \pm 55,57	3,16 \pm 0,34	101,29 \pm 10,0	0,31 \pm 0,11	0,31 \pm 0,09
60	4,9 $\times 10^{-6}$	364,95 \pm 38,14	3,14 \pm 0,30	118,11 \pm 8,65	0,32 \pm 0,13	0,33 \pm 0,13
70	2,45 $\times 10^{-5}$	364,11 \pm 36,73	3,17 \pm 0,34	115,86 \pm 6,95	0,34 \pm 0,14	0,32 \pm 0,11
80	4,9 $\times 10^{-5}$	339,67 \pm 32,63	3,17 \pm 0,34	108,49 \pm 5,72	0,37 \pm 0,15	0,42 \pm 0,15
90	2,45 $\times 10^{-4}$	327,49 \pm 34,83	3,13 \pm 0,33	105,63 \pm 6,13	0,39 \pm 0,16	0,40 \pm 0,16

* Período controle para equilíbrio da linha de base da preparação. Rins perfundidos apenas com solução de K.H.

Os valores estão apresentados em média \pm erro padrão da média com exceção das doses de NOR.

Os dados obtidos para o parâmetro fisiológico-pressão de perfusão encontram-se dispostos na Tabela 1A do Anexo I. Procedida a análise de variância para esses dados, (Tabela 5), verificou-se que existe influência de drogas diferentes (utilizadas como pré-tratamento) na pressão de perfusão, e também influência de níveis diferentes de NOR. Já com relação à interação de drogas com doses de NOR, não existe efeito significativo. Na verificação da significância estatística do efeito das drogas sobre pressão de perfusão conclui-se que a reserpina se comporta de maneira diferente das demais, conforme a Figura 8. Com relação aos níveis crescentes de NOR, (Figura 9) observa-se que, a partir do nível 5, isto é, na concentração de $2,45 \times 10^{-6} M$, a resposta na pressão de perfusão diferiu estatisticamente do nível inicial de NOR.

3.5.2 - Resistência

Os dados consignados para comparação da resistência encontram-se dispostos na Tabela 2A do Anexo I. Procedida a análise de variância para esses dados (Tabela 6), verificou-se que não existe efeito significativo de drogas diferentes (utilizadas como pré-tratamento) na resistência. Já com relação aos níveis diferentes de NOR, verificou-se que existe diferença significativa. O efeito da interação de drogas versus doses de NOR também não demonstrou diferença significativa, como pode ser observado. Na análise da significância estatística do efeito das drogas sobre a resistência concluiu-se que não existe diferença em relação às drogas utilizadas entre si, (Figura 8). Com relação aos níveis crescentes de NOR (Figura 9) observou-se que, a partir do nível B5, e até o nível B8, isto é, de $2,45 \times 10^{-6} M$ de NOR até $4,9 \times 10^{-5} M$, a resistência difere estatisticamente do nível inicial (B1: Zero de NOR), o que acompanha o observado para a pressão de perfusão.

TABELA 5 - Análise de variância dos dados relativos à pressão de perfusão

Fontes de Variação	Pressão de Perfusão			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	107.886,2692	35.962,08973	5,46*
Doses de NOR	8	264.204,6603	33.025,58254	5,01*
Drogas x Doses de NOR	24	44.476,9197	1.853,204988	0,28
Resíduo	144	948.386,6177	6.586,018178	-
TOTAL	179	1.364,954,267	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,05$

FIGURA 8

Médias de parâmetros fisiológicos de rins de coelhos perfundidos com solução de KH e NOR, nos diversos grupos: A₁ - Controle; A₂ - Indometacina, A₃ - A.A.S e A₄ - Reserpina. Quando letras semelhantes são colocadas acima das barras os grupos são estatisticamente iguais pelo Teste de Tukey.

Médias de parâmetros fisiológicos de rins de coelhos submetidos a doses crescentes de NOR: B1 = 0M; B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M, nos diversos grupos estudados.

As médias situadas acima do limite superior de contagem correspondem a valores diferentes estatisticamente daquele correspondido para as correspondentes doses do grupo controle pelo teste de Dunnett.

FIGURA 9

P Á R Á M E T R O S F I S I O L Ó G I C O S

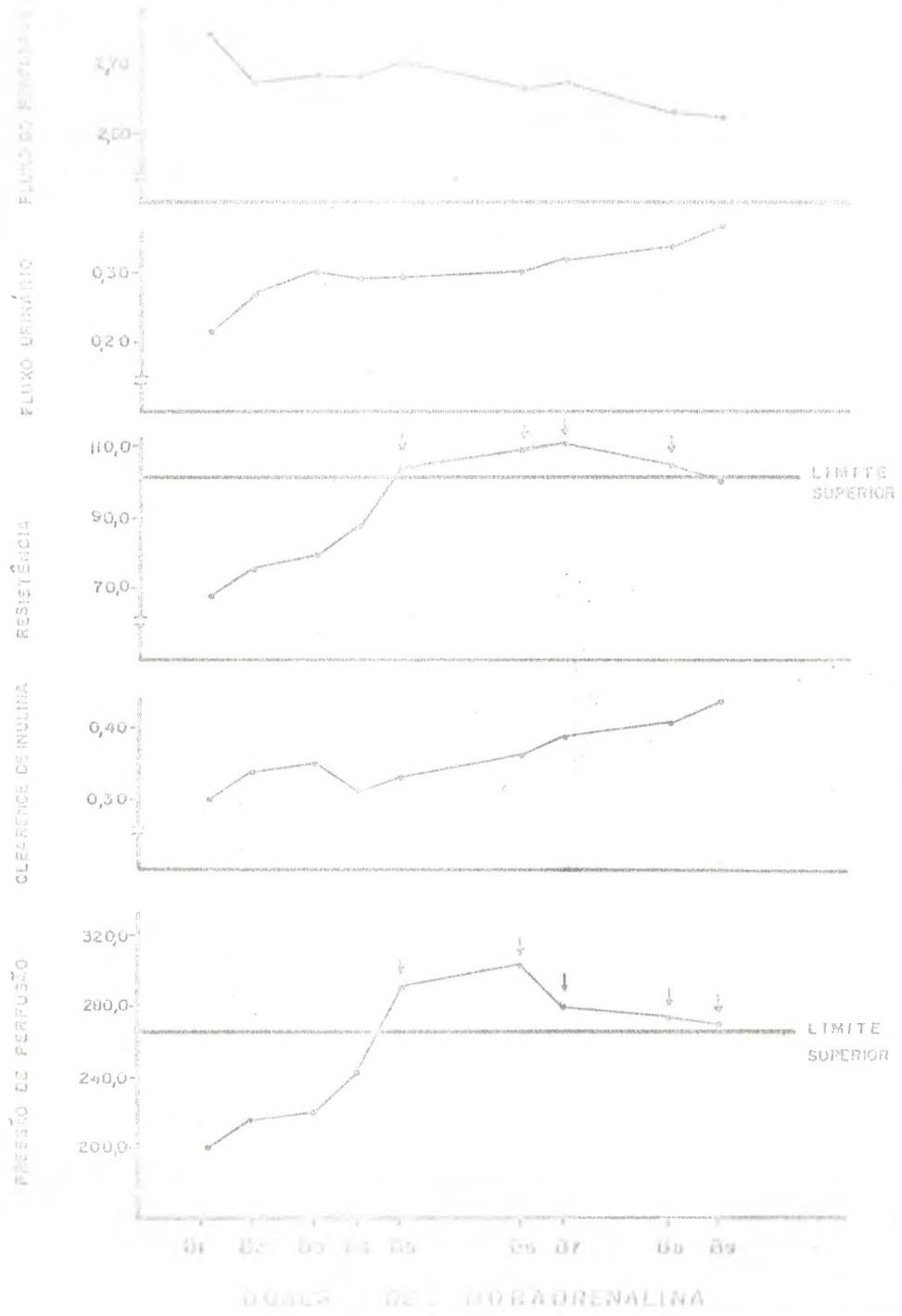


TABELA 6 - Análise de variância dos dados relativos à Resistência

Fontes de Variação	Resistência			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	7610,372805	2536,790935	1,75
Doses de NOR	8	41164,46361	5145,557951	3,55 *
Drogas x Doses de NOR	24	8041,003302	335,0418043	0,23
Resíduo	144	208979,8826	1451,249185	-
TOTAL	179	265795,7223	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,05$

3.5.3 - Clearance de Inulina

Os dados obtidos para clearance de inulina encontram-se dispostos na Tabela 3A do Anexo II. Procedida a análise de variância para esses dados (Tabela 7), verificou-se que existe influência de diferentes drogas (utilizadas como pré-tratamento) no clearance de inulina, como também da interação droga versus doses de NOR. Já com relação aos níveis de NOR, isoladamente, não existe efeito significativo. Na verificação da significância estatística do efeito das drogas sobre o clearance da inulina, concluiu-se que a indometacina se comporta de maneira diferente das demais, (Figura 8). Com relação aos níveis crescentes de NOR, (Figura 9), observou-se que a resposta do clearance de inulina não difere estatisticamente do nível inicial (B1: Zero de NOR).

No tocante a análise dos efeitos das diferentes drogas em relação ao controle para cada nível de NOR, (Figura 10), observou-se que, a partir do nível B5, isto é, $2,45 \times 10^{-6} M$, os rins pré-tratados com indometacina apresentaram um padrão de clearance de inulina diferente dos demais.

3.5.4 - Fluxo Urinário

Os dados obtidos para o fluxo urinário encontram-se dispostos na Tabela 4A do Anexo II. Procedida a análise de variância para esses dados, (Tabela 8), verificou-se que existe influência da interação de drogas versus doses de NOR. Na verificação da significância estatística do efeito das drogas sobre o fluxo urinário, concluiu-se que indometacina e reserpina se comportaram diferentemente do AAS e do controle. O AAS e o controle não apresentaram comportamento diferente entre si, o mesmo ocorrendo entre a indometacina e reserpina, (Figura 8). Com relação

TABELA 7 - Análise de variância dos dados relativos ao Clearance de Inulina

Fontes de Variação	Clearance de Inulina			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	2,509977839	0,8366592797	17,58 *
Doses de NOR	8	0,3783047778	0,0472880972	0,99
Drogas x Doses de NOR	24	1,265268111	0,0527195046	11,08 *
Resíduo	144	6,8513636	0,0475789139	-
TOTAL	179	11,00491433	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,05$

FIGURA 10

Médias de Clearance de Inulina obtidas a partir de rins de coelhos perfundidos com solução de KH nos diversos grupos, e submetidos a doses crescentes de NOR: B1 = 0M; B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

As médias situadas acima do limite superior de confiança correspondem a valores diferentes estatisticamente daqueles obtidos para as correspondentes doses do grupo controle pelo Teste de Dunnett.

LEGENDA
 CONTROL (MÉTODO DE COEFICIENTE)
 VAS
 INDOMETACINA
 RESERFINA

DOSES DE NORADRENALINA (M)

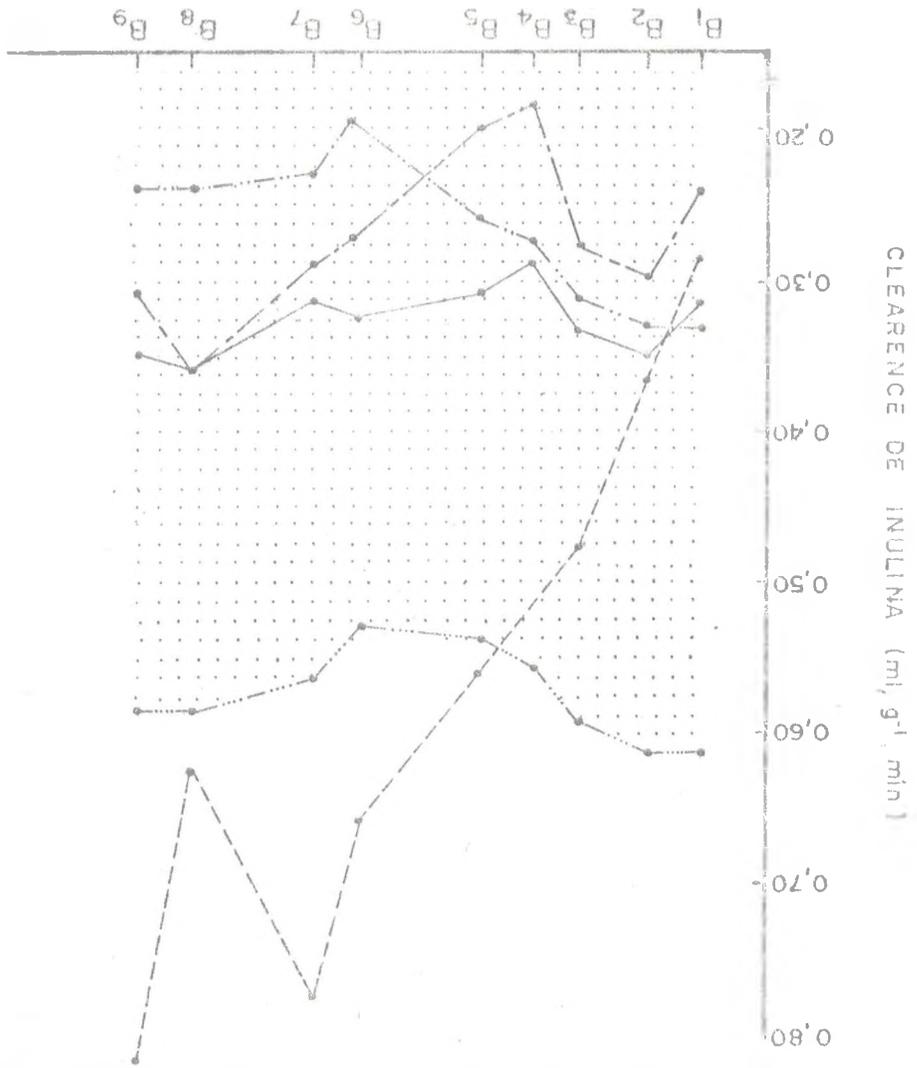


TABELA 8 - Análise de variância dos dados relativos ao Fluxo Urinário.

Fontes de Variação	Fluxo Urinário			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	2,436545261	0,8121817537	32,60 *
Doses de NOR	8	0,2964251	0,0370531375	1,49
Drogas x Doses de NOR	24	0,6495189889	0,0270632912	10,86 *
Resíduo	144	3,5874992	0,0249131889	-
TOTAL	179	6,96998855	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,05$

aos níveis crescentes de NOR, (Figura 9), observou-se que a resposta do fluxo urinário não diferiu estatisticamente do nível inicial (B1: Zero de NOR).

A análise dos efeitos das diferentes drogas em relação ao controle para cada nível de NOR, (Figura 11), mostrou que, a partir do nível B5, isto é, $4,9 \times 10^{-6} M$, os rins pré-tratados com indometacina apresentaram um padrão de fluxo urinário diferente dos demais.

3.5.5 - Fluxo de Perfusato

Os dados obtidos para o fluxo de perfusato encontram-se dispostos na Tabela 5A do Anexo I. Procedida a análise de variância para esses dados, (Tabela 9), verificou-se que existe influência de drogas diferentes, utilizadas como pré-tratamento, no fluxo de perfusato. Não existe, porém, efeito significativo com relação à dose de NOR, nem tampouco há influência da interação droga versus doses de NOR. Na verificação da significância estatística do efeito das drogas sobre o fluxo do perfusato, concluiu-se que (Figura 8) a reserpina se comporta diferentemente das demais. Com relação aos níveis crescentes de NOR, (Figura 9), observou-se que a resposta do fluxo perfusato não difere estatisticamente do nível inicial (B1: Zero de NOR).

3.5.6 - Escape

Os dados obtidos para o Escape encontram-se dispostos na Tabela 6A do Anexo I. Procedida a análise de variância para esses dados (Tabela 10) se obteve uma diferença significativa entre os diversos grupos: Controle, AAS, Indometacina e Reserpina. ($\alpha > 0,001$).

FIGURA 11

Médias do Fluxo Urinário obtidas a partir de rins de coelhos submetidos a doses crescentes de NOR: B1 = 0M; B2 = $2,45 \times 10^{-7}$ M; B3 = $4,9 \times 10^{-7}$ M; B4 = $1,23 \times 10^{-6}$ M; B5 = $2,45 \times 10^{-6}$ M; B6 = $4,9 \times 10^{-6}$ M; B7 = $2,45 \times 10^{-5}$ M; B8 = $4,9 \times 10^{-5}$ M; B9 = $2,45 \times 10^{-4}$ M; B10 = $4,9 \times 10^{-4}$ M.

As médias situadas acima do limite superior de confiança correspondem a valores diferentes estatisticamente daqueles obtidos para as correspondentes doses do grupo controle pelo teste de Dunnett.

TABELA 9 - Análise de variância dos dados relativos ao Fluxo do Perfusato

Fontes de Variação	Fluxo do Perfusato			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	13,66643113	4,555477	10,86 *
Doses de NOR	8	0,203983912	0,025497989	0,06
Drogas & Doses de NOR	24	0,987608266	0,0411503444	0,10
Resíduo	144	60,37654	0,4192815278	-
TOTAL	179	75,23456331	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,05$

TABELA 10 - Análise de variância dos dados relativos ao Escape

Fontes de Variação	Percentual de Declínio			
	GL	SQ	QM	F
Drogas	3	3785,6957	1261,8986	9,053
Resíduo	221	30796,5176	139,3508	-
TOTAL	224	34582,2130	-	-

* Significativo ao nível $\alpha = 0,001$

A análise estatística efetuada para se observar a influência de concentração de NOR no aparecimento do escape demonstrou não haver diferença significativa (F = 1,45046-probabilidade de F = 0,187).

Comparando-se o grupo AAS com o grupo Controle não se encontrou diferença estatisticamente significativa. Com relação aos grupos Indometacina e Reserpina o grupo AAS apresentou diferença significativa. (Teste LSD - $\alpha = 0,01$; Tukey - $\alpha = 0,05$; Scheffé - $\alpha = 0,05$).

As diferenças estatísticas entre os grupos Reserpina e Indometacina com relação ao Controle foram demonstradas tanto para os testes LSD como para o de Scheffé em um nível de significância de $\alpha = 0,01$ e pelo teste de Tukey para α de 0,05.

4 - DISCUSSÃO

4.1 - Grupo Controle

4.1.1 - Aspectos técnicos

Experiências anteriores, desenvolvidas com rins perfundidos de coelhos, demonstram que a preparação pode resistir até 90 minutos de perfusão sem nenhuma alteração funcional ou de microscopia eletrônica (FONTELES et.al. 1973; JESKE et.al. 1973). Na preparação do rim isolado, quando o perfusato não é recirculado, não há acúmulo de toxinas e metabólitos e, por isso, para estudos farmacológicos, essa preparação tem sido sempre usada em nosso laboratório (COSTA-E-FORTI & FONTELES, 1977/1978).

Em estudos anteriores, o uso de uma bomba de infusão possibilitava a injeção de uma dose fixa de neurohormônio adrenérgico, de cada vez, na preparação (FONTELES et.al. 1974; COSTA-E-FORTI, 1978). Foi com a necessidade de estudar-se o escape renovascular que surgiu o problema técnico de como fazer curvas do tipo dose resposta numa preparação de rim perfundido. FONTELES & JESKE, em 1980, sugeriram algumas adaptações em rins de ratos, o que foi posteriormente implementado em rins de coelhos. Para evitar a flutuação da solução contendo o fármaco a ser estudado e mantido em banho maria, imaginamos a colocação de blocos de chumbo sobre os erlemeyers (figura 1). Uma vez vencida esta dificuldade, pode-se estudar curvas cumulativas do tipo dose resposta (figura 2). É claro que a perfusão nessas condições sofre um "stress" muito intenso, o que deve ser levado em conta, uma vez que os fármacos utilizados no estudo são, na sua maioria, vasoconstrictores. Daí porque resolveu-se também

fazer uma avaliação funcional nestas novas condições, para verificar até que ponto a filtração estaria prejudicada em face do crescente ou permanente estado vasoconstrictor do órgão.

4.1.2 - Estudo funcional

A vasoconstricção imposta ao órgão deve afetar a redistribuição de fluxo da córtex para o interior do rim, provocando, sem dúvida, alterações na fisiologia do órgão. No sentido de compensar essas mudanças, aumentou-se o fluxo de perfusato, o que se refletiu nos aumentos consecutivos da resistência e da pressão de perfusão. Assim, os valores de pressão de perfusão apresentados nos nossos resultados refletem o incremento de débito renal, motivado pelo fator acima citado. Comparando os resultados deste trabalho com os de COSTA E FORTI & FONTELES (1979), os valores basais de pressão encontrados por esses autores são mais de 100% menores, provavelmente devido ao baixo fluxo utilizado, que foi 5 vezes menor. O nosso fluxo foi quase fisiológico.

Outro ponto importante foi, sem dúvida, a ausência de colóide, aqui evitado porque o perfusato não era recirculado, bem como para não ocorrerem ligações proteicas. A adição de colóide baixa substancialmente a resistência e melhora o fluxo (LITTLE & COHEN, 1974), mesmo quando o colóide usado não é a albumina, como no trabalho de JESKE et.al. (1974), em que os autores usaram hidroxietil starch e dextran 70. A vasoconstricção induzida pela NOR elevou substancialmente a resistência, mas é possível que fatores intra-renais de compensação tenham sido ativados, uma vez que, a partir de $2,45 \times 10^{-6}$ M (B7) de NOR, houve um pico máximo.

Vale destacar como o mecanismo de filtração permanece intacto a despeito da intensa ação da NOR na arteríola

aferente (FONTELES & KAROW, 1975). Como já foi mencionado ao longo deste trabalho, a persistência da vasoconstrição, durante o decorrer das experiências, torna o experimento compatível apenas com o modelo de choque, mas essa é a única maneira de se estudar curvas cumulativas na preparação.

4.1.3 - Escape reno-vascular

Como foi avaliado anteriormente, vários leitos vasculares escapam aos efeitos vasoconstritores de diferentes substâncias (DRESEL & WALLENTIN, 1966; BAKER & MENDEL, 1967; GREENWAY et. al. 1968; DISALVO & FELL, 1971; GEROVA & GERO, 1968; FONTELES et. al. 1974). Todavia, não existe um estudo definido da relação dose-resposta de vasoconstrictores e o escape (FARA & ROSS, 1972; LUTZ & HENRICH, 1973 e FONTELES et. al. 1974). Essa é a primeira descrição da literatura relacionando a ocorrência do fenômeno com as diversas doses de NOR na mesma preparação. Analisando-se as figuras 2 e 4, verifica-se que o escape ocorre em todos os níveis de vasoconstrição. Há, no entanto, um nível de dose a partir da qual se estabelece escape em praticamente todas as preparações. Esse resultado torna-se muito importante, na medida em que se demonstra que a sensibilidade dos vasos renais ao escape já pode ser verificada, mesmo em doses muito baixas, e cresce com o aumento da dose mas não necessariamente até a dose máxima, uma vez que, ao nível de $2,45 \times 10^{-5}$ M (B5) de NOR, verifica-se o maior escape, juntamente com a maior frequência do mesmo. Há, portanto, uma diferença de sensibilidade em relação aos efeitos de ajustamentos basais produzidos no músculo liso vascular. Não existe também uma relação entre o escape e o clearance da inulina, mostrando que os vasos glomerulares não devem estar diretamente envolvidos neste reajuste. Essas observações sugerem também que, nas publicações anteriores, a baixa frequência da ocorrência de escape deveu-se sobretudo à dose fixa utilizada pe-

los autores. Assim, FONTELES & UESKE (1980), observaram 72% em ratos normais (WK) e 73.4% em rins de animais hipertensos da cepa Wistar Kyoto (SHR). Já LUTZ & HENRICH (1973), encontraram em rins de gato 67.8% de frequência de escape, considerando tanto o estímulo elétrico quanto o humoral, enquanto no trabalho de FARA & ROSS (1972), apenas um rim escapou em cada oito estudados. A explicação está bem clara. A extrapolação de doses de outros leitos vasculares para o rim talvez tenha concorrido mais ainda para essa discrepância, e os autores não estudaram um espectro de doses.

O fenômeno de escape renovascular deve ser eminentemente cortical. Geralmente, a inervação dirige os receptores presentes nos efetadores, e estudos têm demonstrado a presença de nervos adrenérgicos apenas na córtex renal (NILSSON, 1965; GOSLING, 1968). BARNES & TRUETA (1942), quando descreveram a síndrome de esmagamento, já verificaram um desvio da circulação cortical para a medular, sem no entanto encontrarem justificativas para essa redistribuição de fluxo. O assunto voltou à discussão com o conhecimento dos mediadores envolvidos no processo.

4.2 - Grupo Aspirina

4.2.1 - Efeitos do tratamento com Aspirina (AAS)

A procura de uma explicação ao nível de mediadores ou metabólitos para o escape foi objetivo do trabalho de vários autores (DRESEL & WALLENTIN, 1966; ROSS, 1971; HANSON, 1972). Daí, ter-se planejado uma série de perfusões em que os animais foram pré-tratados, e os rins infundidos com dose fixa de AAS no perfusato. Dois fatos conduziram a esse raciocínio: o primeiro foi a observação feita por FERREIRA et al. (1971) de

que a indometacina e o AAS aboliam a liberação de PGs liberadas de fatias de baço; o segundo foi a citação na literatura, por HERBACZYNSKA-CEDRO & VANE (1974), de que as PGs mediavam no rim a hiperemia reativa. Essa última observação foi de extremo interesse porque achamos que a hiperemia reativa é um fenômeno ligado à autorregulação circulatória que tem pontos comuns com o escape. Na realidade, trabalho anterior de McGIFF et. al. (1970) já sugeria que as PGs renais poderiam ser reguladores locais dos efeitos de hormônios pressores renais. Isso foi demonstrado sobretudo no tocante a NOR e Angiotensina II.

Por outro lado, a regulação da liberação de PGs por vasodilatadores foi também descrita por TURKER & ERCAN (1977), em rim isolado de coelho, quando estudaram o efeito da Kalikreina sobre a liberação de NOR, concluindo que as alterações dos efeitos da estimulação peri-arterial pela Kalikreina são mediadas através da liberação de PGs pela bradicinina. Estudos de SUSIC et. al. (1980), em rim de cão, também sugerem que a bradicinina reduz a vasoconstricção renal induzida pela angiotensina II e NOR, através de uma interação com a liberação de PGs.

Pela análise da figura 5, conclui-se que o AAS promoveu, alguma diferença na frequência de escape, no sentido de deslocar de B4 ($1,23 \times 10^{-6}$ M de NOR) para B6 ($4,9 \times 10^{-6}$ M. Isso sugere a participação de PGs no fenômeno, apesar de não explicar inteiramente, uma vez que o mesmo continua a manifestar-se. Nesse caso, além de PGs, outros fatores contribuíram para o escape. O rim isolado tem uma capacidade limitada de produzir PGs, porquanto não se está fornecendo substrato para a manutenção do sistema das cicloxigenases. Embora não se tenha medido o "out-put" desses mediadores, é possível que os depósitos de ácido aracdônico tenham sido exauridos e, nesse caso, só o fornecimento de material exógeno poderia responder

completamente a essa questão. Esse fato seria tanto mais verdadeiro se se considerar que o fluxo de perfusão ou o débito usado nas experiências foi maior do que aqueles citados na literatura em experimentos farmacológicos, aonde o fluxo é geralmente baixo. Em 1978, OLSEN demonstrou que a liberação de PGs pelo rim perfundido de coelho era proporcional ao fluxo. O aumento do fluxo geraria um incremento da pressão intra-renal o que, por sua vez, aumentaria a liberação de PGs. Conforme exposto anteriormente, usando este argumento, a preparação utilizada contribuiria para uma maior exaustão dos substratos envolvidos na síntese de PGs. Certamente que isso proporcionaria um melhor escape. Outra explicação seria a de LIFSCHITZ (1983), que demonstrou quantidades mensuráveis de PGs mesmo após o bloqueio das ciclooxigenases. Isso, talvez, pudesse explicar a presença de escape na vigência do bloqueio da síntese de PGs.

4.2.2 - Aspectos funcionais

Conforme a análise de variância feita entre os diversos parâmetros do grupo AAS e do grupo controle, não há nenhuma diferença significativa entre esses dois grupos. Isso é um pouco diferente daquilo que tem sido descrito na literatura, já que vários autores (LONIGRO et. al., 1973; FEIGEN et. al., 1976 & HENRICH et. al., 1978) afirmam que a inibição da síntese de PGs por agentes antiinflamatórios não esteróides promove diminuição do fluxo sanguíneo e do ritmo de filtração glomerular. Todavia, quando os animais não se encontravam sob anestesia nem submetidos a "stress", nenhuma alteração renal importante foi descrita na literatura (LIFSCHITZ, 1983).

Não foi o propósito deste trabalho estudar os efeitos hidreletrolíticos ligados ao bloqueio de PGs no rim, embora se saiba que doses de PGs que promovem alterações vasculares são capazes de promover natriurese (JOHNSTON et.

al., 1967).

É importante sublinhar que o estudo do clearance de inulina foi realizado com o único propósito de verificar os efeitos vasculares ao nível glomerular.

4.3 - Grupo Indometacina

4.3.1 - Efeitos do tratamento com Indometacina

A indometacina reduz a produção de PGs em todos os segmentos do rim de coelho (TSURUTA et. al., 1979; MELENDEZ & REYES, 1982).

Os efeitos renais da indometacina foram bem estudados por KOVER (1980), em cães e coelhos. Esse estudo demonstrou que, durante a expansão volumétrica, a indometacina foi capaz de incrementar a intensa natriurese e diurese promovidas pela carga salina. A dosagem usada nesse estudo foi de 4mg/kg. Nessas condições, nos animais experimentais, houve uma tendência para elevação da pressão arterial.

BARTHA & HABLY (1982), estudando o efeito da indometacina sobre a função renal de ratos anestesiados, com ou sem expansão de volume extracelular, sugeriram que a prostaglandina endógena, provavelmente, não se constituía um fator decisivo no controle do fluxo sanguíneo renal e na excreção de sal e água.

Em nossas perfusões, os animais foram tratados com uma dose de 50mg/kg de indometacina. Por conseguinte, uma dose bem maior que aquela usada por KOVER (1980) e, logicamente, mais que suficiente para elicitar o efeito desejado sobre as cicloxigenases. Outros autores como JUNSTAD & WENNMALM (1972) empregaram doses de até 2mg/kg para estudo no rim de rato. É evidente que as PGs devem estar envolvidas no processo de escape, uma vez que existe uma notável

diferença em quase todos os níveis das doses de NOR. Por exemplo, enquanto no gráfico de escape do AAS havia uma tendência de deslocamento para a direita, ou seja, maior ocorrência do fenômeno, no grupo indometacina o escape foi reduzido em todos os níveis de NOR tanto em valores absolutos como em número de casos. O mais importante é que os maiores efeitos foram observados nas doses médias de NOR. Permanece ainda em discussão, na literatura, as diferenças de efeitos entre indometacina e AAS no sistema prostaglandina-sintetase (LIFSCHITZ, 1983). Na nossa pesquisa o efeito da indometacina foi muito mais eficiente do que o do AAS. BARTHA & HABLY (1978), em um estudo comparativo entre os efeitos da indometacina e salicilato sódico na circulação renal de cães, concluíram que essas drogas produziram efeito semelhante de elevação da pressão sanguínea por diferentes mecanismos, já que a indometacina não elevou o "output" cardíaco, o que ocorreu somente com o salicilato sódico. Sugeriram esses autores que, pelo menos no rim, nem todos os derivados do ácido salicílico são capazes de suprimir a síntese de PGs parecendo indispensável o grupo acetil para esse efeito. No baço o AAS também se mostrou inibidor menos potente do que a indometacina (FERREIRA et. al., 1971).

Existem diferenças regionais quanto à produção de PGs no rim de mamíferos. LARSSON & ANGGARD (1973) demonstraram, em rins de coelhos, que a produção de PGs estava localizada na papila. WILSON et. al. (1982), em ratos anestesiados, encontraram uma diminuição da resposta diurética e na triurética à expansão de volume após indometacina, sugerindo uma ação das PGs ao longo do ducto coletor, já que houve uma significativa reabsorção de água, sódio e cloretos a esse nível da medula renal.

SCHLONDORFF et. al. (1982), utilizando células isoladas do ramo ascendente da alça de Henle e células do túbulo coletor, através de métodos radiocromatográficos, encontraram produção predominantemente de PGE_2 nas células do túbulo coletor, enquanto que na alça de Henle a produção de PGs foi menor e em quantidades iguais de PGE_2 e PGF_2 , de-

monstrando que células de diferentes segmentos do nefron apresentam diferenças qualitativas e quantitativas na síntese de PGs. Síntese de PGs pelos glomérulos tem sido também claramente demonstrada (SCHLONDORFF et. al., 1980). Portanto, PGs podem ser produzidas em quase todas as regiões renais, embora que na córtex existam quantidades menores (LARSON & ANGGARD, 1973). A papila produziria PGs para uso sistêmico. Deve ser lembrado, contudo, que as PGs são muito potentes do ponto de vista farmacológico e, portanto, quantidades mínimas são suficientes para elicitar um efeito bastante intenso. Tecidos vasculares isolados de coelho são capazes de produzir quantidades mensuráveis de PGE₂ e PGI₂ quando marcados com ácido 1 - ¹⁴C - aracdônico (JUAN, 1981). É lógico pensar que, se os vasos produzem PGs a vasculatura renal esteja também envolvida neste processo e, portanto, isso poderia vincular escape com PGs.

Estudos de FONTELES & JESKE (1980), comparando escape em animais hipertensos e normais, sugerem que ratos hipertensos escapam menos aos efeitos pressores da NOR. Seria possível que na hipertensão os rins produzissem menos PGs e, nesse caso, essas substâncias estariam diretamente implicadas na gênese da hipertensão (McGIFF & VANE, 1975). TOBIAN & AZAR (1971) verificaram que as células intersticiais renomedulares apresentam potente efeito anti-hipertensivo. Em ratos hipertensos, pelo modelo de GOLDBLATT (1930) e por administração de desóxicorticosterona e sal, havia uma diminuição das células intersticiais renomedulares, que hoje são conhecidas pela grande quantidade de PGs produzidas. Contudo, recente editorial de ZAWADA, Jr. (1982), chama a atenção para os aspectos controversos da verdadeira participação das PGs em hipertensão, o que está a carecer um maior aprofundamento de estudo do assunto do ponto de vista fisiológico e fisiopatológico. No presente contexto, a maior contribuição para o desenvolvimento da tese da interação de PGs com o receptor alfa adrenérgico talvez tenha sido produzida por NEEDLEMAN et. al. (1974), quando os autores descreveram que as catecolaminas e a estimulação do nervo renal produziam

liberação de PGs que eram bloqueadas por fenoxibenzamina. É interessante observar que, nesse trabalho, isoproterenol e dopamina eram ineficientes para produzir quaisquer efeitos, enquanto que outros vasoconstrictores, como a angiotensina II, produziam efeitos semelhantes aos dos agonistas do tipo alfa. A propósito de interações entre PGs e o sistema renina-angiotensina, recente publicação de WEBER & SIESS (1982) demonstra a importância da higidez do sistema produtor de PGs da córtex renal como etapa fundamental para os mecanismos da liberação da renina. Deve-se aqui mencionar que o sistema renina-angiotensina poderá ser um dos elos do mecanismo de autorregulação. Isso põe em evidência a importância que o fenômeno de escape pode ter nos mecanismos regulatórios renais participando em ajustamentos mais finos uma vez que as PGs modulando a resposta do músculo liso intrarenal, os mecanismos auto reguladores poderiam também ser ativados ou mesmo readaptados durante o processo de liberação desses autacoides.

É possível que o maior efeito da indometacina aqui observado em relação à grande potência de bloqueio do escape, quando comparada com AAS, deva-se ao fato de a substância alterar o transporte tubular de PGs, como já foi verificado anteriormente (KOVER, 1979; TSURUTA et. al. 1979). Conforme descrição de BITO, em 1976, a inibição do próprio metabolismo das PGs pelo rim isolado do coelho seria também uma explicação. Não se pode esquecer que a indometacina apresenta outros efeitos farmacológicos, tais como os de bloqueador ganglionar, conforme descrito por ABRAHAM & TIKARE (1975). Outros efeitos presinápticos da indometacina são também conhecidos. A droga aumenta a excreção de NOR, em animais que foram submetidos a tratamentos com doses que variaram de 0.5 a 2.0mg (JUNSTAD & WENNMALM, 1972). Em recente publicação MARQUES et. al. (1983), estudaram as interações entre PGs e receptores presinápticos em preparação isolada de coração de coelho.

A diurese salina também poderá alterar o padrão de distribuição intra-renal de PGs (TSURUTA et. al., 1979) e isso, de certo modo, pode interferir com o processo de filtração.

4.3.2 - Aspectos funcionais

A aparente diminuição no fluxo de perfusato reflete o fato de que o perfusato medido foi o efluente venoso e, por conseguinte, a quase triplicação do volume urinário refletiu-se numa diminuição proporcional da determinação fluxo venoso, já que parte do fluxo arterial era filtrado. Apenas por uma questão de conveniência experimental, preferiu-se essa medida, uma vez que no sistema de perfusão aberto é mais fácil usar esse processo. Outros investigadores usam diretamente o fluxo arterial, o que implica em equipamento mais sofisticado para determinação do fluxo vascular renal. Todavia, deve-se aqui mencionar que, no cão, FEIGEN et. al. (1976) descreveram uma diminuição do fluxo sanguíneo renal quando a indometacina foi administrada na dose de 2.5mg/kg por via endovenosa e sob anestesia pelo pentobarbital. Nessas experiências, os autores não encontraram diminuição ou aumento do ritmo de filtração glomerular.

Os outros efeitos funcionais obtidos pelo grupo indometacina lembraram muito os achados já comentados para o AAS. É difícil tirar verdadeiras conclusões dos efeitos funcionais da indometacina no rim perfundido, nessas circunstâncias, devido às interações entre o bloqueio de indometacina e às altas doses de NOR aqui utilizadas por infusão contínua:

De acordo com a análise estatística da Tabela 3, o clearance da inulina aumentou significativamente a partir de B_5 . (Figuras 9 e 10) o que decorreu em parte do aumento do volume urinário, que também é diferente de

todos os outros grupos, inclusive do controle. Os nossos resultados concordam inteiramente com aqueles descritos por KOVER, em 1980. Há de sublinhar-se que os rins perfundidos estão em diurese salina, semelhantemente aos de uma expansão salina "in vivo". Sabe-se também que indometacina e PGE_2 utilizam o mesmo sistema de transporte renal (MELENDEZ & REYS, 1982), sendo o antiinflamatório eficiente na inibição da captação de PGE_2 em fatias renais de ratos.

4.4 - Grupo Reserpina

4.4.1 - Efeitos do tratamento reserpínico

O tratamento dos coelhos com reserpina teve o objetivo de eliminar possíveis efeitos presinápticos envolvidos no processo de escape renovascular, e ao mesmo tempo, testar a hipersensibilidade pós-sináptica. Reserpinizar animais cronicamente é sempre um problema, pela grande tendência que eles têm de apresentar distúrbios gastro-entéricos que, por vezes, levam a alterações hidroeletrólíticas que se tornam problema para aqueles que trabalham em perfusão renal. Daí ter-se preferido uma reserpinização mais aguda, pelo aumento da dose. Há, contudo, o inconveniente de obter-se, durante o período controle, valores basais de pressão mais altas, o que se deve à liberação maciça de catecolaminas dos depósitos localizados nas terminações adrenérgicas (WEINER, 1980a). Revisão sobre os mecanismos de captação e armazenamento de catecolaminas foi realizada por STJARNE, em 1964, e a doutrina sobre esta matéria já é assunto definido farmacologicamente. Outro estudo sobre o assunto foi estabelecido por INOUYE & TANAKA (1964).

Tivemos, com a reserpina, uma pressão de perfusão significativamente maior do que nos demais grupos. Uma alternativa para evitar o processo teria sido a lavagem da

preparação por um período mais prolongado. Todavia, isso não só desviaria a pesquisa do protocolo inicial estabelecido de 90 minutos de perfusão, como também tornaria impossível a comparação dos valores próprios entre os demais grupos. Sem dúvida, a reserpinação aguda em dose alta foi a melhor alternativa, uma vez que não se registrou, na presente pesquisa, morte de qualquer dos coelhos examinados, o que é muito comum com outros regimes farmacológicos. A reserpina é muito bem tolerada em doses altas do ponto de vista toxicológico, podendo-se aplicar doses de até 400mg/kg em macacos e, em ratos, de até 1 g/kg (PLUMMER et.al.1954), com sobrevivência dos animais de experimentação. Os efeitos da reserpina foram observados na supersensibilidade desenvolvida a NOR, após o tratamento em todas as preparações examinadas. Na figura 8, percebe-se claramente que o grupo reserpínico apresentou uma resposta pressórica muito intensa e estatisticamente diferente dos demais grupos. A administração crônica da reserpina produz hipersensibilidade; provavelmente de natureza pós-juncional (BURN, 1971; WEINER, 1980b). Todavia, os efeitos agudos da reserpina já podem ser detectados no sistema nervoso do cão, 60 a 90 minutos após a administração de doses de 250 a 300µg/kg. Assim, é de esperar que, nas doses usadas nesta pesquisa (10mg/kg), seis a oito horas antes da experiência, o processo já ocorre com nitidez. De fato, a super-sensibilidade está bem definida nas nossas observações.

O elemento de maior surpresa, todavia, deve-se ao encontro da denominação do fenômeno de escape do grupo reserpina. A idéia inicial dizia respeito ao aumento da resposta noradrenérgica favorecer a uma maior expressão do escape. Encontrou-se exatamente o oposto. Em termos absolutos, o escape renouascular diminuiu substancialmente, embora na sua frequência os resultados tenham sido mais inconclusivos. Neste caso, uma pergunta continua: elemento pré-sináptico estariam envolvidos no fenômeno? Será que, quando o elemento neural está íntegro, a cinética de captação neuronal contribuiria para uma remoção maior do mediador das vizinhanças das es-

truturas pós-juncionais? A verdade é que o tratamento reserpínico modulou de maneira inversa o aparecimento do escape, inibindo-o, e abrindo, assim, uma nova perspectiva. Em 1972, GANDINI et. al. demonstraram, em preparações isoladas de cólon de cobaia, que o tratamento reserpínico inibia a liberação de PGs. Essa poderia ser a explicação. Poder-se-ia tê-la apenas como uma hipótese de trabalho para novas experiências que fugiriam, no momento, ao escopo desta pesquisa, mas que, certamente, abririam novos caminhos para o estudo do assunto em outro nível experimental. Uma outra contribuição deste trabalho em repercussões clínicas seria o de evitar-se doses altas de reserpina em pacientes hipertensos pelo perigo de desencadear crises hipertensivas.

4.4.2 - Aspectos Funcionais

Devido ao fato de a reserpina ter sido a primeira grande droga para o tratamento da hipertensão, houve um grande interesse, desde o início, em estudá-la na função renal.

MOYER, em 1954, demonstrou que a reserpina diminuía o ritmo de filtração glomerular paralelo à redução máxima da pressão arterial. Esses resultados foram confirmados posteriormente por KROGSGAARD (1956). Certamente isso seria esperado, uma vez que haveria uma queda da pressão de filtração nas experiências deste grupo. Confirmou-se esta hipótese, pois NOR promoveu aumento de pressão de perfusão, o que, naturalmente, compensou os efeitos vasodilatadores da reserpina. Realmente, as únicas diferenças estatisticamente significantes ocorreram por conta do fluxo urinário e dos fluxos de perfusatos, que foram maiores. Como um fenômeno está ligado ao outro, não se encontram grandes diferenças nos outros parâmetros. Não se pode deixar de chamar a atenção para o fato de a vasoconstrição induzida por NOR neste grupo ter sido muito intensa devida à sensibilização

reserpínica; o que admira mesmo é o intenso bloqueio do escape renovascular que, para nós, no momento, permanece elusiva.

CONCLUSÕES

Através do estudo de rins isolados de coelhos perfundidos com solução de KH e submetidos a doses crescentes de NOR, após o tratamento com AAS, Indometacina e Reserpina, nas condições experimentais já descritas, o autor chegou às seguintes conclusões:

- a) O escape renovascular ocorre em todas as concentrações de NOR utilizadas, com ligeiras variações individuais.
- b) O pré-tratamento dos coelhos com AAS (10 mg/kg) seguido da sua infusão no rim isolado (100 ug/ml) não altera o escape renovascular.
- c) O tratamento prévio dos animais com Reserpina (10mg/kg), diminui significativamente a frequência e a intensidade do escape renovascular.
- d) O pré-tratamento com Indometacina (50 mg/kg) e mais a presença da droga (0,33 mg/ml) no perfusato, diminui significativamente a frequência e a intensidade do escape renovascular a NOR.
- e) Do ponto de vista funcional, a Reserpina, na dose utilizada, produz elevação dos níveis de pressão de perfusão, Fluxo de perfusato, e fluxo urinário.
- f) O pre-tratamento pela Indometacina também produz alterações funcionais elevando sobretudo os valores de clearance de inulina e do fluxo urinário.
- g) Utilizando um pool de dados de todas as experiências, verifica-se que as doses médias de NOR B5 ($2,45 \times 10^{-6}$) a B6 ($4,9 \times 10^{-6}$) se relacionam com níveis mais elevados de pressão de perfusão e resistência.

Esses resultados abrem perspectivas novas para o estudo da distribuição de frequência do escape renovascular, durante as perfusões isoladas, bem como da participação das PGs no fenômeno.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, G.I.S. & TIKARE, S.S. - Ganglion blocking action of indomethacin. *J. Pharm. Pharmac.* 27:534-535, 1975.
- BAKER, R. MENDEL, D - Some observations on autoregulatory escape in cat intestine. *J. Physiol. (Lund)* 190:229 - 240, 1967.
- BARNES, J.N. & TRUETA, J. - Arterial spasm, an experimental study. *Brit. J. Surg.* 30:74-79, 1942.
- BARTHA, J. & HABLY, C. - Comparative study of the effects of Indomethacin and sodium salicylate on the renal circulation. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 52(4): 355 - 366, 1978.
- BARTHA- J. & HABLY, C. - Effect of Indomethacin on Intra-renal Circulation and sodium and water Excretion in Anaesthetised Rats with or without acute volume expansion. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.* 59(3): 217 - 226, 1982.
- BILL, A. - Effects of indomethacin on regional blood flow in conscious rabbits - a microsphere study. *Acta. Physiol. Scand.* 105:437-442, 1979.
- BITO, L.Z. Inhibition of Renal Prostaglandin Metabolism and Excretion by Probenecid Bromocresol Green and Indomethacin. *Prostaglandins.* 12(4):639-646, 1976.

- BOX, G.E.P., HUNTER, W.G. & HUNTER, J.S. - *Statistics for experimenters - introduction to design, data analysis and model building*. New York, John Wiley & Sons, 1978.
- BURN, J.H. - *The autonomic nervous system*, 4a. ed. Oxford, Blackwell Scientific publications, 1971. p.59 a 67.
- COSTA-E-FORTI, A. & FONTELES, M.C. - Verificação da Presença de Receptores Beta no Leito Vascular dos Rins de Coelhos Normais e Diabéticos. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceará*. 17/18:83-96, 1977/1978.
- COSTA-E-FORTI, A. - Comportamento do Receptor Adrenérgico do Rim de Coelho Normal e Diabético. Tese para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde - Endocrinologia pela PVC, Rio de Janeiro, 1978.
- COSTA-E-FORTI, A. & FONTELES, M.C. - An alpha - Adrenotropic study of the Normal and Diabetic Rabbit Kidney. *Arch. Internat. Physiol. Bioch.* 87(5):887-897, 1979.
- DISALVO, J. & FELL, C. - Changes in Renal Blood Flow During Renal Nerve stimulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Medic.* 136:150-153, 1971.
- DRESEL, P. & WALLENTIN, I. - Effects of Sympathetic Vasoconstrictor Fibres, Noradrenaline and Vasopressin on the Intestinal Vascular Resistance during Constant Blood Flow or Blood Pressure. *Acta. Physiol. Scand.* 66: 427-436, 1966.
- DUNNETT, C.W. - New tables for multiple comparison with control. *Biometrics.* 20:482, 1964.
- FARA, J.W. & ROSS, G. - Escape from Drug induced Constriction of isolated Arterial Segments from various vascular beds. *Angiologia.* 9:27-33, 1972.

FEIGEN, L.P., KLAINER, E., CHAPNICK, B.M. & KADOWITZ, P.J.
The Effect of Indomethacin on Renal Function in Pentobarbital - Anesthetized Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 198(2):457-463, 1976.

FEIGL, E., JOHANSSON, B. & LOFVING, B. - Renal Vasoconstriction and the "Defense Reaction". *Acta. Physiol. Scand.* 62:429-435, 1964.

FERREIRA, S.H., MONCADA, S. and VANE, J.R. - Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature.* 231:237-239, 1971.

FERREIRA, S.H., MONCADA, S. & VANE, J.R. - Some effects of inhibiting endogenous prostaglandin formation on the responses of the cat spleen. *Br. J. Pharmacol.* 47:48-58, 1973.

FINK, G.D. & BRODY, M.J. - Continuous measurement of renal blood flow changes to renal nerve stimulation and intra-arterial drug administration in the rat. *Am. J. Physiol.* 234(2):H219-H222, 1978.

FOLKOW, B., LEWIS, D.H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S. & WALLENTIN, I. - The effect of graded Vasoconstrictor fibre stimulation on the intestinal resistance and capacitance vessels. *Acta. Physiol. Scand.* 61:445-457, 1964a.

FOLKOW, B., LEWIS, D.H., LUNDGREN, O., MELLANDER, S., WALLENTIN, I. - The effect of the sympathetic vasoconstrictor fibers on the distribution of capillary blood flow in the intestine. *Acta. Physiol. Scand.* 61:458-466, 1964b.

FOLKOW, B. - Regional adjustments of intestinal blood flow. *Gastroenterology.* 52:423-432, 1967.

- FONTELES, M.C., JESKE, A.H. & KAROW, Jr. A.M. - Functional Preservation of the Mammalian Kidney I. Normothermia Low-flow Perfusion. *J. Surg. Res.* 14:7-15, 1973.
- FONTELES, M.C., JESKE, A.H., & KAROW, Jr. A.M. - Vascular escape in the Isolated Perfused Rabbit Kidney. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 7(1):153-164, 1974.
- FONTELES, M.C. & KAROW, Jr. A. M. - Isolated Kidney Preservation in Relationship to Cholinergic and Adrenergic Processes. *Surg. Gynecol. Obstet.* 141:267-276, 1975.
- FONTELES, M.C. & KAROW, A.M. Jr. - Vascular alpha adrenergic responses of the isolated rabbit kidney at 15°C. *Arch. Int. Pharmacol. Ther.* 227(2):195-205, 1977.
- FONTELES, M.C. & JESKE, A.H. - Vasoactivity and Vascular Escape in Isolated Perfused Kidneys from Normotensive Versus Spontaneously Hypertensive Rats. *Gen Pharmacol.* 11:293-296, 1980.
- FONTELES, M.C. & AHLQUIST, R.P. - A Beta - Adrenotropic Study of the isolated Rabbit Kidney at Normo and Hypothermia. *Rev. Bras. de Pesquisas Med. e Biol.* 13 (4-6):145-151, 1980.
- FONTELES, M.C., COHEN, J.J., ALTAMESE, J.B. & STEVEN, J.W. - Support of kidney Function by Long - chain fatty acids derivatives from renal tissue. *Am. J. Physiol.* 244 F235-F246, 1983.
- FONTELES, M.C. - 1984. Comunicação pessoal.
- FRAME, M.H. & HEDQVIST, P. - Evidence for Prostaglandin mediated prejunctional control of Renal Sympathetic transmitter release and vascular tone. *Br. J. Pharmacol.* 54:189-196, 1975.

- GANDINI, A.; LUALDI, P. & DELLA BELLA, D. - Influence of Reserpine on the Release and Effects of Prostaglandins. *Arch. Internat. Pharmacodyn. Ther.* 196(supl):179-181, 1972.
- GEROVA, M., GERO, J. - The effect of prolonged sympathetic stimulation on conduit vessel diameter. *Experientia* (Basel) 24:1134-1135, 1968.
- GOLDBLATT, H., LYNCH, J., HANZAL, R.S. & SUMMerville, W.W. Studies on experimental hypertension the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exper. Med.* 59:347, 1930.
- GOSLING, J.A. - Observations on the Distribution of Intra renal Nervous Tissue. *Anat. Rec.* 163:81-88, 1968.
- GREENWAY, C.V., LAWSON, A.E. & MELLANDER, S. - The Effects of stimulation of the Hepatic Nerves Infusions of Noradrenaline and occlusion of the Carotid Arteries on Liver Blood Flow in the Anaesthetized Cat. *J. Physiol.* 192:21-41, 1967.
- GREENWAY, C.V., LAWSON, A. E. & STARK, R.D. - Vascular Responses of the spleen to Nerve Stimulation During Normal and Reduced Blood flow. *J. Physiol.* 194:421-433, 1968.
- HANSON, K.M. - Escape of the Liver Vasculature from Adrenergic Vasoconstriction. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 141(1):385-390, 1972.
- HEDQVIST, P. - Studies on the effect of prostaglandins E₁ and E₂ on the sympathetic neuromuscular transmission in some animal tissue. *Acta. Physiol. Scand.* 79(suppl. 345):1-40, 1970.
- HENRICH, H. & LUTZ, J. - Das vasculares Escape - Phanomen am Intestinal Kreislauf und seine Auslösung durch unterschiedliche vasoconstrictorische Substanzen. *Pflügers Arch.* 329:82-94, 1971.

- HENRICH, H. SINGBARTI, G., BIESTER, J. Adrenergic - Induced Vascular Adjustments - Initial and Escape Reactions I. Influence of (3-Adrenergic Blocking Agents on the Intestinal Circulation of the Rat (in vivo). *Pflügers Arch.* 346:1-12, 1974.
- HENRICH, W.L., BERL, T., McDONALD, K.M., ANDERSON, R.J. & SCHRIER, R.W. - Angiotensin II, renal nerves, and prostaglandins in renal hemodynamics during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 235(1):F46-F51, 1978.
- HERBACZYNSKA - CEDRO, K. & VANE, J.R. - Prostaglandins as Mediators of Reactive Hyperaemia in Kidney. *Nature.* 247(5441):492, 1974.
- HINSHAW, L.B., FLAIG, R.D., CARLSON, C.H. & THUONG, N.K. - Pre and postglomerular resistance changes in the isolated perfused kidney. *Am. J. Physiol.* 199(5):923-926, 1960.
- INOUE, A. & TANAKA, I. - Effects of Tyramine Reserpine and Cocaine on the Noradrenaline release and uptake of the perfused rabbit kidney. *Acta. Physiol. Scand.* 62: 359-363, 1964.
- JESKE, A H., FONTELES, M.C. & KAROW, Jr. M. - Functional Preservation of the Mammalian Kidney. III Ultrastructure with low flow Perfusion at Normothermia. *J. Surg. Res.* 15:4-13, 1973.
- JESKE, A.H., FONTELES, M.C. & KAROW, A.M. - Functional effects of non-protein colloids in the isolated perfused rabbit kidney. *J. Surg. Res.* 17:125-130, 1974.
- JOHANSSON, B.; SPARKS, H. & BIBER, B - The Escape of the Renal Blood Flow Response During Sympathetic Nerve Stimulation. *Angiologica.* 7:333-343, 1970.

JOHNSTON, H.H.; HERZOG, J.P.; & LAULER, D.P. - Effect of prostaglandin E₁ on renal hemodynamics sodium and water excretion. *Am.J.Physiol.* 213(4):939-945, 1967.

JUAN, H. Release of Prostaglandins E₂, I₂, and D₂ from Perfused Rabbit Vascular Tissue Stimulated by Ricinoleic Acid. *Prostaglandins and Medicine.* 7:209-215, 1981.

JUNSTAD, M. & WENNMALM, A. - Increased Renal Excretion of Noradrenile in Rats after Treatment with Prostaglandin Synthesis Inhibiter Indomethacin. *Acta. Physiol. Scand.* 85:573-576, 1972.

KINTER, W:B. & PAPPENHEIMER, J.R. - Role of red blood corpuscles in regulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. *Am. J. Physiol.* 185:399-403, 1956.

KIRUCHI, Y. & RODBARD, S. - Autoregulatory escape and post-escape hyperaemia in a capillaron model. *Cardiovasc. Res.* 8(3):395-403, 1974.

KOO, A & CHENG, K.K. - Vascular Escape in the Cerebral Microcirculation in the rat. - *Microvasc. Res.* 11:25-32, 1976.

KOVER, G. - The Effect of Indomethacin on Renal Function. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 55(4):283-298, 1980.

KREBS, H.A. & HENSELEIT, K. - Untersuchungen uber die Harnstoffbildung im TierKorper. *Hoppe Seylens Z. Physiol. Chem.*, 210:33, 1932.

KROGSGAARD, A.R. - The Effect of Intravenously Injected Reserpine on Blood Pressure Renal Function and Sodium Excretion. *Acta. Med. Scand.* 64:41-51, 1956.

- LANGER, S.Z. - Presynaptic Regulation of the Release of Catecholamines. *Pharmacol. Rev.*, 32(4):337-362, 1981.
- LARSSON, C. & ANGGARD, E. - Regional Differences in the Formation and Metabolism of Prostaglandins in the Rabbit Kidney. *Eur. J. Pharmacol.*, 21:30-36, 1973.
- LIFSCHITZ, M.D. - Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J. Lab. Clin. Med.*, 102(3):313-323, 1983.
- LITTLE, J.R. & COHEN, J.J. - Effect of albumin concentration on function of isolated perfused rat kidney. *Am. J. Physiol.*, 226(3):512-517, 1974.
- LITTLE, R.C. - *Physiology of the Heart and Circulation*. 2a. ed. Chicago, Year Book Medical Publishers., INC., 1981.
- LONIGRO, A.J., ITSKOVITZ, H.D., CROSHAW, K. & MCGIFF, J. C. - Dependency of Renal blood flow on Prostaglandin Synthesis in the Dog. *Circ. Res.*, 32:712-717, 1973.
- LUTZ, J. & HENRICH, H. - Vergleich des vasculären Escape - Phänomens an der intestinalen und renalen Strombahn bei nervöser sowie humoraler Auslösung. *Pflügers. Arch.*, 339:37-48, 1973.
- MALIK, K.U. & MCGIFF, J.C. - Modulation by Prostaglandins of Adrenergic Transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney. *Circ. Res.*, 36:599-609, 1975.
- MALIK, K.U. - Prostaglandins - modulation of adrenergic nervous system. *Fed. Proc.*, 37:203-207, 1978.
- MARQUES, M.C.A., LADOSKY, E.M.P. & FONTELES, M.C. - The presynaptic effects of aspirin and prostaglandin E_2 in the isolated cat heart. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 16:133-140, 1983.

McGIFF, J.C.; CROSHAW, K.; TERRAGNO, N.A. & LONIGRO, A.J. - Renal Prostaglandins: Possible Regulators of the Renal Actions of Pressor Hormones. *Nature.*, 227:1255-1257, 1970.

McGIFF, J.C., CROSHAW, K.; TERRAGNO, N.A., MALIK, K.U. & LONIGRO, A.J. - Differential effect of noradrenaline and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and the release of prostaglandin E like substance. *Clin. Sci.*, 42:223-233, 1972.

McGIFF, J.C. & VANE, J.R. - Prostaglandins and the regulation of blood pressure. *Kidney Int.*8(suppl):262-270, 1975.

MELENDEZ, E. & REYES, J.L. - Renal handling of indomethacin and its relationship with the secretory pathway of prostaglandins. *J. Pharm. Pharmacol.*, 34:648-652, 1982.

MILES, B.E., VENTOM, M.G. & de WARDENER, H.E. - Observations on the mechanism of circulatory autoregulation in the perfused dog's kidney. *J. Physiol.*, 123:143-147, 1954.

MOYER, J.H. - Cardiovascular and Renal Hemodynamic Response to Reserpine (serpasil), and Clinical Results of using this agent for the treatment of Hypertension. *Annals New York Acad. Sci.*, 12:82-94, 1954.

NAVAR, L.G. - Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am. J. Physiol.*, 234(5):F357-F370, 1978.

NEEDLEMAN, P.; DOUGLAS, Jr. J.R., JAKSCHIK, B. STOECKLEIN, P.B. & JOHNSON, Jr. E.M. - Release of Renal Prostaglandin by Catecholamines: Relationship to Renal Endocrine Function. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 188(2):453-460, 1974.

NIE, N.H. - SPSS - *Statistics package for social science*.
2ed. Londn McGraw-Hill Book Company, 1975.

NILSON, O. - The adrenergic Innervation of the kidney. *Lab. Invest.*, 14(7):1392-1395, 1965.

OLSEN, U.B. - Perfusion Rate Dependent Prostaglandin Release from Isolated Rabbit Kidneys. *Prostaglandins*, 15(4): 645-649, 1978.

PEIPER, U., WENDE, W. & WULLSTEIN, H.K. - Der einfluss von Temperatur, vorspannung und propanolol auf die Nora-drenalin - wirkung am Isolierten gefa streifen der Rat tenaorta. *Pfluegers. Arc.*, 305:167-171, 1969.

PITTS, R.F. - *Physiology of the kidney and body fluids*. 3a. ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1974.

PLUMMER, A.J., EARL, A., SCHNEIDER, J.A., TRAPOLD, J. & BARRETT, W. - Phamarcology of Rauwolfia Alkaloids Including Reserpine. *Annals New York Acad. Sci.*, 59:8-21, 1954.

RICHARDSON, D.R., JOHSON, P.C. - Comparison of autoregulatory escape and autoregulation in the intestinal vascular bed. *Am. J. Physiol.*, 217:586-590, 1969.

RICHARDSON, D.R. & JOHSON, P.C. - Changes in mesenteric capillary flow during norepinephrine infusion. *Am. J. Physiol.*, 219(5):1317-1323, 1970.

ROSS, G. - Effect of epinephrine and norepinephrine on the mesenteric circulation of the cat. *Am. J. Physiol.*, 215 1037-1042, 1967.

ROSS, G. - Escape of mesenteric vessels from adrenergic and nonadrenergic vasoconstriction. *Am. J. Physiol.*, 221 (5):1217-1222, 1971.

ROSS, G. - Effects of catecholamines on splanchnic blood flow before and after beta adrenergic blockade. In: KATTUS A.A. ROSS, G. & HALL, E.V., ed. - *Cardiovascular beta - adrenergic responses*. London, Berkeley, 1970 p. 93-107.

SCHLONDORFF, D., ROCZNIAK, S., SATRIANO, J.A. & FOLKERT, V.W. - Prostaglandin synthesis by isolated rat glomeruli: Effect of angiotensin II. *Am. J. Physiol.*, 238: F486-F495, 1980.

SCHLONDORFF, D., ZANGER, R., SATRIANO, J.A., FOLKERT, V. W. & EVELOFF, J. - Prostaglandin synthesis by isolated cells from the outer medulla and from the thick ascending loop of Henle of rabbit kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 223(1)120-124, 1982.

SHIPLEY, R.E. & STUDY, R.S. - Changes in renal blood flow extraction of inulin, glomerular filtration rate tissue pressure and urine flow with acute alteration of renal artery blood pressure. *Am. J. Physiol.*, 167:676-688, 1951.

SILVER, S.B. & SILVER, A.L.S. - Afferent Arteriolar Diameter changes During Autoregulation in the dog kidney. *Invest. Urol.*, 2(5):474-484, 1965.

SINGBARTI, G. & HENRICH, H. - Adrenergic - Induced Vascular Adjustments Initial and Escape Reactions. II. Role of β - Adrenergic Receptors within Different Sections of the Isolated Intestinal Vascular Bed. *Pflügers Arch.*, 346:13-24, 1974.

SPANNER, R. - Neue Befunde über die Blutwege der Darmwand und ihre funktionelle Bedeutung. *Morphol. Jahrb.*, 69: 394-454, 1932.

- ST. JARNE, L. - Studies of catecholamine uptake storage and release mechanisms. *Acta. Physiol. Scand.*, 62 (supl 228):5-97, 1964.
- SUSIC, H., NASJLETTI, A. & MALIK, K.U. - Inhibition by bradykinin of the vascular effects of pressor hormones in the canine kidney: relationship to prostaglandins. *Clin. Sci.*, 59:(suppl):145-148, 1980.
- TOBIAN, L. AZAR, S. - Antihypertensive and other functions of the renal papilla. *Trans. Ass. Am. Physns.*, 84: 281-288, 1971.
- TSURUTA, K., ITHORHI, M., SOEJIMA, H. & IKEGAMI, K. - Intrarenal Prostaglandins: Effect of sodium and Indomethacin on PGE₂ and PGF₂ in Rabbits. *Nephron.*, 24:283 - 286, 1979.
- TURKER, R.K. & ERCAN, Z.S. - Inhibition of Transmitter Release from Isolated Rabbit Kidney by Bradykinin. *Gen. Act.*, 7/4:453-457, 1977.
- WASER, M.D.G. DAVIDSON & ORLOF, J. - The renal clearance of alkali stable inulin. *J. Clin. Invest.*, 34:1520-1524, 1955.
- WAUGH, W.H. - Myogenic Nature of Autoregulation of Renal flow in the Absence of Blood Corpuscles. *Circ. Res.*, VI:363-372, 1958.
- WAUGH, W.H. - Circulatory Autoregulation in the fully isolated Kidney and in the humorally supported, isolated kidney. *Circ. Res.*, XIV e XV (supl):156-169, 1964.
- WEBER, P.C. & SIESS, W. - Interactions of Renal Prostaglandins with the Renin - Angiotensin System. *Pharmac. Ther.*, 15:321-337, 1982.

- WEINER, N. - Norepinephrine, Epinephrine, and the sympathomimetic amines. In: GILMAN, A.G. GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. ed. - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6a. ed. New York, Macmillan Publishing Co., INC, 1980a. p. 138-175.
- WEINER, N. - Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: GILMAN, A.G., GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6a. ed. New York, Macmillan Publishing Co., INC, 1980b. p. 202-204.
- WENNMALM, A. & BRUNDIN, T. - Prostaglandin - mediated inhibition of noradrenaline release: IV. Prostaglandin synthesis is stimulated by myocardial adrenoceptors differing from the α and β type. *Acta. Physiol. Scand.* 102:374-381, 1978.
- WILSON, D.R., HONRATH, U. & SONNENBERG, H. - Prostaglandin synthesis inhibition during volume expansion: Collecting duct function. *Kidney Internat.*, 22:1-7, 1982.
- WINTON, F.R. - Physical factors involved in the activities of the mammalian kidneys. *Physiol. Rev.*, 17:408-435, 1937.
- ZAWADA, Jr. E.T. - Role of Prostaglandins and Calcium in Hypertension. *Nephron.*, 32:97-101, 1982.

ANEXO I
TABELAS 1A a 6A

Tabela IA - Dados relativos ao parâmetro fisiológico pressão de perfusão obtidos a partir de rins de coelhos submetidos a pre-tratamentos e a doses crescentes de Noradrenalina.

Doses de Noradrenalina (M)	PRE - TRATAMENTOS (Drogas)			
	Controle	AAS	Reserpina	Indometacina
$2,45 \times 10^{-7} M$	226,70	151,13	177,25	187,37
	360,04	110,88	171,62	258,25
	126,50	233,50	225,0	200,0
	77,67	230,20	308,25	187,37
	121,28	209,72	258,12	162,88
$4,9 \times 10^{-7} M$	226,70	174,75	171,75	191,5
	414,58	180,42	182,45	270,75
	146,46	233,50	250,0	200,0
	75,40	210,20	316,5	245,62
	121,28	209,72	270,62	170,27
$1,23 \times 10^{-6} M$	233,37	195,54	174,50	233,12
	405,49	224,58	199,42	283,25
	175,33	238,50	266,62	200,0
	104,27	200,2	308,25	183,0
	140,28	209,72	291,50	166,55
$2,45 \times 10^{-6} M$	326,70	228,84	171,75	195,50
	405,49	255,13	196,66	270,75
	234,16	238,50	308,25	204,10
	173,07	200,2	383,25	199,75
	178,36	226,39	299,75	177,66
$4,9 \times 10^{-6} M$	360,04	249,63	163,41	216,5
	387,31	224,58	246,63	283,25
	257,66	263,52	383,25	241,60
	241,93	250,20	483,25	270,62
	252,13	455,56	358,0	173,99
$2,45 \times 10^{-5} M$	360,04	209,38	316,17	291,50
	514,58	196,84	259,13	308,25
	208,63	318,50	383,25	279,10
	164,19	360,20	487,35	258,0
	209,28	451,39	378,87	170,28
$4,9 \times 10^{-5} M$	346,70	203,84	310,58	374,75
	432,76	188,51	260,49	308,25
	197,52	353,50	383,25	283,25
	156,39	330,2	474,87	258,0
	190,28	455,56	391,37	177,66
$2,45 \times 10^{-4} M$	313,37	192,71	280,0	391,17
	396,40	171,84	260,49	308,25
	184,19	303,50	333,25	250,25
	154,60	280,20	433,25	241,50
	190,28	418,06	391,37	177,66
$4,9 \times 10^{-4} M$	280,04	181,63	257,75	334,75
	378,22	170,46	259,12	308,25
	177,52	303,50	308,25	283,25
	143,33	260,20	437,57	249,75
	190,35	443,06	174,75	188,77

Tabela 2A - Dados relativos a Resistência obtidos a partir de rins de coelhos submetidos a pre-tratamentos e a doses crescentes de Noradrenalina.

PRE- TRATAMENTOS (Drogas)				
Doses de Noradrenalina (M)	Controle	Indometacina	AAS	Reserpina
$2,45 \times 10^{-7} M$	70,976	87,392	69,010	78,570
	85,740	125,970	63,870	72,020
	55,310	62,690	111,080	67,360
	38,660	46,670	71,930	87,170
	42,260	63,760	74,370	58,440
$4,9 \times 10^{-7} M$	91,670	89,320	76,310	74,580
	88,000	135,780	97,260	77,110
	61,540	62,280	151,130	73,850
	44,350	63,480	65,690	90,940
	39,250	69,250	73,840	65,650
$1,23 \times 10^{-6} M$	94,367	113,130	85,390	76,800
	90,590	148,220	125,960	86,700
	75,640	63,130	99,500	77,780
	55,460	49,190	62,560	88,370
	48,210	81,700	73,840	70,720
$2,45 \times 10^{-6} M$	126,820	95,460	97,380	76,640
	128,520	145,880	143,090	84,290
	101,020	67,180	102,890	88,220
	81,950	54,430	62,560	107,620
	58,860	65,370	78,610	75,410
$4,9 \times 10^{-6} M$	139,490	107,340	107,600	73,410
	141,640	154,950	125,120	99,970
	105,430	83,080	113,670	110,380
	111,850	75,780	78,190	132,980
	83,210	63,840	153,900	89,720
$2,45 \times 10^{-5} M$	137,950	142,330	90,250	140,710
	139,770	173,850	110,400	103,650
	90,000	98,930	137,400	110,380
	82,800	73,270	100,060	136,860
	69,990	56,180	154,580	98,970
$4,9 \times 10^{-5} M$	132,830	180,250	85,640	133,070
	132,830	182,500	107,110	108,540
	84,090	100,410	157,740	107,650
	79,910	73,270	97,118	131,580
	64,070	57,030	158,180	98,460
$2,45 \times 10^{-4} M$	120,850	202,360	80,970	119,960
	123,280	188,650	98,980	109,540
	78,920	90,670	160,250	94,780
	79,000	68,080	87,560	122,490
	63,640	55,310	143,170	96,660
$4,9 \times 10^{-4} M$	107,290	171,820	76,310	108,980
	107,290	185,450	98,190	112,660
	76,580	103,600	130,930	86,590
	74,260	71,930	81,310	122,000
	65,410	61,530	151,730	97,900

Tabela 3A - Dados relativos ao Clearance de inulina obtidos a partir de rins de coelho submetidos a pre-tratamentos e a doses crescentes de Noradrenalina.

Doses de Noradrenalina (M)	PRE- TRATAMENTOS (Drogas)			
	Controle	Indometacina	AAS	Reserpina
$2,45 \times 10^{-7} M$	0,325	0,349	0,262	0,178
	0,523	0,121	0,038	0,331
	0,243	0,465	0,378	0,103
	0,207	0,347	0,051	0,341
	0,366	0,152	0,464	0,672
$4,9 \times 10^{-7} M$	0,318	0,513	0,291	0,324
	0,486	0,231	0,083	0,319
	0,242	0,502	0,212	0,134
	0,277	0,347	0,139	0,422
	0,312	0,263	0,780	0,562
$1,23 \times 10^{-6} M$	0,143	0,609	0,218	0,406
	0,495	0,283	0,100	0,300
	0,255	0,553	0,463	0,116
	0,258	0,612	0,177	0,363
	0,399	0,347	0,378	0,496
$2,45 \times 10^{-6} M$	0,242	0,248	0,199	0,343
	0,435	0,290	0,018	0,373
	0,148	0,840	0,253	0,006
	0,175	0,652	0,117	0,297
	0,366	0,386	0,360	0,432
$4,9 \times 10^{-6} M$	0,110	0,390	0,126	0,361
	0,507	0,360	0,079	0,319
	0,089	0,891	0,460	0,030
	0,114	0,852	0,080	0,252
	0,488	0,350	0,212	0,585
$2,45 \times 10^{-5} M$	0,146	0,373	0,128	0,204
	0,245	0,402	0,080	0,250
	0,169	0,879	0,598	0,037
	0,108	1,149	0,110	0,339
	0,309	0,427	0,423	0,809
$4,9 \times 10^{-5} M$	0,191	0,640	0,133	0,216
	0,214	0,481	0,105	0,291
	0,145	0,941	0,600	0,036
	0,134	1,069	0,157	0,307
	0,478	0,507	0,480	0,734
$2,45 \times 10^{-4} M$	0,217	0,726	0,117	0,275
	0,247	0,407	0,079	0,519
	0,144	0,768	0,748	0,032
	0,117	0,853	0,139	0,341
	0,463	0,409	0,736	0,927
$4,9 \times 10^{-4} M$	0,137	0,907	0,107	0,275
	0,252	0,589	0,123	0,429
	0,162	1,049	0,648	0,032
	0,144	1,070	0,334	0,273
	0,497	0,480	0,550	0,986

Tabela 4A - Dados relativos a Fluxo Urinário a partir de rins de coelhos submetidos a pre-tratamentos e doses crescentes de Noradrenalina.

PRE-TRATAMENTOS (Drogas)				
Doses de Noradrenalina (M)	Controle	Indometacina	AAS	Renarpina
$2,45 \times 10^{-7} M$	0,158	0,279	0,185	0,162
	0,179	0,138	0,047	0,242
	0,154	0,152	0,216	0,171
	0,144	0,198	0,232	0,175
	0,209	0,241	0,256	0,633
$4,9 \times 10^{-7} M$	0,146	0,373	0,201	0,216
	0,175	0,263	0,069	0,367
	0,209	0,271	0,170	0,125
	0,180	0,285	0,252	0,387 ^P
	0,309	0,355	0,260	0,750
$1,23 \times 10^{-6} M$	0,203	0,443	0,208	0,239
	0,220	0,346	0,083	0,400
	0,185	0,358	0,309	0,103
	0,202	0,322	0,264	0,399
	0,319	0,452	0,252	0,662
$2,45 \times 10^{-6} M$	0,137	0,497	0,178	0,286
	0,189	0,415	0,088	0,333
	0,139	0,456	0,337	0,044
	0,139	0,372	0,260	0,363
	0,209	0,518	0,240	0,691
$4,9 \times 10^{-6} M$	0,110	0,520	0,108	0,278
	0,233	0,415	0,099	0,233
	0,093	0,596	0,263	0,035
	0,090	0,396	0,244	0,278
	0,279	0,574	0,212	0,721
$2,45 \times 10^{-5} M$	0,113	0,497	0,092	0,170
	0,151	0,457	0,126	0,250
	0,131	0,672	0,299	0,035
	0,093	0,483	0,244	0,339
	0,309	0,611	0,188	0,809
$4,9 \times 10^{-5} M$	0,130	0,466	0,100	0,154
	0,148	0,512	0,131	0,291
	0,139	0,748	0,343	0,042
	0,107	0,471	0,280	0,175
	0,319	0,657	0,192	0,839
$2,45 \times 10^{-4} M$	0,137	0,528	0,100	0,162
	0,165	0,582	0,131	0,333
	0,154	0,748	0,374	0,044
	0,117	0,483	0,248	0,375
	0,309	0,704	0,216	0,927
$4,9 \times 10^{-4} M$	0,137	0,660	0,092	0,162
	0,165	0,589	0,154	0,383
	0,178	0,748	0,432	0,044
	0,123	0,520	0,240	0,375
	0,398	0,768	0,220	0,986

Tabela 5A- Dados relativos a Fluxo do Perfusato a partir de rins de coelhos submetidos a pre-tratamentos e doses crescentes de Noradrenalina.

PRE - TRATAMENTOS (Drogas)				
Doses de Noradrenalina (M)	Controle	Indometacina	AAS	Reserpina
$2,45 \times 10^{-7} M$	3,194	2,144	2,190	2,256
	2,644	2,050	1,736	2,383
	2,287	3,190	2,102	3,340
	2,009	4,018	3,200	3,536
	2,870	2,481	2,820	4,417
$4,9 \times 10^{-7} M$	2,473	2,144	2,290	2,303
	2,576	1,994	1,855	2,356
	2,380	3,211	1,545	3,385
	1,700	3,869	3,200	3,488
	3,090	2,481	2,840	4,122
$1,23 \times 10^{-6} M$	2,473	2,079	2,290	2,272
	2,576	1,911	1,783	2,300
	2,318	3,168	2,397	3,428
	1,880	3,720	3,200	3,488
	2,910	2,370	2,840	4,122
$2,45 \times 10^{-6} M$	2,576	2,048	2,350	2,241
	2,542	1,856	1,783	2,333
	2,318	3,038	2,318	3,494
	2,112	3,670	3,200	3,561
	3,030	2,315	2,880	3,975
$4,9 \times 10^{-6} M$	2,851	2,017	2,320	2,226
	2,542	1,828	1,795	2,467
	2,448	2,908	2,318	3,472
	2,163	3,571	3,200	3,634
	2,990	2,278	2,960	3,990
$2,45 \times 10^{-5} M$	2,610	2,048	2,320	2,318
	2,576	1,773	1,783	2,500
	2,318	2,821	2,318	3,472
	1,983	3,521	3,400	3,561
	2,970	2,185	2,920	3,828
$4,9 \times 10^{-5} M$	2,610	2,079	2,380	2,334
	2,610	1,689	1,760	2,400
	2,349	2,821	2,241	3,560
	1,957	3,521	3,400	3,606
	2,990	2,148	2,880	3,975
$2,45 \times 10^{-4} M$	2,593	1,934	2,380	2,334
	2,542	1,634	1,736	2,400
	2,334	2,780	2,164	3,516
	1,957	3,547	3,200	3,577
	2,990	2,111	2,920	4,049
$4,9 \times 10^{-4} M$	2,610	1,890	2,380	2,365
	2,610	1,662	1,736	2,400
	2,318	2,734	2,318	3,560
	1,957	3,472	3,200	3,585
	2,910	2,074	2,920	3,828

Tabela 6A - Dados relativos a Escape a partir de rins de coelhos submetidos a pré-tratamentos e doses crescentes de NOR

Doses de NOR	PRÉ-TRATAMENTOS (Drogas)			
	Controle	Indometacina	AAS	Reserpina
$2,45 \times 10^{-7} M$	49,25	0,00	4,00	0,00
	22,76	7,48	27,80	0,00
	0,00	12,50	0,00	10,00
	0,00	32,21	0,00	2,61
	0,00	0,00	0,00	9,24
	0,00	13,16	0,00	
$4,9 \times 10^{-7} M$	48,30	16,03	10,65	6,36
	20,27	17,65	15,43	12,54
	7,61	18,76	0,00	9,33
	19,07	4,19	0,00	0,00
	8,45	4,51	0,00	14,32
	0,00	5,71	6,81	
$1,23 \times 10^{-6} M$	0,00		11,39	
	45,08	2,05	13,95	4,86
	23,25	0,00	29,37	2,84
	24,19	15,36	0,00	8,11
	20,46	0,00	0,00	1,08
	5,78	12,46	30,81	1,38
$2,45 \times 10^{-6} M$	2,43	0,00	16,48	
	9,36		2,88	
	49,55	0,00	17,23	0,00
	24,34	0,00	16,06	1,70
	23,28	12,01	0,00	0,00
	32,13	0,00	0,00	4,32
$4,9 \times 10^{-6} M$	17,93	0,00	40,03	0,00
	19,57	1,34	18,30	
	8,33		22,72	
	47,70	0,00	3,31	3,53
	30,69	5,40	4,23	3,75
	8,52	0,00	1,27	6,52
$2,45 \times 10^{-5} M$	5,40	0,00	35,85	8,56
	10,22	11,29	30,83	5,51
	13,75	2,65	7,06	
	6,58		1,07	
	49,59	0,00	2,72	9,85
	23,19	0,00	5,16	3,16
$4,9 \times 10^{-5} M$	6,75	0,00	11,63	6,52
	4,94	5,87	12,11	3,50
	0,00	9,69	54,66	2,14
	12,66	11,91	27,35	
	0,00		10,77	
	47,00	17,02	0,00	5,95
$2,45 \times 10^{-4} M$	19,20	0,00	0,00	0,00
	4,22	0,00	0,00	3,75
	0,00	0,00	3,57	0,00
	0,00	0,00	32,65	2,14
	0,00	0,00	4,49	
	3,10		14,80	
$4,9 \times 10^{-4} M$	44,65	0,00	0,76	6,43
	0,00	0,08	5,70	0,00
	5,00	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	7,69	0,94
	0,00	10,17	56,46	0,00
	0,00	0,00	10,95	
$2,45 \times 10^{-3} M$	0,00		22,29	
	0,00	6,46	0,00	6,68
	0,00	0,00	0,00	0,94
	8,75	0,00	0,00	0,00
	0,00	0,00	4,25	0,94
	0,00	0,00	33,31	0,00
$4,9 \times 10^{-3} M$	0,00	0,00	2,64	0,94
	4,94		11,61	

ANEXO II

- ABREVIATURAS -

AAS - ácido acetil salicílico

KH - Krebs - Henseleit

NOR - noradrenalina

PGs - prostaglandinas

PGE - protanglandina E

PGF - prostaglandina F