

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E
HISTOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À OBSTRUÇÃO URETRAL
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA EM RATOS**

HUGO LEONARDO RIANI COSTA

Botucatu – SP
Dezembro 2008

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E
HISTOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À OBSTRUÇÃO URETRAL
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA EM RATOS**

HUGO LEONARDO RIANI COSTA

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Ass. Dr^a Regina K. Takahira

Nome do Autor: Hugo Leonardo Riani Costa

Título: CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À OBSTRUÇÃO URETRAL EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA EM RATOS

COMISSÃO EXAMINADORA

Professora Assistente Doutora Regina Kiomi Takahira
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Professor Adjunto Raimundo de Sousa Lopes
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Professor Adjunto Andre Marcelo Conceição Meneses
Membro
Instituto da Saúde e Produção Animal
Universidade Federal Rural da Amazônia, Belém / PA

Data da Defesa: 11 de dezembro de 2008.

Dedicatória

A Deus,

Pela minha vida, minha profissão, minha saúde.
Obrigado por ter colocado na minha vida pessoas tão especiais.

À minha amada esposa Carla,

Pelo carinho, companheirismo, amor, amizade.
Obrigado por cada momento que passamos juntos!
Sem você seria incompleto...
Você é minha vida, a minha felicidade!

Aos meus queridos pais, José Luiz e Amarilis,

Que sempre estiveram ao meu lado, e me apoiaram em todas as decisões.
Obrigado por sempre terem sido os melhores exemplos a serem seguidos!
Por mais que tente jamais poderei agradecê-los
por tudo que fizeram (e fazem).
Amo vocês!

Aos meus irmãos Luiz Augusto, José Felipe, Larissa e Melissa,

Obrigado por estarem sempre comigo (mesmo que distantes), não consigo
imaginar a minha vida sem vocês.
Contem sempre comigo (eu sempre contarei com vocês).

À Profa. Dra. Regina K. Takahira,

Pelos ensinamentos, orientações e apoio irrestrito em todas as decisões.
Seria impossível realizar esse projeto sem tê-la como orientadora (e amiga).
Obrigado por tudo, sinceramente.

Agradecimentos

Primeiramente às pessoas que tornaram possível a realização do mestrado. Aos meus pais, José Luiz e Amarilis, e à minha esposa, Carla. Obrigado pelo amor e pelo apoio incondicionais. Sem vocês eu jamais estaria aqui.

À toda minha família, em especial meus irmãos, Luiz Augusto, José Felipe, Larissa e Melissa e aos meus avós, Aristóteles, Clotilde, Caetano e Rosalinda.

À minha orientadora, Prof^a Ass. Dr^a Regina Takahira, por me dar a oportunidade de fazer o mestrado e me apoiar em todos os momentos dessa jornada.

À Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro ao projeto de mestrado.

À Prof^a Ass. Dr^a Michiko Sakate, por me permitir experimentar a alegria de lecionar, desde os tempos da residência, e me fazer querer ser professor.

Ao Professor Raimundo de Souza Lopes, pela amizade, apoio, conselhos e por fazer parte da minha banca de mestrado.

Ao Professor Andre Marcelo Conceição Meneses, por fazer parte da minha banca de mestrado.

Aos professores da FMVZ/UNESP, em especial Maria Denise Lopes, Flávio Quaresma Moutinho, Denise Saretta Schwartz e Luiz Henrique Machado.

Aos meus grandes amigos, em especial Celso, Marcelo, Maurício, Ricardo e Victor.

Aos colegas de residência, Anaiara, Daniel, Karina, Priscila, Juliana, Raquel, Youko, Cristiane Otoni, Cristiane Moraes, Fernanda e Marcelo, que estiveram ao meu lado no início profissional.

Aos amigos pós-graduandos, em especial Cristiane, Luís Fernando, Yudney, Ricardo, Luiz, Eduardo, Soraya, Oduvaldo, Guilherme, Cláudio, Eunice, Veridiana, Luciana e Letícia.

Aos residentes do Laboratório Clínico Veterinário, Eduardo, Danielle, Gracy, Sandra, Lia e Lívia.

Aos funcionários do Laboratório Clínico Veterinário, Ilson, Luiz e Solange.

Aos funcionários do setor de pós-graduação, Denise, Maria e José Roberto.

À Doutoranda Marcela e à Prof^a Ass. Dr^a Renée Laufer Amorim, do Serviço de Patologia Veterinária, pela realização dos exames histopatológicos.

À Dr^a Adriana e demais funcionários do Laboratório de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela realização dos exames de hemogasometria.

Aos meus amigos cirurgiões Ricardo e Oduvaldo, por auxiliarem na escolha do procedimento de obstrução uretral.

À seção de pós-graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, pelo auxílio.

Ao Biotério Central da Unesp (Botucatu) pelo fornecimento dos animais para a realização deste trabalho.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus Botucatu.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP- Botucatu.

Agradeço a todos que colaboraram direta ou indiretamente à execução deste trabalho.

Aos ratos de experimentação, que perderam a vida para a realização do experimento, que espero ser importante para preservar a vida de muitos animais.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	60
Quadro 2	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	60
Quadro 3	Valores individuais e médias de cálcio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	61
Quadro 4	Valores individuais e médias de fósforo (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	61
Quadro 5	Valores individuais e médias de magnésio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	62
Quadro 6	Valores individuais e médias de sódio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	62
Quadro 7	Valores individuais e médias de potássio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	63
Quadro 8	Valores individuais e médias de cloro (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	63
Quadro 9	Valores individuais e médias de pH nos diferentes momentos de avaliação.....	64
Quadro 10	Valores individuais e médias de PO ₂ (mmHg) nos diferentes momentos de avaliação.....	64
Quadro 11	Valores individuais e médias de PCO ₂ (mmHg) nos diferentes momentos de avaliação.....	65
Quadro 12	Valores individuais e médias de Excesso de Base (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	65
Quadro 13	Valores individuais e médias de bicarbonato (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	66
Quadro 14	Valores individuais e médias de SO ₂ (%) nos diferentes momentos de avaliação.....	66
Quadro 15	Valores individuais e médias de lactato (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	67

Quadro 16	Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (dilatação de pelve, lesão glomerular e espessamento da membrana glomerular).....	67
Quadro 17	Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (dilatação tubular, proteína na luz tubular e congestão).....	68
Quadro 18	Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (proteína no espaço de Bowman, necrose tubular e infiltrado de neutrófilos).....	68
Quadro 19	Resultados individuais de alterações histopatológicas vesicais (hemorragia transmural, edema e ulceração de mucosa).....	69
Quadro 20	Resultados individuais de alterações histopatológicas vesicais (separação de fibras musculares, necrose e infiltrado de neutrófilos).....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores médios (mg/dL) e desvio padrão de uréia e creatinina em diferentes momentos antes (0h) e após (8h, 16h e 24h) a obstrução uretral.....	22
Tabela 2	Valores médios e desvio padrão de eletrólitos em diferentes momentos antes (0h) e após (8h, 16h e 24h) a obstrução uretral.....	23
Tabela 3	Valores médios e desvio padrão dos exames de hemogasometria em diferentes momentos (-24h e +24h).....	27
Tabela 4	Alterações renais, ao exame histopatológico.....	29
Tabela 5	Alterações vesicais, ao exame histopatológico.....	30
Tabela 6	Correlações entre os resultados de exames bioquímicos.....	31
Tabela 7	Correlações entre os resultados de hemogasometria....	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Valores médios da uréia (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	22
Figura 2	Valores médios da creatinina (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	22
Figura 3	Valores médios de cálcio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	23
Figura 4	Valores médios de fósforo (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	24
Figura 5	Valores médios de magnésio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.....	24
Figura 6	Valores médios de sódio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	25
Figura 7	Valores médios de potássio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	25
Figura 8	Valores médios de cloro (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.....	26
Figura 9	Colheita de sangue após secção da extremidade distal da cauda.....	70
Figura 10	Animal anestesiado, anteriormente à indução da obstrução uretral.....	70
Figura 11	Indução da obstrução uretral, através de ligadura no pênis.....	71
Figura 12	Sutura do prepúcio, após ligadura no pênis.....	71
Figura 13	Bexiga repleta, logo após a eutanásia (24 horas após a indução da obstrução uretral).....	72
Figura 14	Bexiga urinária, logo após a eutanásia (24 horas após a indução da obstrução uretral).....	72
Figura 15	Dilatação de pelve renal (*) (HE, aumento 2,5 vezes)	73
Figura 16	Lesão glomerular (sinéquia) (seta) (HE, aumento 40 vezes)	73
Figura 17	Espessamento de membrana glomerular (seta) (HE, aumento 40 vezes).....	74

Figura 18	Dilatação tubular (seta) (HE, aumento 10 vezes).....	74
Figura 19	Proteína na luz tubular (seta) (HE, aumento 20 vezes).....	75
Figura 20	Proteína no espaço de Bowman (seta) (HE, aumento 20 vezes).....	75
Figura 21	Necrose tubular (seta) (HE, aumento 40 vezes).....	76
Figura 22	Infiltrado inflamatório renal (HE, aumento 20 vezes)..	76
Figura 23	Hemorragia transmural vesical (seta) (HE, aumento 5 vezes).....	77
Figura 24	Edema vesical com separação das fibras musculares (HE, aumento 10 vezes).....	77
Figura 25	Ulceração de mucosa vesical (HE, aumento 40 vezes).....	78
Figura 26	Separação de fibras musculares da parede vesical (HE, aumento 20 vezes).....	78
Figura 27	Necrose e ulceração da parede vesical (seta) (HE, aumento 20 vezes).....	79
Figura 28	Infiltrado inflamatório vesical (seta) (HE, aumento 20 vezes).....	79

ABREVIATÖES

% - porcento

°C - graus Celsius

dL - decilitro

D.P. - desvio padrŁo

et al. - e colaboradores

h - hora

HV - Hospital VeterinŁrio

kg - quilograma

L - litro

mEq - miliequivalente

mg - miligrama

mL - mililitro

mmHg - milŁmetro de mercŁrio

mmol - milimol

pH - potencial hidrogeniŁnico

PO₂ - pressŁo parcial de oxigŁnio

PCO₂ - pressŁo parcial de diŁxido de carbono

SO₂ - saturaŁo de oxigŁnio

HCO₃⁻ - bicarbonato

EB - excesso de base

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3. OBJETIVOS.....	13
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
4.1 Local de execução.....	16
4.2 Animais.....	16
4.3 Delineamento experimental.....	16
4.4 Momentos.....	17
4.5 Obtenção das amostras.....	17
4.6 Metodologia.....	18
4.6.1 Exames laboratoriais.....	18
4.6.2 Exame histopatológico.....	18
4.7 Análise estatística.....	19
5. RESULTADOS.....	20
5.1 Exames Bioquímicos.....	21
5.1.1 Uréia e Creatinina	21
5.1.2 Eletrólitos.....	23
5.2 Hemogasometria	27
5.3 Exame histopatológico.....	29
5.3.1 Exame histopatológico dos rins.....	29
5.3.2 Exame histopatológico das bexigas.....	30
5.4 Correlações.....	31
5.4.1 Correlações entre os exames bioquímicos.....	31
5.4.2 Correlações entre os resultados da hemogasometria.....	32
6. DISCUSSÃO.....	33
6.1 Considerações iniciais.....	34
6.2 Validação do modelo experimental.....	34

6.3	Exames Bioquímicos.....	35
6.3.1	Uréia e Creatinina.....	35
6.3.2	Cálcio.....	36
6.3.3	Fósforo.....	37
6.3.4	Magnésio.....	38
6.3.5	Sódio.....	38
6.3.6	Potássio.....	39
6.3.7	Cloro.....	39
6.4	Hemogasometria.....	40
6.4.1	pH.....	40
6.4.2	PCO ₂ , PO ₂ e SO ₂	40
6.4.3	Excesso de base.....	41
6.4.4	Bicarbonato.....	42
6.4.5	Lactato.....	42
6.5	Exame histopatológico.....	43
6.5.1	Rins.....	43
6.5.2	Bexigas.....	44
6.6	Correlações.....	44
6.6.1	Correlação entre os exames bioquímicos.....	44
6.6.2	Correlação entre os resultados da hemogasometria.....	45
6.7	Considerações finais.....	46
6.7.1	Exames bioquímicos.....	46
6.7.2	Hemogasometria.....	46
6.7.3	Exames histopatológicos.....	47
7.	CONCLUSÕES.....	48
8.	BIBLIOGRAFIA.....	50
	ANEXOS.....	59
	TRABALHO CIENTÍFICO.....	80

COSTA, H.L.R. **Caracterização das alterações laboratoriais e histopatológicas associadas à obstrução uretral experimentalmente induzida em ratos.** Botucatu, 2008, 80p. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A obstrução uretral é uma emergência clínica freqüente no atendimento de pequenos animais. Com a evolução do quadro, ocorre parada na filtração glomerular e, conseqüentemente, desenvolvem-se várias alterações nos equilíbrios hídrico, eletrolítico e ácido-básico, além do acúmulo de metabólitos nitrogenados e toxinas orgânicas. Podem ocorrer modificações histopatológicas nos rins e na bexiga. Objetivou-se, neste estudo, caracterizar prospectivamente as alterações laboratoriais e histopatológicas de ratos apresentando obstrução uretral. Para tanto, foram utilizados 21 ratos Wistar com obstrução uretral induzida. Foram realizados os seguintes exames: hemogasometria venosa e determinação dos níveis de uréia, creatinina, sódio, potássio, cloreto, cálcio e fósforo. As avaliações foram repetidas a cada 8 horas durante 24 horas. Após esse período os animais foram eutanasiados e as bexigas e os rins enviados para exame histopatológico. Entre os exames bioquímicos, foram observadas elevações estatisticamente significativas nos níveis de uréia, creatinina, fósforo, magnésio e potássio, e diminuição nos níveis de cloreto. Com relação à hemogasometria, houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de pH, PO₂, PCO₂, excesso de base, saturação de oxigênio e lactato. O exame histopatológico renal revelou a presença de alterações tubulares e glomerulares, enquanto a análise histopatológica das bexigas demonstrou a presença de hemorragia, separação de fibras musculares e infiltrado inflamatório. Conclui-se que a obstrução uretral provoca alterações que podem ser detectadas nos exames laboratoriais, sendo as mesmas agravadas no decorrer do tempo. Além disso, a persistência durante 24 horas é capaz de levar a alterações morfológicas no trato urinário.

Palavras-chave: obstrução uretral experimental, bioquímica sérica, hemogasometria venosa, exame histopatológico e ratos Wistar.

COSTA, H.L.R. **Characterization of the laboratorial and histopathological changes associated with urethral obstruction experimentally induced in rats.** Botucatu, 2008, 80p. Master's Dissertation in Veterinary Medicine – College of Veterinary Medicine and Animal Husbandry. São Paulo State University.

ABSTRACT

Urethral obstruction is a frequent emergency in Veterinary clinics. The persistent urethral obstruction leads to blockage of renal filtration, resulting in several alterations in fluid, electrolyte and acid-base balance, besides the accumulation of nitrogenous metabolic products and organic toxins. Histopathological changes may occur in the kidneys and urinary bladder. Thus, this study aimed to prospectively characterize renal and vesical histopathological alterations in rats due to urethral obstruction. Twenty-one male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) with experimental urethral obstruction were included in the study. Venous gasometry and determination of urea, creatinine, sodium, potassium, chloride, calcium and phosphorus were performed. The evaluations were repeated each 8 hours during 24 hours. After that period, the animals were euthanized for the collection of kidneys and bladder fragments to the histopathological exam. Biochemistry exams demonstrated statistically significant elevations for the levels of urea, creatinine, phosphorus, magnesium and potassium, and a decrease for the levels of chloride. Results of gasometry also demonstrated statistically significant changes for pH, PO₂, PCO₂, base excess, oxygen saturation and lactate values. Histopathology analysis revealed kidney alterations in tubular and glomerular elements. The most important alterations found in urinary bladders were transmural hemorrhage, separation of muscle fibers and neutrophilic inflammatory infiltrate. Complete urethral obstruction induces important changes that can be detected by laboratorial exams, and the alterations worsen with the course of time. Besides that, the persistent obstruction during 24 hours is able to cause morphological changes in the kidneys and urinary bladder, which can be detected using histopathological exam.

Key-words: urethral obstruction, clinical biochemistry, gasometry, histopathology, Wistar rats

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Obstrução uretral é uma das alterações que podem atingir o trato urinário dos animais domésticos. Existem diferentes causas para que ocorra a interrupção do fluxo urinário, porém o resultado final independe da causa inicial.

A obstrução uretral possui alta frequência no atendimento veterinário, porém existem poucos estudos controlados sobre suas conseqüências laboratoriais. É uma emergência médica e o estudo das alterações mais comumente encontradas pode facilitar o tratamento a ser empregado na rotina veterinária.

A utilização de modelos experimentais permite a utilização de grupos bem padronizados (mesma idade, sexo, linhagem, alimentação), diminuindo o número de fatores que afetam os dados sob avaliação. Além disso, há possibilidade do conhecimento dos parâmetros laboratoriais previamente à obstrução, fator impossível em casos clínicos. A obstrução induzida experimentalmente pode permitir o reconhecimento das alterações laboratoriais e o acompanhamento dessas no decorrer do tempo.

Além das alterações nos exames laboratoriais, a persistência da obstrução das vias urinárias pode acarretar alterações estruturais no trato urinário. O estudo das alterações histopatológicas renais e vesicais pode facilitar a compreensão dos achados clínicos e laboratoriais decorrentes da interrupção temporária do funcionamento renal, e permitir a formulação de novas hipóteses terapêuticas.

Revisão de Literatura

2. REVISÃO DE LITERATURA

O sistema urinário é responsável pela filtração do sangue, com a produção e subsequente eliminação da urina. O trato urinário inferior é dedicado ao armazenamento e à liberação periódica de urina, e consiste na bexiga e na uretra (LULICH et al., 2004; McMURRAY et al., 2006).

Distúrbios do trato urinário inferior podem causar alterações na fase de armazenamento (doença do trato urinário inferior não obstrutiva) ou de eliminação (doença do trato urinário inferior obstrutiva) (OSBORNE et al., 1996a).

Doenças do trato urinário inferior são comumente observadas na medicina veterinária. A espécie felina tem sido objeto do maior número de publicações sobre essas doenças, que acometem várias espécies de mamíferos. Os sinais clínicos podem ser causados por urolitíase, infecção bacteriana, fúngica ou parasitária, anormalidades anatômicas congênitas ou adquiridas, neoplasias, distúrbios comportamentais e problemas neurológicos (BUFFINGTON et al., 1996; KALKSTEIN et al., 1999). Os sinais clínicos, independentemente da causa de base (OSBORNE et al., 1996a; KALKSTEIN et al., 1999) incluem disúria, estrangúria, hematúria, polaquiúria e obstrução uretral parcial ou completa (KRUGER et al., 1991; MARKWELL et al., 1999; GUNN-MOORE, 2003; CAMERON et al., 2004; WESTROPP e BUFFINGTON, 2004; HOSTUTLER et al., 2005).

A obstrução urinária é a apresentação mais preocupante, sendo uma emergência urológica comum na clínica veterinária (HOLT, 2001). É definida como a interrupção do fluxo de urina, podendo ocorrer em qualquer local do trato urinário e tendo como consequência a parada da filtração renal (COWGILL, 2003). A uretra é o principal sítio de obstrução urinária, podendo a obstrução ser causada por alterações funcionais ou anatômicas (DMOCHOWSKI, 2005).

Em medicina veterinária, a obstrução uretral é relevante em várias espécies, destacando-se os cães e os gatos (FOSSUM, 2001; JONES et al., 2000). A obstrução uretral ocorre principalmente nos machos, sendo essa

maior prevalência justificada pela menor elasticidade e diâmetro da uretra, como também pelo maior comprimento, quando comparada com a uretra da fêmea (RECHE JR et al., 1998; CORGOZINHO e SOUZA, 2003; HOSTUTLER et al., 2005). Além desses fatores, os cães machos possuem o osso peniano que favorece o alojamento de cálculos na uretra (HOLT, 2001).

Animais com obstrução uretral podem apresentar vocalização durante a micção, lambertura da genitália, dor à palpação do abdômen e outros sinais localizados no trato urinário inferior ou sinais sistêmicos (BARTGES et al., 1996; SCOTT-MONCRIEFF, 1999). Os sinais típicos de uremia que podem ser observados em pacientes com azotemia pós-renal incluem anorexia, vômitos, letargia, fraqueza e anúria (POLZIN et al., 1996).

A persistência da obstrução uretral, independentemente da causa, provoca parada súbita da filtração renal, evoluindo para falência renal aguda obstrutiva (ELLIOT e COWGILL, 2000), que leva a uma série de alterações clínicas e bioquímicas (OSBORNE et al., 2004).

Os rins desempenham funções essenciais na homeostase do organismo. O comprometimento parcial ou total do funcionamento renal, em decorrência da interrupção no fluxo urinário, pode provocar alterações nos equilíbrios hídrico, eletrolítico e ácido-básico (DROBATZ, 2003).

Com a obstrução do fluxo uretral e a contínua produção de urina pelos rins, ocorre aumento gradativo de pressão na uretra e na bexiga. Esta pressão é transmitida aos ureteres, e conseqüentemente à cápsula de Bowman. Esse aumento da pressão retrógrada interrompe o funcionamento glomerular e tubular (BARTGES et al., 1996). Com a interrupção da filtração glomerular, há acúmulo de metabólitos nitrogenados e toxinas orgânicas, ocorrendo azotemia intensa. A alteração da função tubular pode causar retenção de fósforo, sódio, potássio, magnésio e outros íons (OSBORNE et al., 2004).

A magnitude dessas alterações varia com o grau e a duração da obstrução (SMITH, 1998; OSBORNE et al., 2004). Uma obstrução uretral completa durante dois ou três dias pode ser fatal devido à disfunção renal e à retenção de produtos do metabolismo (SANDERSON, 2005).

Se o paciente sobreviver por tempo suficiente, a obstrução uretral pode causar perda progressiva do parênquima renal. Histologicamente, os glomérulos são mais preservados que os elementos tubulares, resultando na predominância de glomérulos no tecido cortical residual. Fibrose e infiltrado celular podem ocorrer (MORSING e PERSSON, 1991). O estágio final de injúria renal secundária à uropatia obstrutiva envolve tipicamente fibroses tubulointersticial e glomerular (COCHRANE et al., 2005).

Avaliações laboratoriais devem ser realizadas em todos os animais com obstrução uretral (HOSTUTLER et al., 2005), para verificar o grau de acometimento, auxiliar na terapia emergencial e permitir prognóstico adequado (GERBER et al., 2008).

Com relação aos exames bioquímicos, a principal alteração encontrada é a azotemia intensa. Como a azotemia ocorre somente quando pelo menos três quartos da função renal são perdidos, a azotemia pós-renal ocorre somente quando o fluxo dos dois rins está interrompido, e em cães e gatos é geralmente associada à obstrução das vias urinárias, principalmente bexiga e uretra (POLZIN et al., 1996). Na obstrução uretral, a azotemia ocorre devido ao aumento na pressão retrógrada, induzido pela obstrução ao fluxo de saída, que prejudica a filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e a função tubular (OSBORNE et al., 2004).

Mesmo após a resolução da obstrução uretral, pode ocorrer azotemia devido à lesão renal (POLZIN et al., 1996). Alguns fatores explicam esse defeito no funcionamento renal pela perda de parênquima renal devido ao aumento sustentado na pressão intra-renal, produção de citocinas pelo infiltrado leucocitário no parênquima renal, distúrbios eletrolíticos, fibrose do parênquima renal lesionado, e diurese pós-obstrutiva (SAPHASAN e SORRASUCHART, 1984).

Estudos realizados com gatos apresentando obstrução uretral comprovaram a ocorrência de azotemia intensa. Finco e Cornelius (1977) induziram a obstrução uretral em gatos e verificaram um valor médio de uréia de 426,1 (\pm 220,5) mg/dL, 72 horas após a obstrução. Reche Jr et al. (1998) avaliaram gatos atendidos com obstrução uretral e os valores médios de uréia

e creatinina foram, respectivamente, 155,2 (\pm 135,0) mg/dL e 4,16 (\pm 3,76) mg/dL. Horta (2006) avaliou gatos naturalmente obstruídos, e verificou os seguintes valores médios: uréia 413,8 (\pm 255,1) mg/dL e creatinina 7,9 (\pm 5,4) mg/dL.

Entre as alterações eletrolíticas, a hipercalemia é a mais comumente observada em animais com uropatia obstrutiva, e sua magnitude é geralmente proporcional à duração da obstrução uretral (POLZIN et al., 1996). Alguns mecanismos estão associados com o desenvolvimento da hipercalemia: a obstrução do fluxo urinário resulta em inabilidade dos rins para excretar íons potássio; a hipercalemia também é causada pela diminuição do potássio intracelular decorrente da troca de íons hidrogênio associada à acidose; e pela reabsorção de potássio através da mucosa vesical lesionada (LEE e DROBATZ, 2003).

A hipercalemia é de grande importância, pois pode promover redução na contratilidade cardíaca e uma variedade de distúrbios na condução cardíaca, incluindo alterações na morfologia das ondas ao eletrocardiograma (ECG) (SMITH JR et al., 2002). Os eletrocardiogramas de animais com hipercalemia experimental apresentam diversas alterações: a presença de onda T pontiaguda é a anormalidade inicial. À medida que a concentração sérica de potássio se eleva, as seguintes alterações podem ser observadas: diminuição na amplitude da onda P, prolongamento do intervalo PR, aumento na duração de QRS, podendo haver evolução para fibrilação ventricular e assistolia ventricular. Nos casos clínicos as alterações do ECG não se relacionam tão evidentemente com a concentração do potássio, como relatadas em estudos experimentais (SMITH JR et al., 2002; TAG e DAY, 2004). O efeito cardíaco da hipercalemia é a causa mais comum de morte em animais com obstrução uretral completa (POLZIN et al., 1996; SCOTT-MONCRIEFF, 1999).

Outras alterações eletrolíticas podem ser observadas em decorrência da obstrução uretral. Animais com obstrução uretral podem apresentar aumento nos níveis séricos de magnésio, o segundo íon mais comum do líquido intracelular (HORTA, 2006). O rim é o principal local de controle da magnesemia; vários segmentos do néfron têm importante função na

homeostase do magnésio (BATEMAN, 2007). Uma das principais causas de hipermagnesemia em gatos é a azotemia pós-renal (FINCO e CORNELIUS, 1977; TOLL et al., 2001).

A hiperfosfatemia é outra alteração eletrolítica comumente observada na obstrução uretral, em decorrência da redução da excreção urinária de fosfato (FINCO e CORNELIUS, 1977; DIBARTOLA e WILLARD, 2007).

No estudo experimental com gatos, realizado por Finco e Cornelius (1977), ao compararem os níveis médios prévios à obstrução uretral com os níveis verificados três dias após o início do quadro obstrutivo, foram encontradas elevações dos níveis de potássio, fósforo e magnésio.

Em estudo realizado por Lee e Drobratz (2003) com gatos naturalmente obstruídos, detectou-se hipercalemia em 24% dos animais. Na avaliação realizada por Horta (2006) observou-se hipermagnesemia em 100% dos gatos atendidos clinicamente com obstrução uretral, hipercalemia em 80,6% e hiperfosfatemia em 64,5%.

O quadro obstrutivo pode resultar em acidose metabólica devido à impossibilidade dos rins em excretar íons hidrogênio (LEE e DROBATZ, 2003). Com o comprometimento da função renal, além do acúmulo de íons hidrogênio, há retenção de outros ácidos orgânicos como sulfúrico e fosfórico (LUNA, 2002).

A acidose pode intensificar a cardiotoxicidade induzida pela hipercalemia, diminuindo a contratilidade cardíaca (POLZIN et al., 1996), além de causar outras alterações como letargia, coma, aumento da pressão intracraniana e hiperventilação compensatória por estimulação do centro respiratório (LUNA, 2002).

Animais com obstrução uretral podem apresentar desidratação, que ocorre devido à diminuição na ingestão de água, ao seqüestro de fluidos na bexiga e à perda contínua de líquidos por vias não renais como vômitos (OSBORNE et al., 1996b).

Devido à desidratação, ocorre diminuição na perfusão periférica e conseqüentemente hipóxia tecidual, havendo aumento na produção de lactato. Além do aumento na produção, ocorre acúmulo de lactato em casos de

obstrução uretral, pois o rim é um dos órgãos responsáveis pela eliminação do excesso de lactato do organismo. Com a elevação de seus níveis séricos ocorre agravamento da acidose metabólica (GOMES, 1997).

Em estudo realizado por Lee e Drobatz (2003) foram avaliados gatos naturalmente obstruídos. Nesse estudo retrospectivo, o pH sangüíneo se encontrava abaixo dos valores de referência em 40% dos animais. No mesmo estudo, 45% dos animais apresentaram níveis séricos de lactato acima dos valores de referência. Na pesquisa desenvolvida por Horta (2006) com gatos apresentando obstrução uretral, o pH sangüíneo foi inferior aos valores de referência em 89,6%, e os níveis de lactato na circulação foram superiores aos valores de referência em 95,4% dos animais avaliados.

Como os estudos clínicos possuem um número grande de variáveis que não podem ser controladas, a utilização de procedimentos em modelos experimentais tem sido adotada (McMURRAY et al., 2006).

Estudos para investigar o papel dos rins no equilíbrio eletrolítico foram desenvolvidos em ratos. Kuwahara et al. (1992) avaliaram as variações nos níveis de potássio plasmático em ratos submetidos à nefrectomia bilateral. Foram realizadas avaliações 24, 36 e 48 horas após a nefrectomia. As concentrações de potássio aumentaram em função do tempo.

Gabella e Uvelius (1999) avaliaram as alterações estruturais na bexiga urinária de ratos com obstrução uretral completa durante 24 horas. Após seis horas de obstrução, foram observados congestão dos vasos intramurais e extravasamento de hemácias de alguns vasos da mucosa; entre 12 e 24 horas, o extravasamento foi bastante intenso, e ocorreu infiltração de eritrócitos na camada muscular. Ultra-estruturalmente foram observados danos severos nas terminações nervosas e, ocasionalmente, lesão de células musculares.

O estudo da retenção urinária de modelos experimentais, em ratos, tem sido realizado principalmente para avaliação de alterações relacionadas à obstrução parcial do fluxo urinário (SUTHERLAND et al, 1998; McMURRAY et al., 2006; SCHRODER et al., 2006). Porém, são escassos os estudos que avaliam a obstrução uretral completa. Dentre os estudos encontrados na literatura que avaliaram ratos com obstrução completa do fluxo urinário

(GABELLA e UVELIUS, 1999; PARK et al., 1999; CHIEN et al., 2000), nenhum estudou as alterações laboratoriais nem as alterações histopatológicas renais decorrentes dessa obstrução.

Objetivos

3. OBJETIVOS

O estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- Validar a utilização de ratos como modelo experimental para a obstrução uretral;
- Caracterizar as principais alterações laboratoriais e histopatológicas decorrentes da obstrução uretral completa induzida em ratos no decorrer do tempo;
- Correlacionar as diferentes alterações laboratoriais e hemogasométricas encontradas;
- Avaliar a presença de alterações histopatológicas renais e vesicais decorrentes da obstrução uretral.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de execução

A pesquisa foi realizada no Laboratório Clínico Veterinário do Departamento de Clínica Veterinária, do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP, Campus de Botucatu.

O estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos e aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, Campus de Botucatu.

4.2 Animais

Foram incluídos no estudo vinte e um ratos (*Rattus norvegicus*), linhagem Wistar, provenientes do Biotério Central da UNESP, Campus de Botucatu. Foram utilizados ratos machos clinicamente saudáveis, com 45 dias de vida, e peso entre 200 e 250 gramas. Os animais foram mantidos em gaiolas individuais de polipropileno, forradas com maravalha, em ambiente controlado com água e ração para animais de laboratório (Purina®) *ad libitum*.

4.3 Delineamento experimental

Os animais foram mantidos em fase de adaptação durante três dias. No terceiro dia de acompanhamento, os ratos foram submetidos à anestesia geral, com o uso de pentobarbital (30mg/kg), pela via intraperitoneal. Após serem anestesiados, os animais foram submetidos à indução de obstrução uretral, através de ligadura na ponta do pênis (nylon 3-0). O prepúcio foi suturado, para evitar auto-mutilação.

Após a obstrução uretral, os ratos foram mantidos durante 24 horas, para observação e realização de exames laboratoriais. Após esse período, os

animais foram submetidos à eutanásia. Para tal procedimento, foi utilizado tiopental (150mg/kg), pela via intraperitoneal.

4.4 Momentos

As amostras para os exames bioquímicos foram colhidas imediatamente antes da indução da obstrução e a cada oito horas após a obstrução (0, 8, 16 e 24 horas).

A hemogasometria foi realizada 24 horas antes da indução da obstrução e 24 horas após a indução da obstrução uretral. Logo após a realização da segunda hemogasometria os animais foram eutanasiados, e os rins e as bexigas urinárias colhidos para realização de exame histopatológico.

4.5 Obtenção das amostras

Foram colhidas amostras de sangue sem anticoagulante para obtenção do soro e determinação dos níveis de uréia, creatinina, sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo.

As amostras dos momentos 0, 8 e 16 horas foram colhidas por secção da cauda. Para tanto, os animais foram colocados em uma caixa aquecida com lâmpada incandescente, a uma temperatura de 39 - 45°C, por um período de 10 minutos. A seguir, os ratos foram sangrados por secção da extremidade distal da cauda, com retirada de cerca de 1,5mL de sangue. Posteriormente a esse procedimento, a cauda seccionada foi amarrada, com finalidade hemostática, utilizando-se fio de algodão 2-0. A amostra do momento 24 horas foi colhida por punção cardíaca, logo antes da eutanásia dos animais.

As amostras de sangue para hemogasometria foram colhidas com auxílio de seringa plástica previamente heparinizada, sendo a amostra acondicionada imediatamente e anaerobicamente em recipiente isotérmico a 4°C e encaminhada para a análise hemogasométrica. A primeira amostra foi colhida por secção da cauda e a segunda amostra por punção cardíaca, logo antes da eutanásia dos animais.

Amostras da bexiga e dos rins foram colhidas para histopatologia logo após a eutanásia e conservadas em formalina.

4.6 Metodologia

4.6.1 Exames laboratoriais

- Exames bioquímicos:

As determinações das concentrações séricas de uréia, creatinina, cálcio, cloro, magnésio e fósforo foram realizadas por meio de espectrofotometria¹ e reagentes comerciais². Os níveis séricos de sódio e potássio foram determinados por meio de fotometria de chama³.

- Hemogasometria:

A hemogasometria foi realizada através de analisador de gases automatizado Rapidlab 348[®] - Bayer, no qual foram determinados pH, pressão parcial de oxigênio (PO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), saturação de oxigênio nas hemoglobinas (SO₂) e excesso de base. Os exames foram realizados pelo Laboratório de Emergência da Faculdade de Medicina de Botucatu.

4.6.2 Exame histopatológico

Logo após a eutanásia, foram colhidos fragmentos dos rins e bexiga, que foram fixados em formalina neutra tamponada a 10% até o momento do processamento. As amostras foram incluídas em parafina e posteriormente as lâminas preparadas e coradas pelo método da Hematoxilina Eosina. Foram descritas as alterações microscópicas dos órgãos. Os exames histopatológicos

¹ Espectrofotômetro CELM SP 210 P

² Uréia-ES e Creatinina Cinética – Celm (Cia Equipadora de Equipamentos Modernos – Barueri - SP); Proteínas totais – PP, Albumina – PP, Cálcio e Fósforo (UV) – Gold Analisa – Belo Horizonte - MG; Cloros colorimétricos – Doles Reagentes e Equipamentos para Laboratório Ltda – Goiânia – GO.

³ Fotômetro de Chama FC 280 Celm (Cia Equipadora de Equipamentos Modernos – Barueri – SP).

foram realizados no Serviço de Patologia Veterinária da FMVZ – UNESP, Campus de Botucatu.

4.7 Análise estatística

Os resultados obtidos foram submetidos à análise descritiva e à realização dos cálculos de médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas e paramétricas. A comparação entre os momentos foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) e pelo teste t pareado para as variáveis paramétricas de acordo com o número de momentos. A correlação entre os resultados dos exames bioquímicos foi realizada através dos testes de Pearson e Spearman. Os resultados das análises foram discutidos ao nível de 5% de significância, segundo Sampaio (1998).

Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Exames Bioquímicos

5.1.1 Uréia e creatinina

Os resultados da concentração sérica da uréia e da creatinina dos animais nos diferentes momentos de avaliação estão apresentados na Tabela 1 e nas Figuras 1 e 2.

Os valores de uréia obtidos nos momentos 16h e 24h foram significativamente superiores ($p < 0,05$) aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos níveis entre os momentos 0h e 8h e entre os momentos 16h e 24h.

O valor médio de creatinina obtido no momento 24h foi significativamente superior ($p < 0,05$) aos valores obtidos nos demais momentos; o valor obtido no momento 16h foi significativamente superior aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os momentos 0h e 8h.

TABELA 1: Valores médios (mg/dL) e desvio padrão de uréia e creatinina em diferentes momentos antes (0h) e após (8h, 16h e 24h) a obstrução uretral.

	0h	8h	16h	24h
Uréia	40,7 (\pm 5,9) ^a	44,8 (\pm 19,2) ^a	86,4 (\pm 12,3) ^b	96,1 (\pm 5,4) ^b
Creatinina	0,31 (\pm 0,05) ^a	0,51 (\pm 0,24) ^a	1,54 (\pm 0,44) ^b	2,70 (\pm 0,53) ^c

Letras minúsculas diferentes representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$)

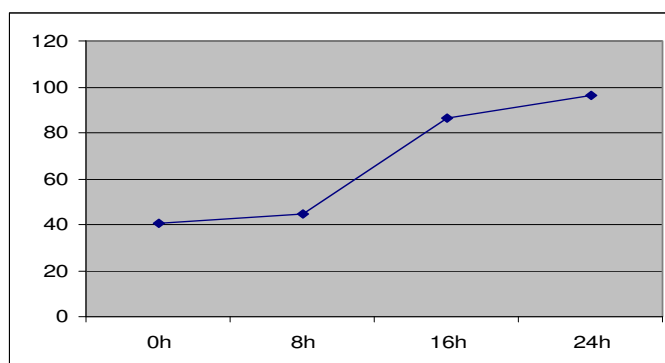


FIGURA 1: Valores médios da uréia (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

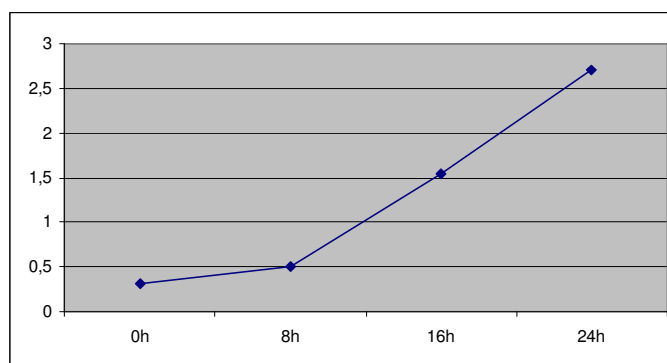


FIGURA 2: Valores médios da creatinina (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

5.1.2 Eletrólitos

A Tabela 2 apresenta os valores médios e seus respectivos desvios padrões dos eletrólitos dos animais nos diferentes momentos de avaliação.

TABELA 2: Valores médios e desvio padrão de eletrólitos em diferentes momentos antes (0h) e após (8h, 16h e 24h) a obstrução uretral.

	0h	8h	16h	24h
Cálcio (mg/dL)	11,3 (\pm 1,9) ^a	10,9 (\pm 1,9) ^a	10,1 (\pm 2,4) ^a	10,9 (\pm 1,9) ^a
Fósforo (mg/dL)	7,4 (\pm 1,0) ^a	8,7 (\pm 1,7) ^a	11,5 (\pm 2,5) ^b	12,9 (\pm 3,6) ^b
Magnésio (mg/dL)	2,4 (\pm 0,4) ^a	2,5 (\pm 0,6) ^a	4,3 (\pm 0,8) ^b	4,4 (\pm 0,8) ^b
Sódio (mEq/L)	137,9 (\pm 7,4) ^a	134,7 (\pm 13,4) ^a	134,7 (\pm 15,6) ^a	139,8 (\pm 17,4) ^a
Potássio (mEq/L)	5,9 (\pm 0,6) ^a	5,9 (\pm 0,8) ^a	7,9 (\pm 1,3) ^b	12,4 (\pm 2,6) ^c
Cloro (mEq/L)	111,3 (\pm 4,2) ^{bc}	112,3 (\pm 5,2) ^c	106,9 (\pm 6,2) ^{ab}	104,4 (\pm 6,0) ^a

Letras minúsculas diferentes representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$)

A Figura 3 ilustra os valores médios de cálcio nos diferentes momentos de avaliação. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos valores médios de cálcio entre os momentos avaliados.

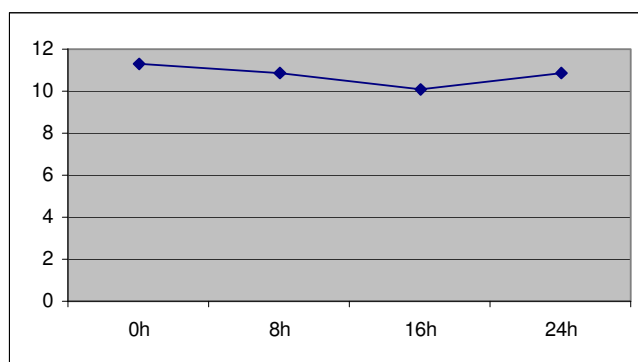


FIGURA 3: Valores médios de cálcio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

A Figura 4 mostra os valores médios de fósforo nos diferentes momentos de avaliação. Os valores médios do fósforo (\pm D.P.) obtidos nos momentos 16h e 24h foram significativamente superiores ($p < 0,05$) aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os níveis obtidos nos momentos 0h e 8h e nos momentos 16h e 24h.

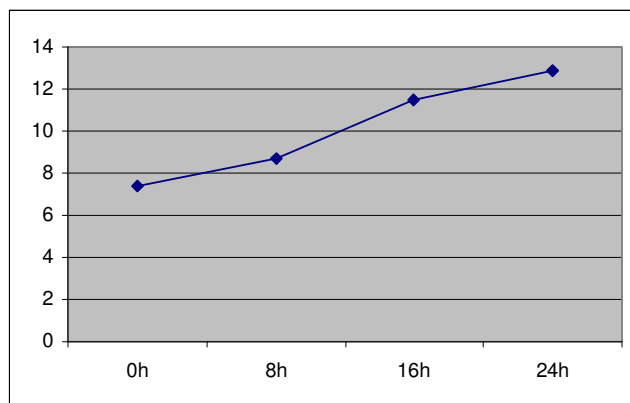


FIGURA 4: Valores médios de fósforo (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

A Figura 5 mostra os valores médios de magnésio nos diferentes momentos de avaliação. As médias (\pm D.P.) dos valores de magnésio, em mg/dL, obtidos nos momentos 16h e 24h foram significativamente superiores ($p < 0,05$) aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos níveis de magnésio entre os momentos 0h e 8h e entre os momentos 16h e 24h.

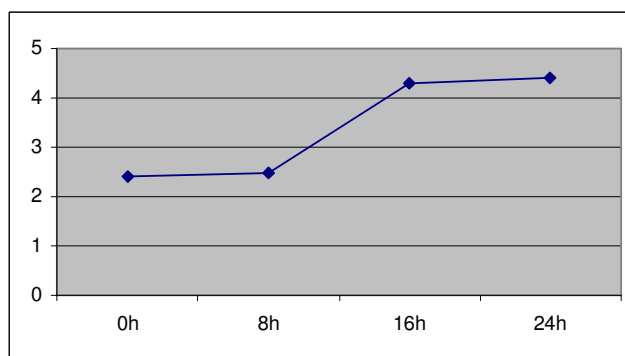


FIGURA 5: Valores médios de magnésio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

A Figura 6 mostra os valores médios de sódio nos diferentes momentos de avaliação. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os valores médios de sódio (\pm D.P.) obtidos nos momentos avaliados.

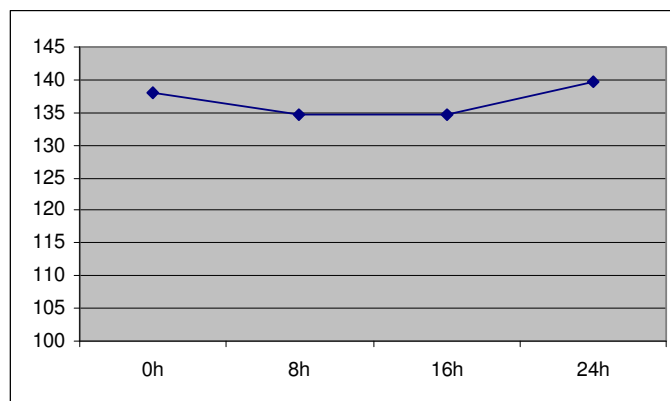


FIGURA 6: Valores médios de sódio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

A Figura 7 ilustra os valores médios de potássio dos animais nos diferentes momentos de avaliação. O valor obtido no momento 24h foi significativamente superior ($p<0,05$) aos valores obtidos nos demais momentos; o valor obtido no momento 16h foi significativamente superior aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) nos níveis de potássio entre os momentos 0h e 8h.

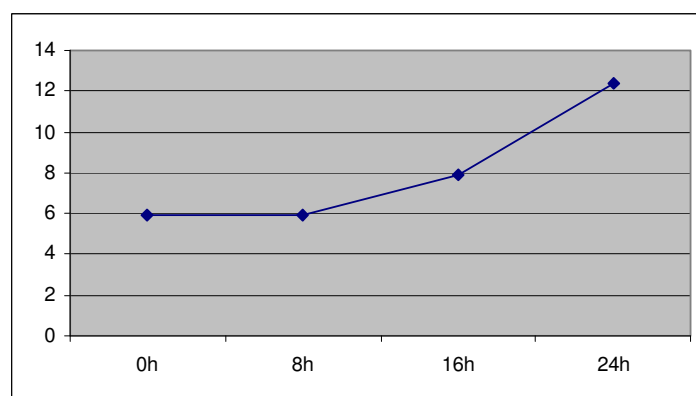


FIGURA 7: Valores médios de potássio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

A Figura 8 mostra os valores médios de cloro nos diferentes momentos de avaliação. O valor obtido no momento 24h foi significativamente inferior ($p < 0,05$) aos valores obtidos nos momentos 0h e 8h; o valor obtido no momento 16h foi significativamente inferior ($p < 0,05$) ao valor obtido no momento 8h. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos níveis de cloro entre os momentos 0h e 8h, os momentos 0h e 16h e entre os momentos 16h e 24h.

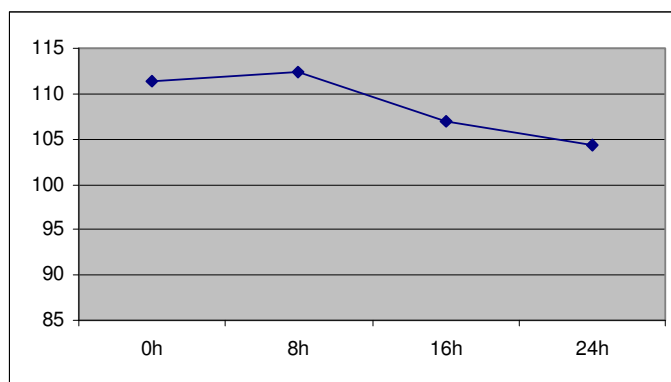


FIGURA 8: Valores médios de cloro (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

5.2 Hemogasometria

A Tabela 3 apresenta os valores médios e desvio padrão da hemogasometria, nos momentos -24h e +24h.

TABELA 3: Valores médios e desvio padrão dos exames de hemogasometria em diferentes momentos (-24h e +24h)

	-24h	+24h
pH	7,45 (\pm 0,02) ^b	7,34 (\pm 0,13) ^a
PO ₂ (mmHg)	52,4 (\pm 10,1) ^b	41,3 (\pm 21,9) ^a
PCO ₂ (mmHg)	27,5 (\pm 4,102) ^a	37,1 (\pm 13,1) ^b
EB (mmol/L)	-3,06 (\pm 1,50) ^b	-5,92 (\pm 5,07) ^a
cHCO ₃ ⁻ (mmol/L)	18,9 (\pm 2,1) ^a	19,1 (\pm 4,6) ^a
SO ₂ (%)	81,8 (\pm 9,2) ^b	51,5 (\pm 34,0) ^a
Lactato (mmol/L)	5,06 (\pm 1,01) ^a	6,78 (\pm 2,65) ^b

Obs: letras minúsculas diferentes representam valores significativamente diferentes ($p < 0,05$)

Os valores médios (\pm D.P.) de pH foram 7,45 (\pm 0,02) anteriormente à obstrução e 7,34 (\pm 0,13) após a obstrução uretral. O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente menor ($p < 0,01$) que o valor obtido anteriormente à obstrução.

Com relação a PO₂, os valores médios (\pm D.P.), em mmHg, foram 52,4 (\pm 10,1) no momento anterior à obstrução e 41,3 (\pm 21,9) no momento posterior à obstrução uretral. O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente inferior ($p < 0,05$) ao valor obtido anteriormente à obstrução.

As médias (\pm D.P.) dos valores obtidos de PCO₂, em mmHg, foram: 27,5 (\pm 4,1) previamente à obstrução e 37,1 (\pm 13,1) posteriormente à obstrução uretral. O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente superior ($p < 0,01$) ao valor obtido anteriormente à obstrução.

Os valores médios (\pm D.P.) de excesso de base (EB), em mmol/L foram -3,06 (\pm 1,50) anteriormente à obstrução e -5,92 (\pm 5,07) após a obstrução uretral. O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente inferior ($p < 0,05$) ao obtido anteriormente à obstrução.

Com relação ao bicarbonato, os valores médios (\pm D.P.), em mmol/L, foram 18,9 (\pm 2,1) no momento anterior à obstrução e 19,1 (\pm 4,6) no momento posterior à obstrução uretral. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores obtidos nos dois momentos.

Os valores médios (\pm D.P.) de saturação de oxigênio (SO₂), em %, nos momentos pré e pós-obstrução foram, respectivamente, 81,8 (\pm 9,2) e 51,5 (\pm 34,0). O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente inferior ($p < 0,01$) ao obtido anteriormente à obstrução.

Com relação ao lactato, os valores médios (\pm D.P.), em mmol/L, foram 5,06 (\pm 1,01) no momento anterior à obstrução e 6,78 (\pm 2,65) no momento posterior à obstrução uretral. O valor obtido após a obstrução uretral foi significativamente superior ($p < 0,01$) ao valor obtido antes da obstrução.

5.3 Exame histopatológico

5.3.1 Exame histopatológico dos rins

A Tabela 4 apresenta as alterações histopatológicas renais.

TABELA 4: Alterações renais, ao exame histopatológico.

Alteração	Ausente	Presente
Proteína na luz tubular	5%	95%
Dilatação tubular	14%	86%
Lesão glomerular	33%	67%
Dilatação pelve	57%	43%
Espessamento de membrana glomerular	62%	38%
Proteína no espaço de Bowman	62%	38%
Congestão	95%	5%
Infiltrado neutrófilos	95%	5%
Necrose tubular	95%	5%

A principal alteração observada foi a presença de proteína na luz tubular, que esteve presente em 95% dos animais (20/21). A segunda alteração mais observada foi dilatação tubular, que esteve presente em 86% (18/21) dos animais avaliados.

Lesões glomerulares foram detectadas em 67% (14/21) dos rins avaliados ao exame histopatológico. O desenvolvimento de dilatação da pelve renal foi detectado em 43% (9/21) dos animais. Ocorreu espessamento da membrana glomerular em 38% (8/21) dos animais. Foi detectada a presença de proteína no espaço de Bowman em 38% (8/21) dos animais estudados.

Em um dos animais avaliados (5%) foram detectadas as seguintes alterações: necrose tubular e infiltrado inflamatório neutrofílico. Outro animal (5%) apresentou congestão renal.

5.3.2 Exame histopatológico das bexigas

A Tabela 5 apresenta as alterações histopatológicas vesicais.

TABELA 5: Alterações vesicais, ao exame histopatológico.

Alteração	Ausente	Presente
Hemorragia transmural	5%	95%
Infiltrado neutrófilos	29%	71%
Separação fibras musculares	29%	71%
Edema	81%	19%
Ulceração mucosa	90%	10%
Necrose	95%	5%

A principal alteração encontrada nas bexigas foi a presença de hemorragia transmural, que foi detectada em 95% (20/21) dos animais. A separação das fibras musculares foi observada em 71% (15/21) dos animais utilizados na pesquisa.

Entre os animais avaliados, 71% (15/21) apresentaram infiltrado inflamatório neutrofílico na parede vesical. Ao exame histopatológico, as bexigas de quatro animais (19%) apresentaram edema em grau leve.

Foi detectada ulceração na mucosa vesical de dois animais (10%). Entre os vinte e um animais estudados, um (5%) apresentou necrose na parede vesical.

5.4 Correlações

5.4.1 Correlações entre os exames bioquímicos

Os resultados dos exames bioquímicos foram agrupados e submetidos à análise estatística para avaliar a existência de correlação entre os diferentes exames realizados.

Os resultados se encontram na tabela abaixo:

TABELA 6: Correlações entre os resultados de exames bioquímicos

	Cloro	Potássio	Sódio	Magnésio	Fósforo	Cálcio	Creatinina
Uréia	r= -0,555 p= <0,01*	r= 0,732 p= <0,01*	r= 0,0966 p= 0,382	r= 0,825 p= <0,01*	r= 0,661 p= <0,01*	r= -0,087 p= 0,430	r= 0,852 p= <0,01*
Creatinina	r= -0,542 p= <0,01*	r= 0,844 p= <0,01*	r= 0,0854 p= 0,440	r= 0,719 p= <0,01*	r= 0,650 p= <0,01*	r= -0,175 p= 0,112	
Cálcio	r= -0,0842 p= 0,447	r= 0,0358 p= 0,747	r= 0,423 p= <0,01*	r= 0,0366 p= 0,741	r= -0,194 p= 0,0774		
Fósforo	r= -0,311 p <0,01*	r= 0,603 p= <0,01*	r= -0,024 p= 0,827	r= 0,614 p= <0,01*			
Magnésio	r= -0,421 p <0,01*	r= 0,711 p= <0,01*	r= 0,163 p= 0,138				
Sódio	r= -0,332 p <0,01*	r= 0,266 p= 0,014*					
Potássio	r= -0,449 p= <0,01*						

* correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

A tabela evidencia a existência de correlação estatisticamente significativa entre alguns exames. Nos dados com correlação direta ou positiva (r positivo), quanto maior for uma variável, maior será a outra. Nos dados com correlação inversa ou negativa (r negativo), quanto maior for um dado, menor o outro será.

Verificou-se correlação direta ($p < 0,01$) entre uréia e potássio, uréia e magnésio, uréia e fósforo, uréia e creatinina, creatinina e potássio, creatinina e magnésio, creatinina e fósforo, cálcio e sódio, fósforo e potássio, fósforo e magnésio, magnésio e potássio e sódio e potássio.

Correlações inversas ($p < 0,01$) ocorreram entre cloro e uréia, cloro e creatinina, cloro e fósforo, cloro e magnésio, cloro e sódio e entre cloro e potássio.

5.4.2 Correlações entre os resultados da hemogasometria

Os resultados da hemogasometria foram agrupados e submetidos à análise estatística para avaliar a existência de correlação entre os diferentes exames realizados.

Os resultados se encontram na tabela abaixo:

TABELA 7: Correlações entre os resultados de hemogasometria

	lactato	SO ₂	cHCO ₃ ⁻	EB	PCO ₂	PO ₂
pH	r= -0,51 p <0,01*	r= 0,876 p <0,01*	r= 0,049 p= 0,758	r= 0,671 p <0,01*	r= -0,82 p <0,01*	r= 0,786 p <0,01*
PO ₂	r= -0,34 p= 0,02*	r= 0,905 p <0,01*	r= -0,09 p= 0,545	r= 0,430 p <0,01*	r= -0,69 p <0,01*	
PCO ₂	r= 0,260 p= 0,09	r= -0,73 p <0,01*	r= 0,499 p <0,01*	r= -0,15 p= 0,318		
EB	r= -0,61 p <0,01*	r= 0,573 p <0,01*	r= 0,767 p <0,01*			
cHCO ₃ ⁻	r= -0,37 p= 0,015*	r= 0,006 p= 0,968				
SO ₂	r= -0,46 p <0,01*					

* correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Verificou-se correlação direta ($p < 0,01$) entre os níveis de SO₂ e pH, SO₂ e PO₂, SO₂ e EB, HCO₃⁻ e PCO₂, HCO₃⁻ e EB, EB e pH, EB e PO₂ e PO₂ e pH.

Houve correlação inversa entre lactato e pH ($p < 0,01$), lactato e PO₂ ($p = 0,02$), lactato e EB ($p < 0,01$), lactato e HCO₃⁻ ($p = 0,015$), lactato e CO₂ ($p = 0,033$), lactato e SO₂ ($p < 0,01$), SO₂ e PCO₂ ($p < 0,01$), PCO₂ e pH ($p < 0,01$) e PCO₂ e PO₂ ($p < 0,01$).

Discussão

6. DISCUSSÃO

6.1 Considerações iniciais

Previamente ao início do projeto de pesquisa, procedeu-se a padronização das técnicas de contenção e colheita de sangue dos animais. Também foi necessária a padronização da técnica para indução da obstrução uretral. Após essas padronizações foi realizado um piloto, e durante a realização deste, verificou-se que os ratos não sobreviviam durante o intervalo de tempo proposto no projeto inicial (48 horas), ocorrendo a morte entre 26 e 30 horas a partir da indução da obstrução uretral. Em virtude disso, optou-se por realizar a observação e avaliação durante 24 horas.

Após a padronização das técnicas, as mesmas foram utilizadas para os 21 animais incluídos no experimento. Os animais foram submetidos à indução da obstrução e à colheita de sangue para obtenção das amostras encaminhadas para a realização de hemogasometria e exames bioquímicos e após a eutanásia, rins e bexiga enviados para avaliação histopatológica.

6.2 Validação do modelo experimental

A técnica utilizada no estudo foi desenvolvida para validar um modelo experimental para a obstrução uretral completa e, assim, caracterizar as alterações estruturais de rins e bexigas decorrentes do processo obstrutivo.

O procedimento utilizado apresentou sucesso na indução da interrupção completa do fluxo urinário nos vinte e um animais incluídos no projeto. Os animais foram monitorados após o início da obstrução uretral, e nenhum deles apresentou eliminação de urina no período de 24 horas entre a indução da obstrução e a eutanásia. Após a eutanásia todos os animais apresentavam repleção da bexiga urinária.

6.3 Exames bioquímicos

Na análise dos resultados da bioquímica sérica, foram observadas elevações estatisticamente significativas nos níveis de uréia, creatinina, fósforo, magnésio e potássio. Essas elevações foram detectadas a partir de 16 horas do início da obstrução uretral. Esse intervalo de tempo necessário para a observação de alterações significativas corresponde ao tempo para que a quantidade de urina produzida (e não eliminada) leve à repleção da bexiga, o que levará conseqüentemente ao aumento na pressão retrógrada aos ureteres e à cápsula de Bowman.

6.3.1 Uréia e creatinina

A avaliação da função glomerular é parte essencial da abordagem diagnóstica para pacientes com doenças renais. As concentrações séricas de uréia e de creatinina são testes bioquímicos comumente utilizados para a avaliação da taxa de filtração glomerular (DIBARTOLA, 2004). A azotemia é a principal alteração bioquímica em animais com obstrução uretral (OSBORNE et al., 2004).

A uréia e a creatinina são excretadas principalmente pela filtração glomerular, de forma que as concentrações séricas de uréia e de creatinina variam inversamente com a taxa de filtração glomerular (DIBARTOLA, 2004). Os dados caracterizados no presente estudo foram capazes de demonstrar que a indução da obstrução uretral provocou interrupção da filtração glomerular.

As análises realizadas no presente trabalho revelaram elevação significativa nos níveis de uréia e de creatinina em decorrência da obstrução uretral. A elevação estatisticamente significativa foi verificada a partir de 16 horas do início do processo obstrutivo. A concentração de creatinina apresentou elevação estatisticamente significativa entre os momentos 16h e 24h, enquanto os níveis de uréia apresentaram pequena variação entre esses momentos de avaliação. Não foram verificadas variações significativas entre os momentos 0h e 8h.

Os dados revelaram também que a uréia apresenta uma tendência em manter-se sem elevações significativas após o aumento substancial verificado no momento 16h. Já as concentrações séricas de creatinina apresentaram elevação contínua com o decorrer do tempo.

De acordo com a observação dessa diferença no comportamento entre os níveis de uréia e de creatinina, é possível constatar que a creatinina se constitui em um melhor parâmetro para monitoramento e prognóstico de animais apresentando obstrução uretral, principalmente no decorrer do processo.

Em estudos prévios, realizados com gatos apresentando obstrução uretral, Finco e Cornelius (1977), Reche Jr et al. (1998), Lee e Drobotz (2003) e Horta (2006) observaram azotemia em decorrência da obstrução uretral, em acordo com os resultados do presente estudo.

As avaliações seriadas realizadas no decorrer do estudo são extremamente importantes, e jamais haviam sido publicadas. A diferença no comportamento das concentrações séricas da uréia e da creatinina podem servir como base para futuros estudos, além de auxiliar o diagnóstico na rotina veterinária de animais com obstrução uretral.

6.3.2 Cálcio

O cálcio é necessário para várias funções orgânicas vitais, intracelulares e extracelulares. Intestino e rins são os principais controladores do equilíbrio de cálcio. Normalmente, o teor de cálcio absorvido na dieta se iguala à quantidade de cálcio eliminado na urina e nas fezes (SCHENCK et al., 2007).

Em alguns estudos realizados com gatos apresentando obstrução uretral foi verificada hipocalcemia (FINCO e CORNELIUS, 1977; LEE e DROBATZ, 2003), porém a diminuição dos níveis de cálcio sérico não foi verificada na totalidade dos animais avaliados.

No presente trabalho não foram detectadas alterações estatisticamente significativas ($p > 0,05$) nos níveis séricos de cálcio entre os diferentes momentos avaliados.

O presente estudo avaliou um número significativo de animais controlados. Esses animais foram submetidos a procedimentos padronizados e passaram por avaliações seriadas dos níveis de cálcio, não sendo diagnosticada elevação ou diminuição dos valores no decorrer do tempo.

Essa metodologia criteriosa demonstra que obstrução uretral em ratos, durante um período de 24 horas, não induziu alterações nos níveis séricos de cálcio.

6.3.3 Fósforo

O fósforo desempenha importante papel na estrutura e função das células. É fundamental no metabolismo intermediário de proteínas, lipídeos e carboidratos. Além disso, o fosfato é um significante tampão urinário, sendo o principal responsável pela acidez titulável da urina (DIBARTOLA e WILLARD, 2007).

A excreção do fósforo ocorre por via urinária, e os rins controlam a reabsorção tubular para manter o equilíbrio no organismo. A redução da excreção urinária é a principal causa de hiperfosfatemia (DIBARTOLA e WILLARD, 2007), e é verificada em animais com obstrução uretral, em decorrência da redução da taxa de filtração glomerular causada pelo aumento da pressão intratubular resultante da obstrução do trato urinário (FINCO e CORNELIUS, 1977).

No presente estudo, foi detectada elevação significativa da concentração sérica de fósforo após 16h da indução da obstrução uretral, confirmando as observações descritas por outros autores (FINCO e CORNELIUS, 1977; HORTA, 2006).

A elevação verificada ao comparar-se os valores obtidos nos momentos 16h e 24h com os detectados previamente à indução da obstrução uretral comprovam que a persistência do processo obstrutivo provoca a interrupção da eliminação urinária de fósforo e, conseqüentemente, a hiperfosfatemia.

6.3.4 Magnésio

O rim é o principal local de controle e regulação da magnesemia; vários segmentos do néfron têm importante função na homeostase do magnésio (BATEMAN, 2007). Uma das principais causas de hipermagnesemia em gatos é a azotemia pós-renal (FINCO e CORNELIUS, 1977). Como o magnésio é excretado predominantemente na urina, uma menor capacidade de excreção renal resulta em hipermagnesemia (BATEMAN, 2007).

No presente trabalho, foi verificada elevação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos níveis de magnésio a partir de 16 horas após a indução da obstrução uretral; alteração também descrita por outros autores (FINCO e CORNELIUS, 1977; HORTA, 2006).

Os dados obtidos demonstram a relação existente entre a obstrução uretral e a elevação na concentração sérica do magnésio, em decorrência da interrupção na excreção renal do eletrólito.

6.3.5 Sódio

O volume e a tonicidade dos fluidos corporais são mantidos em um limite estreito de variação pelo equilíbrio de sódio e água. Os rins têm participação decisiva nesse equilíbrio, por controlar a excreção de sal e água consumidos (DIBARTOLA e WILLARD, 2007).

Em alguns estudos prévios realizados com gatos obstruídos (FINCO e CORNELIUS, 1977; LEE e DROBATZ, 2003; HORTA, 2006) foi observada hiponatremia. No presente estudo não ocorreu diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos níveis de sódio entre os diversos momentos avaliados.

No estudo foi realizada a determinação dos níveis séricos de sódio dos animais previamente à obstrução. Esses valores foram posteriormente comparados com as concentrações obtidas após cada 8 horas da indução da obstrução uretral e não ocorreu variação estatisticamente significativa entre os valores no decorrer do tempo. Essa metodologia permite deduzir que a

obstrução uretral em ratos, durante um período de 24 horas, não provocou alterações na concentração sérica de sódio.

6.3.6 Potássio

O potássio é o principal cátion intracelular dos mamíferos. O controle dos níveis de potássio no organismo é mantido pelo equilíbrio entre a excreção (particularmente na urina) e ingestão (na dieta). O rim é principal regulador do equilíbrio de potássio, e a diminuição da excreção urinária é a causa mais importante de hipercalemia na clínica de pequenos animais (DIBARTOLA e MORAIS, 2007). A magnitude da hipercalemia é geralmente proporcional à duração da obstrução uretral (POLZIN et al., 1996).

No presente trabalho, foi verificada elevação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos níveis de potássio ao comparar-se o valor obtido no momento 16h àquele verificado antes do início do processo obstrutivo. Houve ainda uma elevação marcante entre os momentos 16h e 24h.

A hipercalemia em decorrência da obstrução uretral também foi verificada em estudos prévios, utilizando gatos com obstrução uretral (FINCO e CORNELIUS, 1977; LEE e DROBATZ, 2003; HORTA, 2006).

Os dados obtidos no presente estudo foram capazes de comprovar que a obstrução uretral induz à interrupção da eliminação renal do potássio, e conseqüentemente à hipercalemia. Além disso, como foram realizadas várias avaliações no decorrer do tempo, pôde-se comprovar que os níveis de potássio tendem a ser cada vez maiores com a persistência da obstrução uretral. Essa constatação é de grande importância, uma vez que o efeito cardíaco da hipercalemia é a causa mais comum de morte em animais com obstrução uretral completa.

6.3.7 Cloro

O cloro representa cerca de dois terços dos ânions do plasma; é importante para manter a osmolalidade, além de participar ativamente no

equilíbrio ácido-básico. Os rins têm importante função no controle da concentração plasmática de cloro. A maior parte do cloro filtrado é reabsorvida nos túbulos renais (MORAIS e BIONDO, 2007).

No presente estudo foi verificada diminuição significativa na concentração sérica de cloro, com relação à medida realizada anteriormente à indução da obstrução uretral. Porém, os valores médios obtidos nos diferentes momentos (0h, 8h, 16h e 24h) se encontram dentro da variação normal da espécie (HARKNESS e WAGNER, 1995).

6.4 Hemogasometria

A análise estatística dos resultados da hemogasometria revelou elevação estatisticamente significativa no valor médio de PCO_2 e de lactato, e diminuição significativa nos valores de pH, PO_2 , SO_2 e excesso de base. As variações foram decorrentes da obstrução uretral e das modificações metabólicas decorrentes do processo.

6.4.1 pH

Animais com obstrução uretral podem apresentar acidose metabólica devido à inabilidade dos rins para excretar íons hidrogênio (LEE e DROBATZ, 2003). A diminuição no pH sanguíneo em animais com obstrução uretral foi observada em estudos prévios (FINCO e CORNELIUS, 1977; LEE e DROBATZ, 2003; HORTA, 2006).

No presente estudo, verificou-se diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,01$) no pH venoso, ao compararem-se os valores obtidos 24 horas antes e 24 horas após a indução da obstrução uretral. Os dados obtidos comprovam a existência de relação entre a obstrução uretral e a acidose metabólica.

6.4.2 PCO_2 , PO_2 e SO_2

Em animais com diminuição no pH devido ao acúmulo renal de hidrogênio (acidose metabólica) espera-se que ocorra uma compensação

respiratória, com redução de PCO_2 resultante de hiperventilação (MORAIS e LEISEWITZ, 2007).

Entretanto, no presente trabalho, foram detectadas as seguintes alterações estatisticamente significativas ($p < 0,05$): elevação de PCO_2 e diminuição de PO_2 e SO_2 .

Essas alterações podem ter sido observadas em consequência do péssimo estado geral que os animais apresentavam 24 horas após a indução da obstrução uretral, com provável perda na capacidade compensatória pulmonar.

Se fossem realizadas avaliações seriadas, durante a evolução do processo obstrutivo, provavelmente se observaria elevação de PO_2 e SO_2 e diminuição de PCO_2 como forma de compensação de quadro inicial de acidose metabólica, previamente às alterações detectadas no momento da eutanásia dos animais.

A verificação de que a persistência do processo obstrutivo leva à diminuição da oxigenação sangüínea é um dado que jamais havia sido documentado, e pode auxiliar na elaboração de procedimentos clínicos frente a casos de animais apresentando obstrução uretral.

6.4.3 Excesso de base

Excesso de base (EB) é a quantidade de ácido forte ou de base forte necessária para titular 1L de sangue a pH 7,4 em temperatura de 37 °C. O EB é alterado apenas por ácidos não-voláteis ou fixos, portanto, considera-se que reflete distúrbios ácido-básicos metabólicos. Em geral, um valor de EB negativo (déficit de base) indica acidose metabólica (DIBARTOLA, 2007a).

No presente trabalho observou-se diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no valor de EB após a indução da obstrução uretral, o que indica uma acidose metabólica induzida pela obstrução. Em estudo realizado por HORTA (2006), verificou-se nível médio de EB abaixo dos valores de referência em 100% dos gatos com obstrução uretral, em acordo com os dados do presente trabalho.

Os dados obtidos são extremamente importantes, pois no presente estudo foi realizada a determinação do EB prévia à obstrução, e essa determinação foi comparada com o valor obtido posteriormente à obstrução. Essa comparação entre os valores para os mesmos animais comprova que a obstrução uretral em ratos, durante um período de 24 horas, induz à diminuição no valor de EB.

6.4.4 Bicarbonato

Em estudos prévios (FINCO e CORNELIUS, 1977; LEE e DROBATZ, 2003; HORTA, 2006), verificou-se diminuição dos níveis de bicarbonato em gatos que apresentavam obstrução uretral.

Diferentemente do que foi verificado nesses estudos, no presente trabalho não foi observada alteração estatisticamente significativa ($p > 0,05$) nos níveis de bicarbonato após a obstrução uretral.

O presente estudo avaliou um número significativo de animais mantidos em condições controladas e que foram submetidos a procedimentos padronizados. Amostras foram submetidas à hemogasometria, e os resultados analisados estatisticamente, não sendo diagnosticada elevação ou diminuição dos valores do bicarbonato no decorrer do tempo.

Essa metodologia demonstrou que os níveis séricos de bicarbonato sangüíneo não foram influenciados pela interrupção da filtração glomerular decorrente da obstrução uretral em ratos.

6.4.5 Lactato

Em condições normais, todas as células do organismo produzem lactato, e podem adicioná-lo à circulação sistêmica. O fígado e os rins são os principais locais de remoção do lactato (CENTER, 2007). Na hipóxia tecidual há um aumento na produção de lactato, principalmente nos músculos esqueléticos e intestinos (DIBARTOLA, 2007b).

No presente estudo, verificou-se elevação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos níveis sanguíneos de lactato após a obstrução uretral. Essa elevação pode ser explicada pela diminuição na capacidade de remoção renal secundária à uropatia obstrutiva. Outro fator que pode ter contribuído para tal elevação é a hipóxia tecidual, uma vez que os animais também apresentaram diminuição de PO_2 e SO_2 .

A observação de elevação nos níveis de lactato em decorrência da persistência do processo obstrutivo é um dado importante que pode auxiliar na conduta frente a casos de animais apresentando obstrução uretral.

6.5 Exame histopatológico

6.5.1 Rins

Com a evolução da obstrução uretral pode ocorrer perda progressiva do parênquima renal. Histologicamente, os glomérulos são mais preservados que os elementos tubulares (MORSING e PERSSON, 1991).

No exame histopatológico renal realizado no presente estudo, os danos tubulares foram mais evidentes que os danos glomerulares. As alterações vistas com maior frequência foram: presença de proteína na luz tubular e dilatação tubular. Lesões glomerulares foram detectadas em 67% dos animais.

Foram observadas, ainda, as seguintes modificações estruturais: dilatação de pelve, espessamento da membrana glomerular, presença de proteína no espaço de Bowman, congestão renal, necrose tubular e infiltrado de neutrófilos.

As alterações detectadas são decorrentes do aumento da pressão retrógrada e da interrupção do funcionamento normal dos rins, provocados pela obstrução uretral induzida nos animais.

O relato dessas anormalidades é inédito para a obstrução total da uretra experimentalmente induzida, e possibilita a comprovação de que o processo obstrutivo é capaz de provocar alterações estruturais nos rins. Além disso, é possível verificar quais alterações são mais frequentemente observadas e

quais ocorrem em poucos animais. Todas as alterações devem ser consideradas no tratamento e no prognóstico de animais clinicamente acometidos.

6.5.2 Bexiga

Com relação ao exame histopatológico da bexiga, as principais alterações observadas por GABELLA e UVELIUS (1999) ao avaliarem as bexigas de ratos após 24 horas de obstrução uretral, foram hemorragia e lesão das células musculares.

No presente estudo as principais alterações foram: hemorragia transmural e separação das fibras musculares. Essas alterações são resultado do longo tempo que a parede vesical passou sob pressão intensa e conseqüente distensão. Além dessas alterações, outra alteração detectada freqüentemente foi a presença de infiltrado de neutrófilos. O infiltrado pode indicar inflamação asséptica decorrente da pressão excessiva exercida pela urina sobre a parede vesical.

Outras anormalidades detectadas foram: edema, ulceração de mucosa e necrose.

Algumas destas alterações nunca foram relatadas em animais com obstrução total da uretra experimentalmente induzida. Os achados do estudo comprovam que o processo obstrutivo é capaz de provocar alterações histopatológicas na bexiga. O relato dessas alterações pode contribuir na pesquisa de medicamentos para controle dos efeitos da obstrução uretral.

6.6 Correlações

6.6.1 Correlação entre os exames bioquímicos

A análise demonstrou existir correlação direta entre os resultados dos seguintes exames: uréia e potássio, uréia e magnésio, uréia e fósforo, uréia e creatinina, creatinina e potássio, creatinina e magnésio, creatinina e fósforo,

cálcio e sódio, fósforo e potássio, fósforo e magnésio, magnésio e potássio e sódio e potássio.

Correlações inversas ocorreram entre cloro e uréia, cloro e creatinina, cloro e fósforo, cloro e magnésio, cloro e sódio e entre cloro e potássio.

A comprovação estatística dessas correlações é de extrema importância, pois auxilia na compreensão dos mecanismos que influenciam nos resultados dos exames. Pode-se verificar que a interrupção da filtração glomerular decorrente da obstrução completa do fluxo uretral provoca a elevação concomitante de vários elementos no soro sanguíneo, ao mesmo tempo em que ocorre diminuição nos níveis de cloro. Essas constatações podem auxiliar futuros estudos que busquem compreender a relação entre a obstrução urinária e a variação nos exames bioquímicos.

Além disso, a demonstração estatística da existência de tais correlações pode auxiliar o tratamento emergencial de pacientes com obstrução uretral, pois permite que o resultado de alguns exames indique que provavelmente haverá alterações nos demais exames laboratoriais.

6.6.2 Correlação entre os resultados da hemogasometria

Foi possível demonstrar que existiu correlação direta entre os resultados dos seguintes exames: SO_2 e pH, SO_2 e PO_2 , SO_2 e EB, HCO_3^- e PCO_2 , HCO_3^- e EB, EB e pH, EB e PO_2 e PO_2 e pH.

Houve correlação inversa entre os níveis de lactato e pH, lactato e PO_2 , lactato e EB, lactato e HCO_3^- , lactato e SO_2 , SO_2 e PCO_2 , PCO_2 e pH e PCO_2 e PO_2 .

A existência de correlação entre os diferentes exames demonstra que realmente a indução da obstrução uretral foi a responsável pelas variações encontradas. Além disso, os resultados são importantes para a formulação de protocolos terapêuticos emergenciais para animais atendidos com obstrução uretral. Os resultados podem auxiliar na escolha da fluidoterapia a ser adotada, além de evidenciar a importância da oxigenioterapia no atendimento.

6.7 Considerações finais

6.7.1 Exames Bioquímicos

Avaliações seriadas no decorrer do tempo, como as realizadas no decorrer do estudo, jamais haviam sido publicadas e são extremamente importantes, pois demonstram claramente a evolução dos níveis dos exames em virtude da persistência da obstrução.

Elevações estatisticamente significativas ocorreram a partir de 16 horas da indução da obstrução uretral. Esse intervalo corresponde ao tempo necessário para que a quantidade de urina produzida e retida leve à repleção da bexiga, o que levará à interrupção da filtração glomerular.

Os níveis de creatinina e de potássio apresentaram elevação significativa entre os momentos 16h e 24h, e revelam um comportamento diferente do observado para os demais exames realizados.

Ocorreu diminuição dos níveis séricos de cloro, entretanto os valores médios estiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie estudada nos diferentes momentos de avaliação.

Ocorreu elevação expressiva e estatisticamente significativa nos níveis de potássio, o eletrólito que possui a maior importância na obstrução uretral, sendo o efeito cardíaco da hipercalemia a causa mais comum de morte em animais com obstrução uretral completa (POLZIN et al., 1996; SCOTT-MONCRIEFF, 1999).

6.7.2 Hemogasometria

Foram observadas diversas variações na hemogasometria, que ocorreram em função das modificações metabólicas decorrentes do processo obstrutivo.

Foi verificada diminuição estatisticamente significativa nos níveis de pH, mostrando que animais com obstrução das vias urinárias podem evoluir para

acidose metabólica, condição que pode levar os pacientes à morte e deve ser controlada nos casos clínicos.

Foram detectadas as seguintes alterações: elevação de PCO_2 e diminuição de PO_2 e SO_2 . Essas alterações indicam que a persistência do processo obstrutivo leva à diminuição da oxigenação sanguínea, informação que jamais havia sido relatada.

Ocorreu elevação nos níveis de lactato em decorrência da persistência do processo obstrutivo, um dado importante que não havia sido previamente relatado.

6.7.3 Exames histopatológicos

A obstrução uretral provocou diversas alterações estruturais nos rins. As principais alterações detectadas no exame histopatológico renal foram: presença de proteína na luz tubular, dilatação tubular, lesões glomerulares, dilatação de pelve, espessamento da membrana glomerular e presença de proteína no espaço de Bowman.

A retenção urinária resultou em pressão intensa durante longo tempo sobre a parede vesical, que foi capaz de provocar alterações detectadas pelo exame histopatológico, sendo as principais: hemorragia transmural, separação das fibras musculares, presença de infiltrado de neutrófilos e edema.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado o estudo, os resultados obtidos permitiram concluir que:

- 1- Os ratos podem ser utilizados como modelo experimental para a obstrução uretral, permitindo diversos estudos que melhorem a compreensão sobre as alterações decorrentes do processo obstrutivo;
- 2- A obstrução uretral provoca interrupção da filtração glomerular, levando ao desenvolvimento de alterações nos exames laboratoriais;
- 3- A obstrução uretral completa em ratos leva à elevação dos níveis de uréia, creatinina, fósforo, magnésio e potássio, e diminuição dos níveis de cloro;
- 4- Há correlação positiva entre os níveis de uréia e creatinina e os valores de potássio, fósforo e magnésio;
- 5- A obstrução uretral provoca elevação no valor médio de PCO_2 e de lactato, e diminuição significativa nos valores de pH, PO_2 , SO_2 e excesso de base;
- 6- Há correlação direta entre os níveis de SO_2 e pH e entre os valores de SO_2 e excesso de base, e correlação inversa entre os níveis de lactato e SO_2 ;
- 7- A persistência da obstrução uretral durante um período de 24 horas provoca alterações histopatológicas renais, sendo as principais: presença de proteína na luz tubular, dilatação tubular e lesões glomerulares;
- 8- A obstrução uretral durante um período de 24 horas provoca diversas alterações histopatológicas nas bexigas dos animais, sendo as principais: hemorragia transmural, separação das fibras musculares e presença de infiltrado de neutrófilos.

Bibliografia

8. BIBLIOGRAFIA

BARTGES, J.W.; POLZIN, D.J.; BARSANTI, J.A. Pathophysiology of urethral obstruction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.255-264, 1996.

BATEMAN, S. Distúrbios relacionados ao magnésio: déficit e excesso. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p.198-213.

BUFFINGTON, C.A.T.; CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Interstitial cystitis in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.317-326, 1996.

CAMERON, M.E.; CASEY, RA; BRADSHAW, JWS; WARAN, NK. A study of environmental and behavioural factors that may be associate with feline idiopathic cystitis. **Journal of Small Animal Practice**, v.45, p.144-147, 2004.

CENTER, S.A. Distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-básicos na doença hepática. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p. 421-460.

CHIEN, C.T.; YU, H.J.; CHENG, Y.J.; WU, M.S.; CHEN, C.F.; HSU, S.M. Reduction in renal haemodynamics by exaggerated vesicovascular reflex in rats with acute urinary retention. **Journal of Physiology**, v. 526, p.397-408, 2000.

COCHRANE, A.L.; KETT, M.M.; SAMUEL, C.S.; CAMPANALE, N.V.; ANDERSON, W.P.; HUME, D.A.; LITTLE, M.H.; BERTRAM, J.F.; RICARDO, S.D. Renal structural and functional repair in a mouse model of reversal of ureteral obstruction. **Journal of American Society of Nephrology**, v.16, p.3623-3630, 2005.

CORGOZINHO, K.B.; SOUZA, H.J.M. Conduas na desobstrução uretral. In: SOUZA, H.J.M. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, 2003. p.67-88.

COWGILL, L. D. Acute renal failure: causes and outcomes. **Proceedings International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium**, v.9, p.383-387, 2003.

DIBARTOLA, S.P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.1686-1701.

DIBARTOLA, S.P. Introdução aos distúrbios ácido-básicos. In:__. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007a. p. 217-238.

DIBARTOLA, S.P. Distúrbios ácido-básicos metabólicos. In:__. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007b. p. 239-269.

DIBARTOLA, S.P.; MORAIS, H.A. Distúrbios relacionados ao potássio: hipo e hipercalemia. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p. 87-114.

DIBARTOLA, S.P.; WILLARD, M.D. Distúrbios relacionados ao fósforo: hipo e hiperfosfatemia. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p.184-197.

DMOCHOWSKI, R.R. Bladder outlet obstruction: etiology and evaluation. **Reviews in Urology**, v.7, suppl.6, p. S3-S13, 2005.

DROBATZ, K. J. Emergency management of the critically ill cat with urethral obstruction. **Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.328-330, 2003.

ELLIOT, D.A.; COWGILL, L.D. Acute renal failure. In: BONAGURA, J.D. **Kirk's current veterinary therapy XIII small animal practice**. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. p.173.

FINCO, D.R.; CORNELIUS, L.M. Characterization and treatment of water, electrolyte, and acid-base imbalances of induced urethral obstruction in the cat. **American Journal of Veterinary Research**, v.38, p.823-830, 1977.

FOSSUM, T.W. Cirurgia da bexiga e uretra. In:__. **Cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 555-563.

GABELLA, G.; UVELIUS, B. Structural changes in the rat bladder after acute outlet obstruction. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v.33, p.32-37, 1999.

GERBER, B.; EICHENBERGER, S.; REUSCH, C.E. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.10, p.16-23, 2008.

GOMES, O.M. **Interpretação clínica das alterações ácido-básicas e distúrbios da oxigenação**. Belo Horizonte: Edicor, 1997. 254p.

GUNN-MOORE, D.A. Feline lower urinary tract disease – Proceedings of the ESFM Feline Congress, Stockholm. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.5, p.133-138, 2003.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **The biology and medicine of rabbits and rodents**. Baltimore: Williams and Williams, 1995. 372 p.

HOLT, D. Surgical management of urogenital emergencies. In: ATLANTIC COAST VETERINARY CONFERENCE, 2001, Atlantic City, New Jersey. **Proceedings Online...** Atlantic City, 2001. Disponível em: <<http://www.vin.com>>. Acesso em: 20 set. 2006.

HORTA, P.V.P. **Alterações clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas em gatos com obstrução uretral**. 2006. 87 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

HOSTUTLER, A.R.; CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Recent concepts in feline lower urinary tract disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.35, p.147-170, 2005.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Sistema Urinário. In: JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. **Patologia veterinária**. 6.ed. São Paulo: Manole, 2000. p.1131-1168.

KALKSTEIN, T.S.; KRUGER, J.M.; OSBORNE, C.A. Feline lower urinary tract disease. Part I: clinical manifestation. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary**, v.21, p.15-26, 1999.

KUWAHARA, M.; CHIKU, K.; TSUBONE, H.; SUGANO, S. ECG changes under hyperkalemia with nephrectomy in the rat. **Journal of Electrocardiology**, v.25, p.215-219, 1992.

KRUGER, J.M.; OSBORNE, CA; GOYAL, SM; WICKSTROM, SL. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, p.211-216, 1991.

LEE, J.A.; DROBATZ, K.J. Characterization of the clinical characteristics, electrolytes, acid-base, and renal parameters in male cats with urethral obstruction. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.13, p.227-233, 2003.

LULICH, J.P; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W.; LEKCHAROENSUK, C. Doenças do trato urinário inferior dos caninos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.1841-1877.

LUNA, S.P.L. Equilíbrio ácido-básico. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca, 2002. p. 120-139.

MARKWELL, P.J; BUFFINGTON, C.A.T.; CHEW, D.J.; KENDALL, M.S.; HARTE, J.G.; DIBARTOLA, S.P. Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.214, p.361-365, 1999.

McMURRAY, G.; CASEY, J.H.; NAYLOR, A.M. Animal models in urological disease and sexual dysfunction. **British Journal of Pharmacology**, v.147, p.S62-S79, 2006.

MORAIS, H.A.; BIONDO, A.W. Distúrbios relacionados ao cloro: hiper e hipocloremia. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p.77-86.

MORAIS, H.A.; LEISEWITZ, A.L. Distúrbios Ácido-básicos mistos. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p.283-294.

MORSING, P.; PERSSON, A.E. Tubuloglomerular feedback in obstructive uropathy. **Kidney International**, v.32, p.S110-114, 1991.

OSBORNE, C.A.; KRUGER, J.M.; LULICH, J.P. Feline lower urinary tract disorders - definition of terms and concepts. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.169-179, 1996a.

OSBORNE, C.A.; KRUGER, J.M.; LULICH, J.P.; BARTGES, J.W.; POLZIN, D.J. Medical management of feline urethral obstruction. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.483-498, 1996b.

OSBORNE, C.A.; KRUGER, J.M.; LULICH, J.P.; POLZIN, D.J.; LEKCHAROENSUK, C. Doenças do trato urinário inferior dos felinos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1802-1841.

PARK, J.M.; YANG, T.; AREND, L.J.; SCHNERMANN, J.B.; PETERS, C.A.; FREEMAN, M.R.; BRIGGS, J.P. Obstruction stimulates COX-2 expression in bladder smooth muscle cells via increased mechanical stretch. **American Journal of Renal Physiology**, v.45, p.F129-F136, 1999.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W. Management of postrenal azotemia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.507-513, 1996.

RECHE JUNIOR, A.; HAGIWARA, M.K.; MAMIZUKA, E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. **Brasilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.35, p.69-74, 1998.

SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998. 221p.

SANDERSON, S. Urethral obstruction: techniques to relieve obstruction and management of the patient. WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 30., 2005, Mexico City, Mexico. **Proceedings Online...** Mexico, 2005. Disponível em: <<http://www.vin.com>>. Acesso em: 20 set. 2006.

SAPHASAN, S.; SORRASUCHART, S. Factors inducing post-obstructive diuresis in rats. **Nephron**, v.38, p.125-133, 1984.

SCOTT-MONCRIEFF, C.R. Dysuria. In: BAINBRIDGE, J.; ELLIOTT, J. **Manual of canine and feline nephrology and urology**. United Kingdom: BSAVA, 1999. chap. 2, p.19-27.

SCHENCK, P.A.; CHEW, D.J.; NAGODE, L.A.; ROSOL, T.J. Distúrbios relacionados ao cálcio: hiper e hipocalcemia. In: DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2007. p.115-183.

SCHRODER, A.; COLLI, E.; MAGGI, M.; ANDERSSON, K.E. Effects of a vitamin D3 analogue in a rat model of outlet obstruction. **BJU International**, v.98, p.637-642, 2006.

SMITH JUNIOR, F.W.K.; SCHROPE, D.P.; SAMMARCO, C.D. Disfunções cardiovasculares nas doenças sistêmicas. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 277-312.

SMITH, C.W. Afecções cirúrgicas da uretra. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Manole, 1998. p.1737-1749.

SUTHERLAND, R.S.; BASKIN, L.S.; KOGAN, B.A.; CUNHA, G. Neuroanatomical changes in the rat bladder after bladder outlet obstruction. **British Journal of Urology**, v.82, p.895-901, 1998.

TAG, T.L.; DAY, T.K. Electrocardiographic assessment of hyperkalemia in dogs and cats – Abstracts from the 10th International Emergency and Critical Care Symposium. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.14, p. S7, 2004.

TOLL, J.; ERB, H.; BIRNBAUM, N. Prevalence and incidence of serum magnesium abnormalities in hospitalized cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p.217-221, 2001.

WESTROPP, J.L.; BUFFINGTON, C.A.T. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, p.1043-1055, 2004.

Anexos

QUADRO 1: Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	30,4	24,4	79,8	95,1
2	41,4	34,0	88,3	96,7
3	38,5	34,3	90,6	98,9
4	52,0	66,9	93,4	99,2
5	46,9	82,8	98,0	98,8
6	40,0	51,0	92,2	97,9
7	52,1	75,9	94,4	99,3
8	37,4	22,9	117,7	113,8
9	40,0	33,0	85,0	97,0
10	48,0	38,0	84,0	98,0
11	36,0	60,0	90,0	96,0
12	42,0	65,0	89,0	97,0
13	42,0	26,0	84,0	97,0
14	35,0	53,0	88,0	99,0
15	38,7	30,6	82,3	91,6
16	35,6	25,2	77,2	86,8
17	29,8	39,2	78,6	90,6
18	44,5	77,8	87,6	91,5
19	41,5	39,0	85,5	92,3
20	40,2	28,4	47,3	89,2
21	43,2	34,4	83,3	92,9
Médias	40,7	44,8	86,4	96,1

QUADRO 2: Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	0,3	0,3	0,9	2,0
2	0,2	0,4	1,6	2,8
3	0,4	0,3	1,2	2,5
4	0,4	0,8	2,1	3,0
5	0,3	0,8	1,8	2,3
6	0,3	0,5	1,7	2,4
7	0,4	0,7	1,3	2,8
8	0,4	0,3	1,1	1,8
9	0,3	0,4	1,4	2,9
10	0,3	0,4	1,6	3,2
11	0,3	0,9	1,9	3,4
12	0,3	1,0	2,4	3,9
13	0,3	0,5	1,2	2,6
14	0,4	0,4	1,7	2,8
15	0,3	0,5	1,4	2,3
16	0,3	0,3	1,5	3,0
17	0,3	0,4	1,5	2,2
18	0,3	1,0	2,3	3,2
19	0,3	0,3	1,8	3,0
20	0,3	0,3	0,5	1,8
21	0,3	0,3	1,5	2,9
Médias	0,31	0,51	1,54	2,70

QUADRO 3: Valores individuais e médias de cálcio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	14,2	14,0	15,2	13,0
2	14,9	10,6	13,1	12,1
3	14,0	12,9	15,2	14,5
4	10,4	13,9	12,9	14,2
5	9,8	11,4	11,3	11,3
6	12,7	12,1	10,9	11,7
7	11,2	13,7	11,0	11,0
8	13,4	9,6	12,2	11,6
9	8,4	8,9	8,1	8,5
10	8,3	6,6	6,7	7,8
11	10,4	7,5	7,1	7,8
12	10,7	9,7	8,0	8,5
13	9,2	10,6	8,0	10,1
14	8,3	9,5	7,5	8,5
15	11,4	11,2	9,4	10,9
16	11,2	11,1	9,3	10,7
17	11,8	10,1	8,4	10,7
18	12,7	11,3	9,8	11,5
19	12,0	11,7	9,8	12,0
20	11,5	11,6	10,1	12,9
21	12,1	12,0	9,4	10,7
Médias	11,3	10,9	10,1	10,9

QUADRO 4: Valores individuais e médias de fósforo (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	7,2	7,3	9,2	9,3
2	7,7	8,1	9,3	7,8
3	5,0	6,7	6,3	6,6
4	7,8	7,0	12,0	14,5
5	9,3	11,4	18,6	18,9
6	6,6	10,0	15,1	17,1
7	8,5	13,4	13,0	13,9
8	8,3	10,5	10,5	9,4
9	6,5	8,1	10,7	16,7
10	8,5	9,0	12,4	11,4
11	6,2	10,5	9,1	11,9
12	6,4	8,9	11,0	14,5
13	7,1	6,9	11,2	14,8
14	6,5	7,6	10,8	10,7
15	7,7	7,7	11,8	10,0
16	8,3	7,2	11,7	8,1
17	6,1	8,6	13,7	20,0
18	6,8	8,8	13,4	13,4
19	7,8	8,6	9,1	14,6
20	8,0	7,5	10,1	13,9
21	9,2	9,9	13,3	15,0
Médias	7,4	8,7	11,5	12,9

QUADRO 5: Valores individuais e médias de magnésio (mg/dL) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	2,2	1,9	3,5	3,2
2	2,0	2,3	3,6	3,8
3	2,1	2,3	6,2	5,4
4	2,0	2,9	6,3	6,6
5	3,5	3,5	4,7	4,2
6	3,1	3,4	4,5	4,3
7	3,1	3,8	4,2	3,9
8	2,6	2,5	4,7	5,2
9	2,3	2,6	3,9	4,9
10	2,7	2,8	3,6	3,0
11	2,4	2,2	3,6	3,8
12	3,3	3,4	4,2	4,2
13	2,1	1,9	3,9	4,4
14	2,7	2,3	3,3	3,9
15	3,0	2,7	4,7	4,9
16	1,9	2,0	4,1	4,5
17	1,8	2,5	4,6	5,7
18	2,4	3,1	4,8	4,1
19	2,3	1,9	5,5	5,7
20	2,0	1,5	3,7	4,2
21	2,6	2,1	4,0	4,1
Médias	2,4	2,5	4,3	4,4

QUADRO 6: Valores individuais e médias de sódio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	150,0	164,0	160,0	154,0
2	135,0	127,0	127,0	150,0
3	151,0	158,0	134,0	140,0
4	145,0	152,0	180,0	190,0
5	143,0	120,0	136,0	143,0
6	140,0	130,0	158,0	136,0
7	150,0	160,0	138,0	148,0
8	140,0	143,0	149,0	156,0
9	144,0	132,0	144,0	142,0
10	141,0	129,0	117,0	130,0
11	133,0	130,0	116,0	122,0
12	131,0	143,0	122,0	164,0
13	140,0	134,0	125,0	125,0
14	133,0	124,0	127,0	137,0
15	137,0	133,0	130,0	139,0
16	133,0	130,0	130,0	132,0
17	135,0	124,0	128,0	107,0
18	127,0	117,0	126,0	137,0
19	128,0	125,0	129,0	120,0
20	135,0	130,0	126,0	128,0
21	126,0	125,0	128,0	136,0
Médias	137,9	134,7	134,7	139,8

QUADRO 7: Valores individuais e médias de potássio (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	6,6	6,0	7,8	12,2
2	5,1	5,2	8,7	12,5
3	6,0	5,5	8,0	14,2
4	5,9	8,3	12,4	15,2
5	6,1	6,1	8,2	9,4
6	5,9	5,8	8,5	11,8
7	6,0	7,3	7,8	11,0
8	7,5	6,3	9,8	12,0
9	6,5	6,4	7,2	16,0
10	5,5	5,1	6,1	10,0
11	5,4	4,8	6,4	12,8
12	5,8	6,2	7,3	18,9
13	6,0	5,4	7,2	13,4
14	6,0	6,9	7,9	12,0
15	6,5	5,9	7,3	10,0
16	5,6	5,0	7,9	10,0
17	5,5	6,2	8,9	16,9
18	5,2	5,6	7,2	10,4
19	5,0	5,2	7,9	13,4
20	5,0	5,1	5,7	9,2
21	7,0	6,1	8,7	9,9
Médias	5,9	5,9	7,9	12,4

QUADRO 8: Valores individuais e médias de cloro (mEq/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos			
	0h	8h	16h	24h
1	109,6	108,6	101,8	97,4
2	108,6	113,5	108,1	102,5
3	112,9	108,0	102,0	104,7
4	100,5	108,6	94,8	101,5
5	108,0	106,1	105,5	96,5
6	110,5	108,4	110,3	98,5
7	117,8	109,6	100,7	110,2
8	118,3	111,1	106,2	102,1
9	118,8	114,1	117,0	111,9
10	114,2	114,5	108,8	103,4
11	110,5	107,7	104,7	97,3
12	114,6	107,7	99,4	96,3
13	111,9	113,0	118,0	116,0
14	109,8	103,4	106,1	104,7
15	108,6	117,6	104,8	101,6
16	107,6	115,4	106,6	107,6
17	113,2	124,3	106,0	110,9
18	108,1	121,4	100,8	100,0
19	111,4	114,9	113,2	114,6
20	108,8	114,2	117,9	110,4
21	113,6	118,0	112,3	105,2
Médias	111,3	112,3	106,9	104,4

QUADRO 9: Valores individuais e médias de pH nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	7,49	7,42
2	7,52	7,33
3	7,42	7,52
4	7,47	7,38
5	7,46	7,20
6	7,46	7,22
7	7,43	7,41
8	7,45	7,45
9	7,43	7,13
10	7,44	7,51
11	7,52	7,47
12	7,47	7,56
13	7,41	7,07
14	7,43	7,30
15	7,44	7,48
16	7,46	7,45
17	7,47	7,18
18	7,50	7,42
19	7,47	7,25
20	7,44	7,27
21	7,47	7,26
Médias	7,45	7,34

QUADRO 10: Valores individuais e médias de PO₂ (mmHg) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	57,9	30,7
2	74,2	32,2
3	43,8	65,9
4	59,2	70,2
5	66,9	21,0
6	52,9	22,2
7	52,9	71,1
8	44,3	44,1
9	43,7	20,5
10	40,8	72,9
11	67,6	61,5
12	65,1	69,9
13	49,0	14,7
14	49,8	18,9
15	41,6	40,1
16	52,6	76,1
17	47,5	25,9
18	60,1	28,6
19	51,6	16,6
20	42,2	39,0
21	37,4	26,0
Médias	52,4	41,3

QUADRO 11: Valores individuais e médias de PCO₂ (mmHg) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	23,1	48,5
2	20,4	46,1
3	28,8	27,7
4	29,0	38,6
5	27,6	58,6
6	25,2	50,4
7	26,7	41,3
8	29,1	20,6
9	29,2	62,1
10	29,7	20,7
11	20,9	22,6
12	23,9	21,3
13	29,3	47,3
14	29,7	29,7
15	31,2	32,0
16	26,7	16,4
17	24,6	42,4
18	23,6	26,9
19	29,7	43,8
20	38,8	46,1
21	30,9	36,9
Médias	27,5	37,1

QUADRO 12: Valores individuais e médias de Excesso de Base (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	-3,7	5,0
2	-3,4	-2,5
3	-5,0	-0,1
4	-1,8	-2,8
5	-2,6	-6,1
6	-4,1	-7,5
7	-4,9	1,1
8	-2,7	-8,2
9	-3,5	-9,5
10	-3,0	-5,7
11	-3,7	-5,9
12	-4,3	-1,8
13	-4,8	-16,4
14	-3,0	-11,1
15	-2,3	0,1
16	-3,5	-10,0
17	-4,3	-12,3
18	-2,8	-6,4
19	-1,7	-8,3
20	1,4	-5,9
21	-0,7	-10,1
Médias	- 3,06	- 5,92

QUADRO 13: Valores individuais e médias de bicarbonato (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	17,0	30,4
2	16,2	23,6
3	18,2	22,0
4	20,6	22,1
5	19,4	22,4
6	17,3	20,2
7	17,4	25,8
8	19,6	14,1
9	19,1	20,4
10	19,7	16,1
11	16,6	16,1
12	17,1	18,6
13	18,3	13,4
14	19,4	14,2
15	20,5	23,2
16	18,4	11,2
17	17,4	15,5
18	18,1	17,0
19	21,0	18,6
20	25,5	20,8
21	21,9	16,1
Médias	18,9	19,1

QUADRO 14: Valores individuais e médias de SO₂ (%) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	91,7	60,2
2	96,2	27,8
3	69,7	94,9
4	81,4	83,9
5	94,1	22,5
6	88,6	11,6
7	72,1	94,3
8	81,9	81,4
9	80,6	18,6
10	77,8	95,8
11	91,3	84,2
12	87,4	93,5
13	69,2	9,3
14	85,9	12,8
15	78,6	58,1
16	88,4	95,4
17	85,3	18,8
18	86,1	24,4
19	75,0	16,1
20	79,8	43,2
21	58,7	35,4
Médias	81,8	51,5

QUADRO 15: Valores individuais e médias de lactato (mmol/L) nos diferentes momentos de avaliação.

Animais	Momentos	
	- 24h	+ 24h
1	7,7	3,3
2	5,8	9,1
3	5,1	6,5
4	4,9	6,7
5	3,7	5,5
6	4,4	6,8
7	5,2	3,5
8	5,5	9,3
9	3,9	10,1
10	3,7	3,4
11	5,0	7,6
12	4,8	6,2
13	5,9	13,6
14	6,7	6,6
15	4,2	4
16	4,2	8
17	6,1	6,9
18	4,8	7,4
19	5,8	9,4
20	4,4	5,9
21	4,6	2,6
Médias	5,06	6,78

QUADRO 16: Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (dilatação de pelve, lesão glomerular e espessamento da membrana glomerular).

Animais	Alterações histopatológicas		
	Dilatação de pelve	Lesão glomerular	Espessamento membr. glom.
1	-	+	-
2	+	+	-
3	+	+	-
4	+	+	+
5	+	-	-
6	+	+	-
7	-	-	+
8	-	+	+
9	+	+	+
10	-	+	-
11	-	-	+
12	-	+	-
13	+	+	+
14	-	+	-
15	-	+	+
16	-	+	-
17	-	-	-
18	-	-	-
19	+	-	+
20	+	+	-
21	-	-	-

QUADRO 17: Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (dilatação tubular, proteína na luz tubular e congestão).

Animais	Alterações histopatológicas		
	Dilatação tubular	Proteína na luz tubular	Congestão
1	+	+	-
2	+	-	-
3	+	+	-
4	+	+	-
5	+	+	-
6	+	+	-
7	+	+	-
8	+	+	-
9	+	+	-
10	+	+	-
11	+	+	-
12	+	+	-
13	+	+	-
14	+	+	-
15	+	+	-
16	+	+	-
17	-	+	-
18	-	+	-
19	-	+	-
20	+	+	+
21	+	+	-

QUADRO 18: Resultados individuais de alterações histopatológicas renais (proteína no espaço de Bowman, necrose tubular e infiltrado de neutrófilos).

Animais	Alterações histopatológicas		
	Proteína no espaço Bowman	Necrose tubular	Infiltrado de neutrófilos
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	+	-	-
8	+	-	-
9	+	-	-
10	-	-	-
11	+	-	-
12	+	-	-
13	+	-	-
14	-	-	-
15	+	-	-
16	-	-	-
17	-	+	+
18	+	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	-	-	-

QUADRO 19: Resultados individuais de alterações histopatológicas vesicais (hemorragia transmural, edema e ulceração de mucosa).

Animais	Alterações histopatológicas		
	Hemorragia transmural	Edema	Ulceração de mucosa
1	+	+	-
2	+	+	-
3	+	-	-
4	+	-	-
5	+	-	-
6	+	+	-
7	+	-	-
8	+	-	-
9	+	-	-
10	+	-	-
11	+	-	-
12	+	-	-
13	+	-	-
14	+	-	-
15	+	-	-
16	-	-	+
17	+	-	-
18	+	-	-
19	+	-	+
20	+	-	-
21	+	+	-

QUADRO 20: Resultados individuais de alterações histopatológicas vesicais (separação de fibras musculares, necrose e infiltrado de neutrófilos).

Animais	Alterações histopatológicas		
	Separção de fibras musculares	Necrose	Infiltrado de neutrófilos
1	+	-	-
2	+	-	+
3	+	-	+
4	+	-	+
5	+	-	+
6	+	-	+
7	+	-	+
8	+	-	-
9	+	-	+
10	-	+	+
11	+	-	+
12	+	-	-
13	+	-	+
14	+	-	+
15	-	-	-
16	+	-	+
17	-	-	+
18	-	-	-
19	-	-	+
20	-	-	-
21	+	-	+

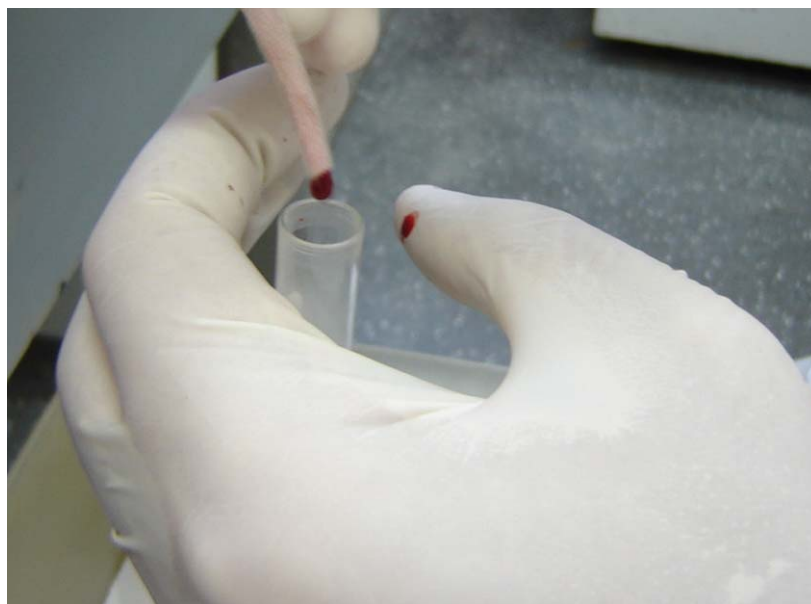


FIGURA 9: Colheita de sangue após secção da extremidade distal da cauda.



FIGURA 10: Animal anestesiado, anteriormente à indução da obstrução uretral.



FIGURA 11: Indução da obstrução uretral, através de ligadura no pênis.



FIGURA 12: Sutura do prepúcio, após ligadura no pênis.



FIGURA 13: Bexiga repleta, logo após a eutanásia (24 horas após a indução da obstrução uretral).



FIGURA 14: Bexiga urinária, logo após a eutanásia (24 horas após a indução da obstrução uretral).

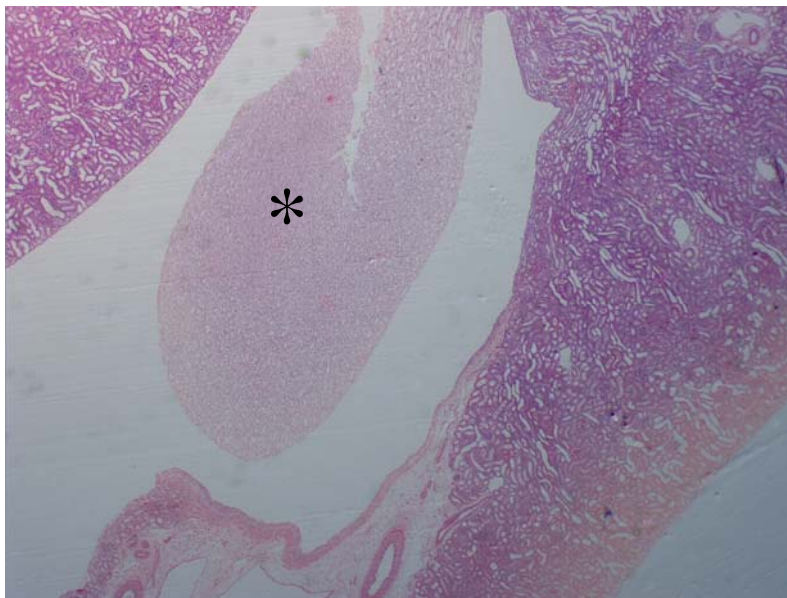


FIGURA 15: Dilatação de pelve renal (*) (HE, aumento 2,5 vezes).

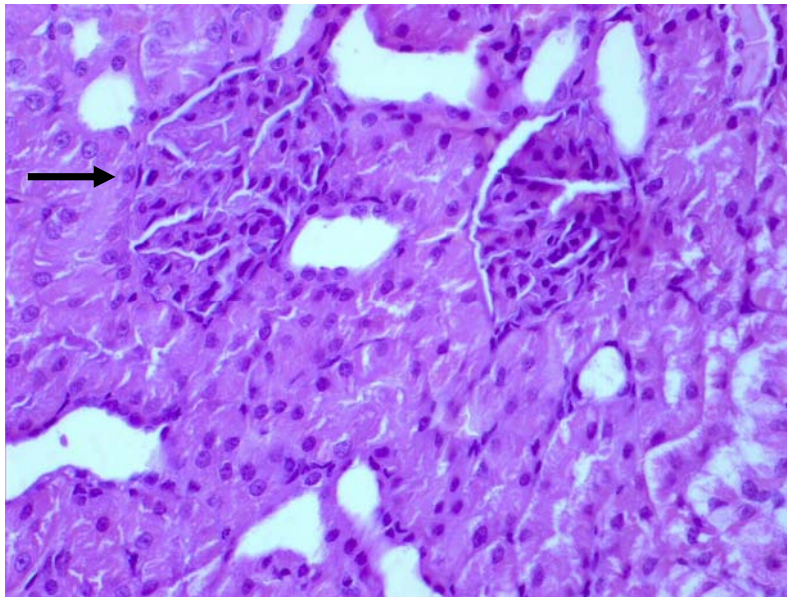


FIGURA 16: Lesão glomerular (sinéquia) (seta) (HE, aumento 40 vezes).

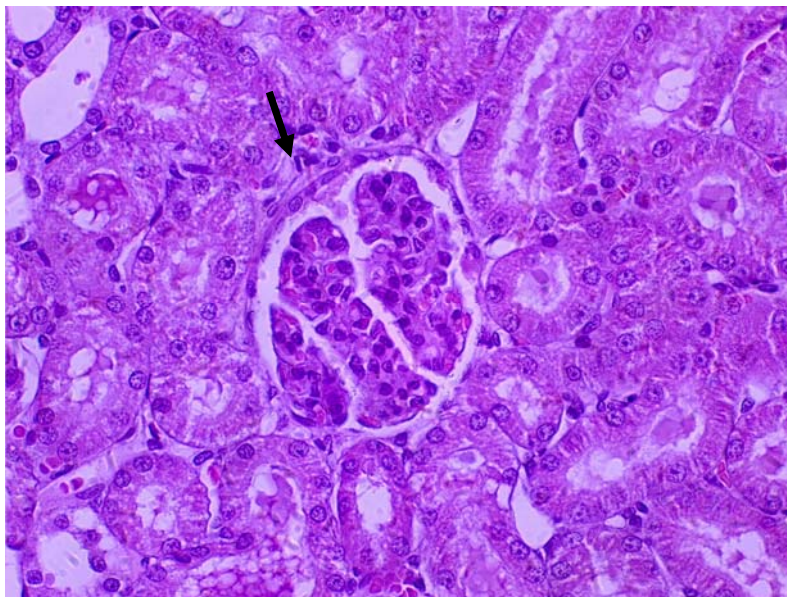


FIGURA 17: Espessamento de membrana glomerular (seta) (HE, aumento 40 vezes).

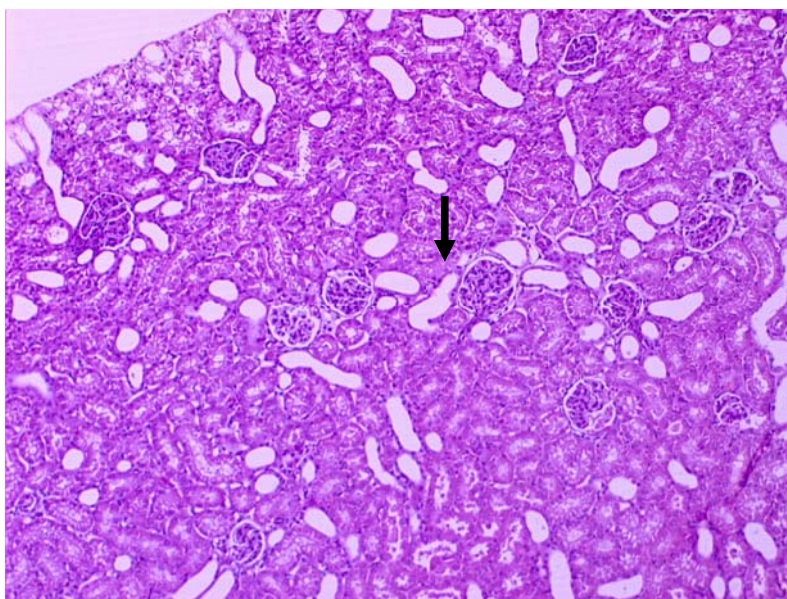


FIGURA 18: Dilatação tubular (seta) (HE, aumento 10 vezes).

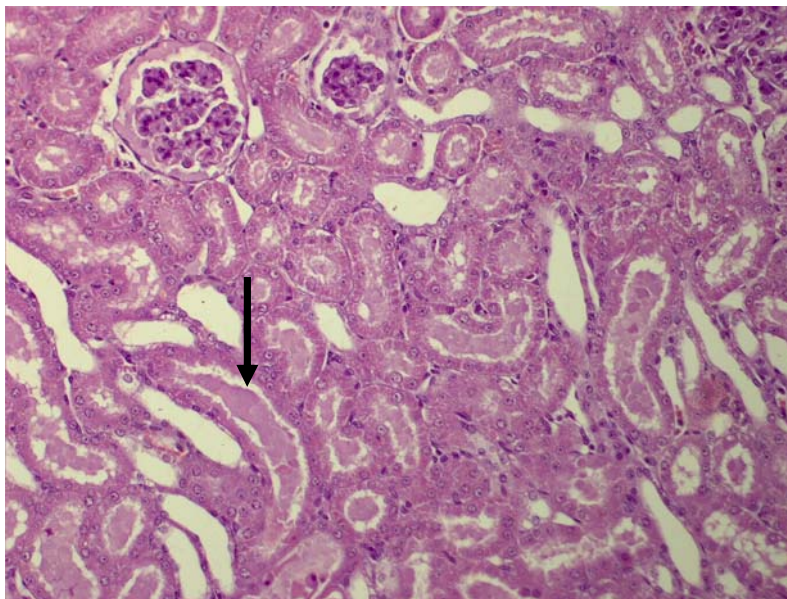


FIGURA 19: Proteína na luz tubular (seta) (HE, aumento 20 vezes).

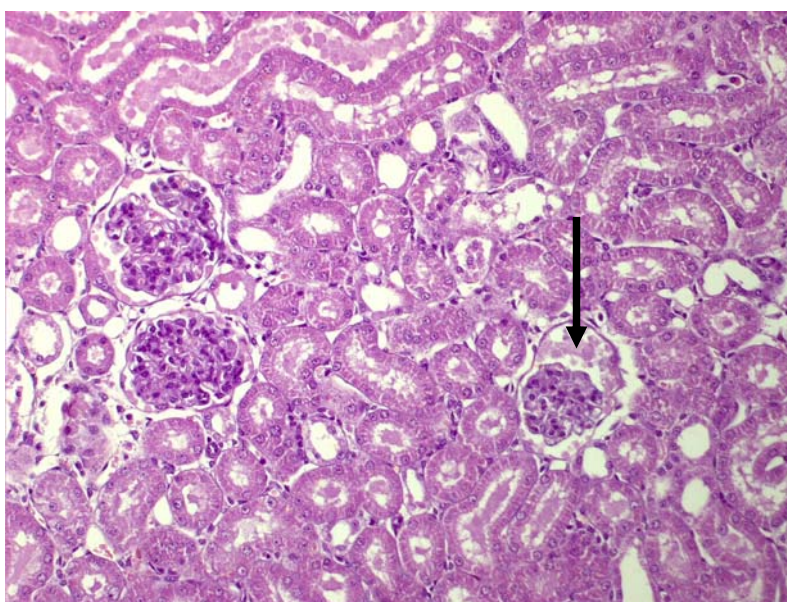


FIGURA 20: Proteína no espaço de Bowman (seta) (HE, aumento 20 vezes).

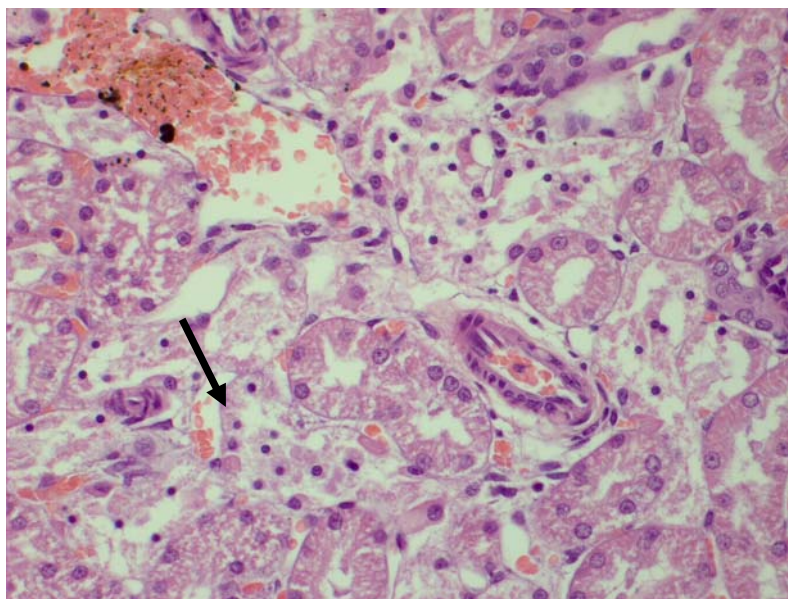


FIGURA 21: Necrose tubular (seta) (HE, aumento 40 vezes).

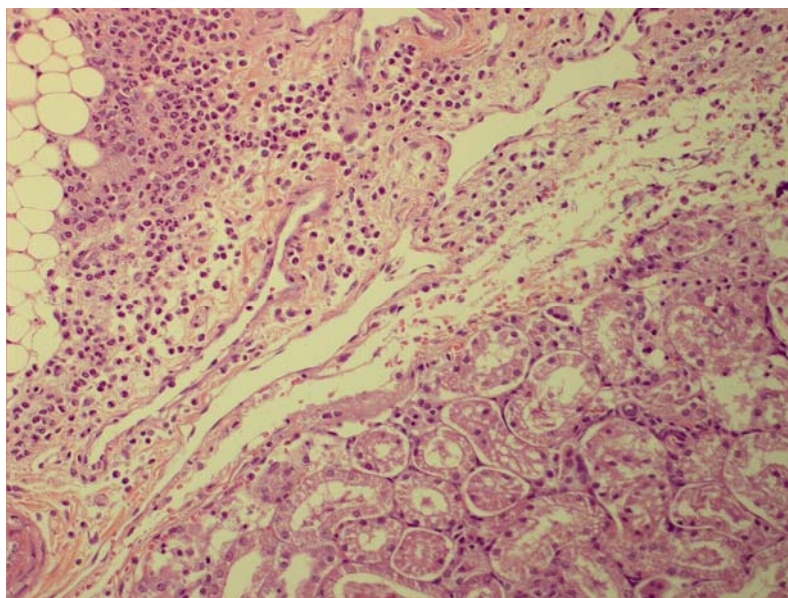


FIGURA 22: Infiltrado inflamatório renal (HE, aumento 20 vezes).

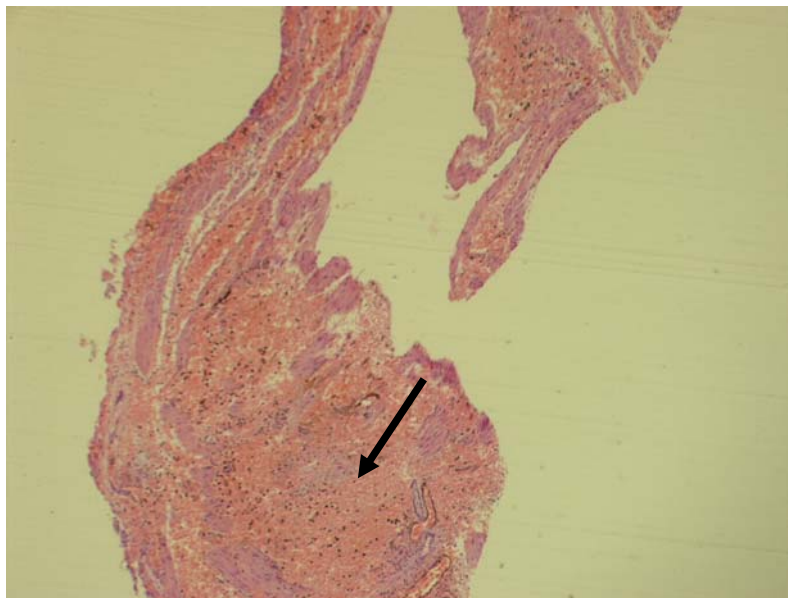


FIGURA 23: Hemorragia transmural vesical (seta) (HE, aumento 5 vezes).

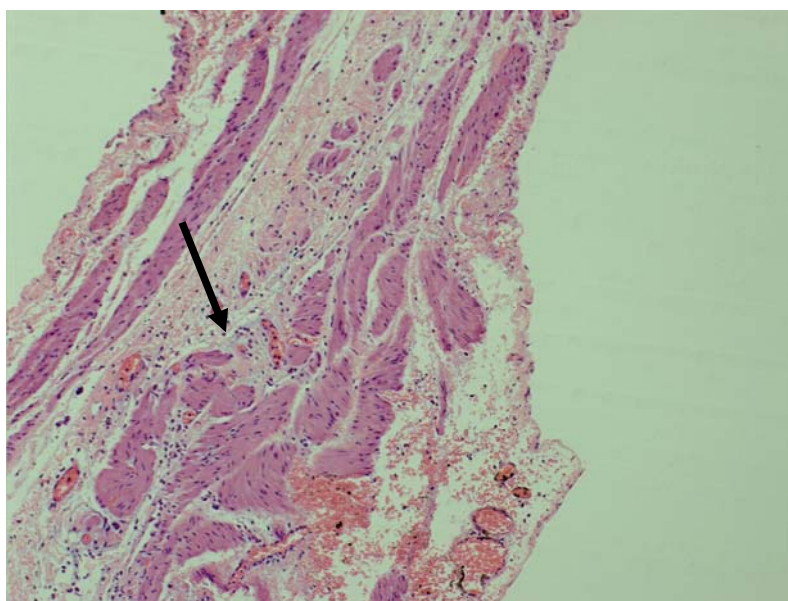


FIGURA 24: Edema vesical com separação das fibras musculares (HE, aumento 10 vezes).

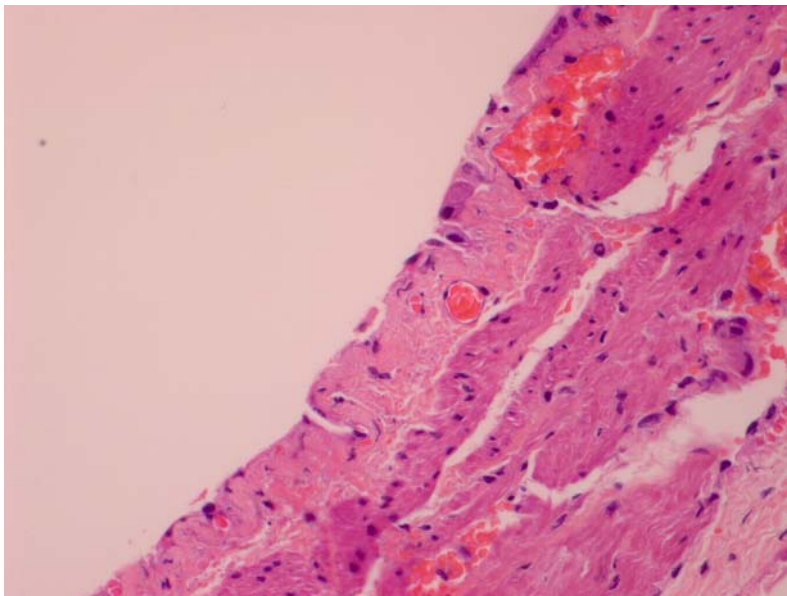


FIGURA 25: Ulceração de mucosa vesical (HE, aumento 40 vezes).

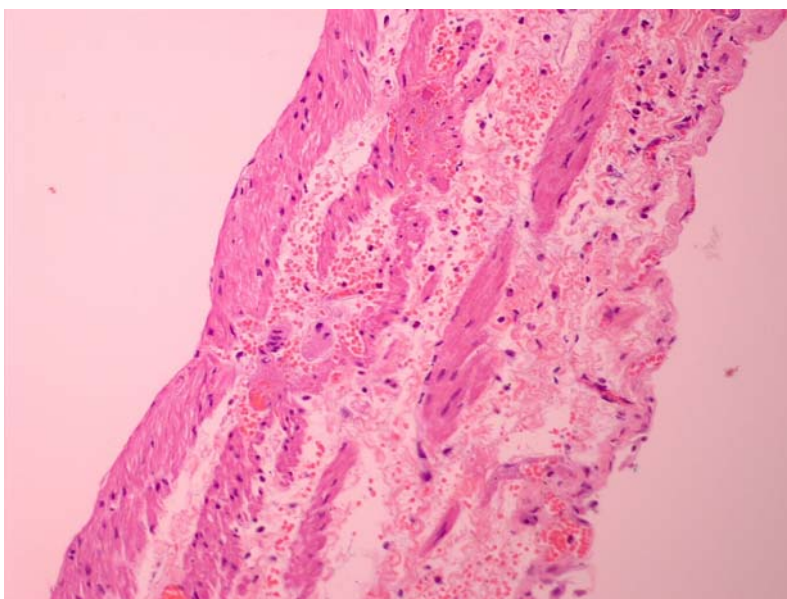


FIGURA 26: Separação de fibras musculares da parede vesical (HE, aumento 20 vezes).



FIGURA 27: Necrose e ulceração da parede vesical (seta) (HE, aumento 20 vezes).

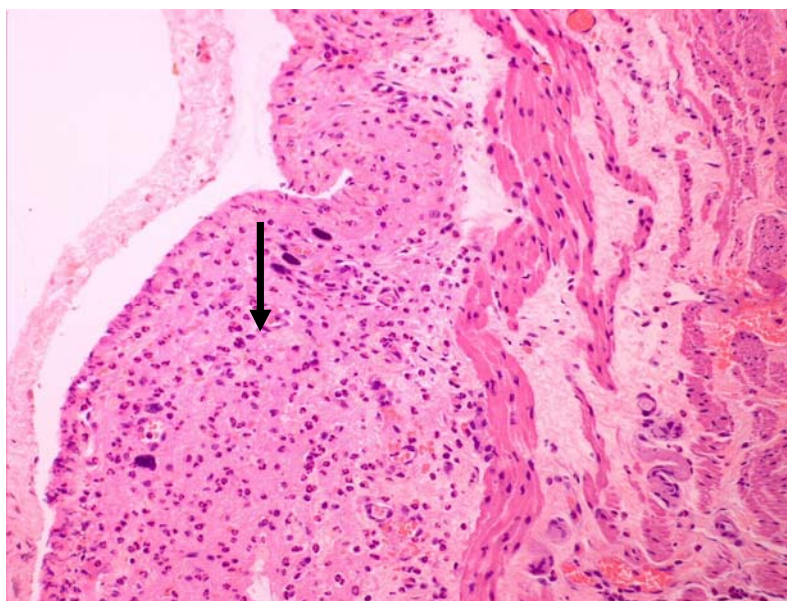


FIGURA 28: Infiltrado inflamatório vesical (seta) (HE, aumento 20 vezes).

Trabalho Científico

Trabalho enviado a revista JOURNAL OF COMPARATIVE PATHOLOGY

Guide for Authors

The *Journal of Comparative Pathology* exists to publish articles recording research and original scientific findings relevant to the diseases of domesticated and other vertebrate animals. Articles on diseases of man are also appropriate if they present features of special interest when viewed against the general background of vertebrate pathology. The Editorial Board accepts papers on the understanding that they have not been published elsewhere and, if accepted, will not be reprinted in whole or in part without the Board's written approval. The Board reserves the right to reject, on scientific ethical or other grounds, any manuscript submitted to it. Each person named in the list of authors of a paper must have made a substantial scientific or critical contribution to the work described and have read and approved the version submitted to the *Journal*.

Articles must be concise and unnecessary duplication of data in text, tables and graphs should be avoided. Allusions to published work must be brief and limited to what is necessary to evaluate the findings in the manuscript. Extensive reviews of the literature will not be permitted, except in Review Articles (see below).

Manuscripts should be word processed, using Times New Roman font at 12 pitch, with generous margins and full double spacing throughout. Papers will be published with the minimum of delay, bearing the dates of receipt and acceptance. The period between receipt of an article and publication depends on the amount of editorial work and correspondence required and the number of articles already awaiting publication. Exceptionally, the Editor may use discretion in determining whether a degree of accelerated publication could be offered. To avoid repetition, if a related article by the same authors, or some of them, is being offered to a different journal, two copies of that article must be provided, in confidence, for comparison.

Papers should normally comprise:

1. A *Summary* of the findings presented in the paper and the conclusions drawn from them.
2. A brief *Introduction* stating the purpose of the paper.
3. A concise account of the *Materials and Methods* used.
4. A record of the *Results*.
5. A *Discussion* of the significance of the results.
6. Any necessary *Acknowledgements* for assistance.
7. *References* to published work cited in the text, in alphabetical order. The form should be:
Komuro, T. (1969). The fine structure of crayfish muscle. *Journal of Electron Microscopy*, 18, 291-297. In the text, references to publications by three or more authors should be given in the style "Jones et al." on each occasion.

Titles of books must be given in full with publisher, place of publication and edition if other than first, e.g. Ebashi, S. and Endo, M. (1968). Calcium ion and muscle contraction. In: *Progress in Biophysics*, J. A. V. Butler and N. Noble, Eds, Pergamon Press, New York.

Authors may, if they wish, suggest not more than four keywords.

Before submitting manuscripts authors are recommended to consult recent issues of the *Journal* to see the form in which the articles appear. Systeme Internationale (S.I.) units should be used where appropriate.

Tables require captions and should be self-explanatory. Each column should have a heading that accurately describes all entries beneath. Tables should be submitted on separate sheets and designed to fit into the type area of one printed page or less. Extensive tabular matter may not need to be published but can be consulted by interested parties if a footnote indicates where it is available.

Characterization of Histopathological Alterations Associated with Urethral Obstruction Experimentally Induced in Rats

H.L.R. Costa*, **M.M.P. Rodrigues***, **C.C.M. Riani Costa***, **R.L. Amorim***,
R.K. Takahira*

** Department of Veterinary Clinics, São Paulo State University - UNESP, Botucatu, São Paulo State, Brazil*

SUMMARY

Urethral obstruction is a frequent emergency in Veterinary clinics. The persistent urethral obstruction leads to blockage of glomerular filtration, resulting in several alterations in the fluid, electrolytic and acid-base balance. Histopathological changes may occur in the kidneys and urinary bladder. Thus, this study aimed to prospectively characterize renal and vesical histopathological alterations due to urethral obstruction in rats. Twenty male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) with experimental urethral obstruction were included in the study. The animals were kept obstructed for 24 hours and then euthanatized for the collection of kidney and bladder fragments. The histopathological exam indicated many alterations in the kidneys and urinary bladder due to the obstructive process. In the kidneys, the most important alterations were the presence of protein in the tubular lumen, tubular dilatation and glomerular lesions, and in the urinary bladder were found transmural hemorrhage, separation of muscle fibers and inflammatory neutrophilic infiltrate in the bladder wall. In conclusion, the complete urethral obstruction during 24 hours induces important changes which can be detected using the histopathological exam.

Key words: experimental urethral obstruction, histopathological exam, rats Wistar

INTRODUCTION

The urinary system is responsible for the filtration of blood, producing and subsequently eliminating urine. The lower urinary tract, formed of bladder and urethra, is responsible for storing and periodically releasing the urine (Lulich *et al.*, 2004; McMurray *et al.*, 2006).

Diseases of the lower urinary tract are commonly observed in Veterinary Medicine. Clinical signs, independently of the cause (Osborne *et al.*, 1996; Kalkstein *et al.*, 1999), include dysuria, strangury, hematuria, pollakiuria, and partial or complete urethral obstruction (Kruger *et al.*, 1991; Westropp and Buffington, 2004; Hostutler *et al.*, 2005).

Urinary obstruction is the most important condition and is a common urological emergency in Veterinary clinics. It may affect any part of the urinary tract and has as consequence the blockage of renal filtration. The urethra is the main site of urinary obstruction (Cowgill, 2003).

In Veterinary Medicine, urethral obstruction is important in several species, mainly dogs and cats (Fossum, 2001). It is predominant in males, which is justified by the lower elasticity and diameter, and longer length of the urethra, compared to females (Reche Jr *et al.*, 1998; Hostutler *et al.*, 2005).

Animals with urethral obstruction may present vocalization during micturition, genital licking, abdominal pain at palpation and other localized signs in the lower urinary tract or systemic symptoms (Bartges *et al.*, 1996; Scott-Moncrieff, 1999). Typical signs of uremia in patients presenting post-renal azotemia include anorexia, vomiting, lethargy and weakness (Polzin *et al.*, 1996).

Persistent urethral obstruction leads to blockage of renal filtration, evolving to obstructive acute renal failure (Elliot and Cowgill, 2000). Partial or total compromising of

the renal functioning has severe consequences (Drobatz, 2003), and the fluid, electrolytic and acid-base balance are altered due to the interruption in the urinary flow.

The obstruction of the urethral flow and the continuous production of urine by the kidneys lead to a gradual pressure increase in the urethra and bladder. Such pressure is transmitted to the ureters and consequently to the Bowman's capsule. This increase in the retrograde pressure prevents the glomerular and tubular functioning (Bartges *et al.*, 1996). The interruption in glomerular filtration results in the accumulation of nitrogen metabolites and organic toxins, developing intense azotemia. The altered tubular function may cause retention of phosphorus, sodium, potassium, magnesium and other ions (Osborne *et al.*, 2004).

The magnitude of such alterations varies with the obstruction degree and duration. The persistence of complete urethral obstruction for two or three days can be fatal due to renal dysfunction and retention of metabolism products (Smith, 1998; Osborne *et al.*, 2004).

Even after the resolution of urethral obstruction, azotemia may develop due to renal lesion (Polzin *et al.*, 1996). Such defect in the renal functioning can be explained by the loss of parenchyma due to intrarenal pressure increase, cytokine production by the leukocyte infiltrate in the renal parenchyma, electrolytic imbalance, and fibrosis of the injured renal parenchyma (Saphasan and Sorrasuchart, 1984).

If the patient survives for enough time, the urethral obstruction may induce progressive loss of the renal parenchyma. Histologically, glomeruli are more preserved than tubular elements, resulting in the predominance of glomeruli in the residual cortical tissue. Fibrosis and cell infiltrate may occur (Morsing and Persson, 1991). The final stage

of renal injury secondary to obstructive uropathy typically involves tubulointerstitial and glomerular fibroses (Cochrane *et al.*, 2005).

Besides renal alterations, persistent urethral obstruction can lead to changes in the urinary bladder. Finco and Cornelius (1977) induced urethral obstruction in cats and observed severe hyperemic hemorrhage of the bladder in all cats that died before or shortly after obstruction relief.

Gabella and Uvelius (1999) evaluated structural changes in the urinary bladder of rats with complete urethral obstruction during a 24-hour period. After six hours of obstruction, there were congestion of intramural vessels and erythrocyte extravasation from mucosa vessels; between 12 and 24 hours, extravasation was highly intense and erythrocytes infiltrated the muscular layer. Ultrastructurally, there were severe damages in the nerve endings and, occasionally, lesion of muscle cells.

Urinary retention has been studied in experimental models like rats mainly for the evaluation of alterations related to the partial obstruction of the urinary flow (Sutherland *et al.*, 1998; McMurray *et al.*, 2006; Schroder *et al.*, 2006).

MATERIAL AND METHODS

The study included 20 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*), aged 45 days and weighed between 200 and 250 g. They were obtained in the Central Animal Facility of São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo State, Brazil. The adopted methodology was approved by the Ethics Committee on Animal Experimentation of the College of Veterinary Medicine and Animal Sciences - UNESP, Botucatu Campus.

Rats were subjected to general anesthesia using pentobarbital by the intraperitoneal route; then, urethral obstruction was induced through suture in the tip of the penis (nylon 3-0). The prepuce was sutured (nylon 3-0) to avoid auto-mutilation.

After induction of urethral obstruction, rats were kept during 24 hours and then subjected to euthanasia, for which thiopental (150mg/kg) was administered by the intraperitoneal route.

Soon after euthanasia, kidney and bladder fragments were collected and fixed in buffered neutral formalin until processing. Samples were embedded in paraffin; then, slides were prepared and stained with hematoxylin-eosin.

RESULTS

The main alteration was the presence of protein in the tubular lumen in 95% of the animals (19/20). The second most frequent change was tubular dilatation, present in 90% (18/20) of the evaluated animals. Glomerular lesions were detected in 70% (14/20) of the kidneys analyzed in the histopathological examination. There was renal pelvis dilatation in 45% (9/20) of the animals. The glomerular membrane was thickened in 40% (8/20) animals. Also, protein was present in the Bowman space in 40% (8/20) of the studied animals. One of the evaluated animals (5%) presented the following alterations: tubular necrosis and neutrophilic inflammatory infiltrate. Another animal (5%) had renal congestion (Table 1).

The main alteration in the bladders was transmural hemorrhage, detected in 95% (19/20) animals. Separation of muscle fibers was observed in 75% (15/20) of the animals included in the experiment. Neutrophilic inflammatory infiltrate in the bladder wall was presented in 75% (15/20) of the evaluated animals. The histopathological examination

revealed edema in the bladders of four animals (20%). There was ulceration in the vesical mucosa of two animals (10%) and necrosis in the bladder wall of one (5%) animal (Table 2).

DISCUSSION

Regarding to the renal histopathological examination, tubular damages were more evident than glomerular ones. The most frequent alterations were presence of protein in the tubular lumen (95% animals) and tubular dilatation (90% animals).

Glomerular lesions were observed in 70% of the animals. There was pelvis dilatation in 45%, glomerular membrane thickening in 40%, and presence of protein in the Bowman space in 40% of the animals.

The detected alterations are resultant of retrograde pressure increase and interruption in the normal functioning of the kidneys, both caused by the urethral obstruction induced in the animals during the 24-hour period.

Such abnormalities have never been reported for experimentally induced total urethral obstruction. They demonstrate that the obstructive process is capable of causing important structural alterations in the kidneys, identifying the most frequent ones by the histopathological exam. The reported alterations help understand the clinical and laboratorial changes observed during urethral obstruction, as well as after its resolution, and thus should be considered in the choice of treatment and in the establishment of prognosis for clinically affected animals.

The main vesical alterations found in the present study were: transmural hemorrhage and separation of muscle fibers. These alterations are due to the long time of exposure of the bladder wall to intense pressure and its consequent distension. Another

frequent change was the presence of neutrophilic infiltrate, which may indicate aseptic inflammation caused by the excessive pressure exerted by the urine on the bladder wall.

Other detected abnormalities were edema, mucosal ulceration and necrosis. These findings demonstrate the exacerbated pressure to which the bladder wall was exposed due to the interruption in the urinary flow.

The present findings confirm that the obstructive process is capable of causing histopathological alterations in the bladder. The report of such changes can contribute to the investigation of medicines to control the effects of urethral obstruction, especially those related to the bladder wall inflammation.

The data obtained in the present work lead to some conclusions. After a 24-hour period, urethral obstruction caused an increase in the retrograde pressure and an interruption in the normal functioning of the kidneys, resulting in several structural alterations. Urinary retention led to an intense pressure on the bladder wall, causing histopathological alterations.

The developed methodology can become an important model for therapeutic studies on complete urethral obstruction in Veterinary Medicine clinics.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the State of São Paulo Research Foundation (FAPESP) for supporting this project (Master's scholarship), and to the College of Veterinary Medicine and Animal Science, São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo State, Brazil, for providing conditions for the conduction of this experiment.

REFERENCES

Bartges, J.W., Polzin, D.J. and Barsanti, J.A. (1996). Pathophysiology of urethral obstruction. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **26**, 255-264.

Cochrane, A.L., Kett, M.M., Samuel, C.S., Campanale, N.V., Anderson, W.P., Hume, D.A., Little, M.H.; Bertram, J.F. and Ricardo, S.D (2005). Renal structural and functional repair in a mouse model of reversal of ureteral obstruction. *Journal of American Society of Nephrology*, **16**, 3623-3630.

Cowgill, L. D (2003). Acute renal failure: causes and outcomes. *Proceedings International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium*, **9**, 383-387.

Drobatz, K. J (2003). Emergency management of the critically ill cat with urethral obstruction. *Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine*, **21**, 328-330.

Elliot, D.A. and Cowgill, L.D (2000). Acute renal failure. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII Small Animal Practice*, J.D. Bonagura, Ed, WB Saunders Company, Philadelphia, p.173.

Finco, D.R. and Cornelius, L.M (1977). Characterization and treatment of water, electrolyte, and acid-base imbalances of induced urethral obstruction in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, **38**, 823-830.

Fossum, T.W (2001). Cirurgia da bexiga e uretra. In: *Cirurgia de Pequenos Animais*, T.W. Fossum, Ed, Roca, São Paulo, pp. 555-563.

Gabella, G. and Uvelius, B (1999). Structural changes in the rat bladder after acute outlet obstruction. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, **33**, 32-37.

Hostutler, A.R., Chew, D.J. and Dibartola, S.P (2005). Recent concepts in feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **35**, 147-170.

Kalkstein, T.S., Kruger, J.M. and Osborne, C.A (1999). Feline lower urinary tract disease. Part I: clinical manifestation. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinary*, **21**, 15-26.

Kruger, J.M., Osborne, C.A., Goyal, S.M. and Wickstrom, S.L. (1991). Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **199**, 211-216.

Lulich, J.P., Osborne, C.A., Bartges, J.W. and Lekcharoensuk, C. (2004). Doenças do trato urinário inferior dos caninos. In: *Tratado de Medicina Interna Veterinária*, (5th Edit.), S.J. Ettinger and E.C. Feldman, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp.1841-1877.

Mcmurray, G., Casey, J.H. and Naylor, A.M. (2006). Animal models in urological disease and sexual dysfunction. *British Journal of Pharmacology*, **147**, S62-S79.

Morsing, P. and Persson, A.E. (1991). Tubuloglomerular feedback in obstructive uropathy. *Kidney International*, **32**, S110-S114.

Osborne, C.A., Kruger, J.M. and Lulich, J.P. (1996). Feline lower urinary tract disorders - definition of terms and concepts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **26**, 169-179.

Osborne, C.A., Kruger, J.M., Lulich, J.P., Polzin, D.J. and Lekcharoensuk, C. (2004). Doenças do trato urinário inferior dos felinos. In: *Tratado de Medicina Interna Veterinária*, (5th Edit.), S.J. Ettinger and E.C. Feldman, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp.1802-1841.

Polzin, D.J., Osborne, C.A. and Bartges, J.W. (1996). Management of postrenal azotemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **26**, 507-513.

Reche Junior, A., Hagiwara, M.K. and Mamizuka, E (1998). Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, **35**, 69-74.

Saphasan, S. and Sorrasuchart, S (1984). Factors inducing post-obstructive diuresis in rats. *Nephron*, **38**, 125-133.

Schroder, A., Colli, E., Maggi, M. and Andersson, K.E. (2006). Effects of a vitamin D3 analogue in a rat model of outlet obstruction. *BJU International*, **98**, 637-642.

Scott-Moncrieff, C.R. (1999). Dysuria. In: *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, J. BAINBRIDGE and J. ELLIOTT, Eds, BSAVA, United Kingdom, pp.19-27.

Smith, C.W. (1998). Afecções cirúrgicas da uretra. In: *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*, (2nd Edit.), D. SLATTER, Ed, Manole, São Paulo, pp.1737-1749.

Sutherland, R.S., Baskin, L.S., Kogan, B.A. and Cunha, G. (1998). Neuroanatomical changes in the rat bladder after bladder outlet obstruction. *British Journal of Urology*, **82**, 895-901.

Westropp, J.L. and Buffington, C.A.T. (2004). Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **34**, 1043-1055.

TABLES

Table 1: Histopathological alterations in the kidneys associated with complete urethral obstruction experimentally induced in rats, after 24 hours of obstruction (n = 21)

Alteration	Absent	Present
Protein in the tubular lumen	5%	95%
Tubular dilatation	10%	90%
Glomerular lesion	30%	70%
Pelvis dilatation	55%	45%
Glomerular membrane thickening	60%	40%
Protein in the Bowman space	60%	40%
Congestion	95%	5%
Neutrophilic infiltrate	95%	5%
Tubular necrosis	95%	5%

Table 2: Histopathological alterations in the urinary bladder associated with complete urethral obstruction experimentally induced in rats, after 24 hours of obstruction (n = 21)

Alteration	Absent	Present
Transmural hemorrhage	5%	95%
Neutrophilic infiltrate	25%	75%
Separation of muscle fibers	25%	75%
Edema	80%	20%
Mucosa ulceration	90%	10%
Necrosis	95%	5%