

Morfofisiologia renal de ratas Wistar submetidas ao protocolo redução de ninhada

Renal Morphophysiology of Wistar
females rats submitted to the protocol of
brood reduction

Mônica Dos Santos Mucio Loiola

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas – DFS
msmucio@ig.com.br

Nayra Thais Delatorre Branquinho

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas – DFS

Elizete Rosa dos Santos

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas – DFS

Gláucia Midori Sakakima

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas – DFS

Maria Montserrat Diaz Pedrosa

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas - DFS

Edmara Aparecida Baroni

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de
Ciências Fisiológicas - DFS
eabaroni@gmail.com

Resumo

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase corporal. Alterações na função renal podem provocar prejuízos importantes ao organismo como um todo e levar a doença renal crônica (DRC). De modo geral, as afecções renais decorrentes da obesidade estão associadas à lesão glomerular, proteinúria, esclerose glomerular segmentar e focal que contribuem para a gênese da DRC. Considerando esse contexto, o presente trabalho teve como objetivo analisar a função e estrutura renal de ratas Wistar com 120 dias de idade, submetidas ao protocolo redução de ninhada durante a amamentação, o que leva os filhotes à hiperalimentação causando sobrepeso entre outros fatores. Nesse protocolo, as ratas do grupo controle (GC), ficam com nove filhotes durante lactação e as do grupo redução de ninhada (GR), ficam com três filhotes. Após a amamentação, os filhotes fêmeas foram acompanhados por 120 dias. Foi observado que os animais do grupo GR apresentaram aumento significativo no peso corporal apenas aos 21 dias de idade. Não foi observado alteração nem na taxa de filtração glomerular e nem na proteinúria dos animais do grupo GR. A análise do tecido renal, mostrou alças glomerulares preservadas sem a presença de infiltrado inflamatório nos dois grupos. Também foi observado normalidade na função tubular com relação a excreção do Na^+ e K^+ e região tubulointerstitial preservada, sem presença de infiltrado inflamatório e sem fibrose.

Palavras-chave

Redução de ninhada; Morfologia Renal; Função Renal

Abstract

The kidneys are vital organs for the maintenance of body homeostasis. Changes in renal function may cause important damage to the body as a whole and lead to chronic kidney disease (CKD). In General, renal diseases resulting from obesity are associated with glomerular lesion, proteinuria, focal and segmental glomerular sclerosis, which contribute to the genesis of CKD. Given this context, the present work aimed to study the influence of brood reduction protocol on renal structure and function in Wistar puppies (females). Mothers rats were divided into two groups, the control group (GC), which remained with nine puppies during lactation and the brood reduction Group (GR), who stayed with three cubs. The young females were accompanied by 120 days. Our results show that the young females pussy submitted to brood reduction presented an increase in body weight only to 21 days of age. There was no change in glomerular filtration rate and proteinuria, indicating that their young Wistar, submitted to brood reduction protocol while breastfeeding, showed no change in glomerular function. Associated with these parameters, analysis of kidney tissue showed Glomerular handles preserved without the presence of inflammatory infiltrate. Normalcy was also observed in tubular function with respect to excretion of Na^+ and K^+ and tubulointerstitial region preserved, without the presence of fibrosis and inflammatory infiltrate.

Key words

Brood Reduction Protocol, Renal Morphology, Renal Function

Introdução

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase corporal. Contribuem para o equilíbrio hidroeletrólítico, a regulação da pressão arterial, a manutenção da osmolaridade, do pH e da glicemia, em caso de jejum prolongado, além de ser o principal meio para a excreção de produtos do metabolismo e de substâncias químicas estranhas ao organismo (Guyton e Hall, 2008; Curi e Araújo Filho, 2009). Portanto, alterações na função renal podem provocar prejuízos importantes ao organismo.

A doença renal crônica (DRC) geralmente se desenvolve após uma lesão renal inicial, seguida da perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. Com o aumento do comprometimento, os rins não conseguem manter as suas funções, sendo comum o aparecimento de complicações como desnutrição, anemia, acidose metabólica e doença óssea. Quando os rins não conseguem manter a normalidade do meio interno, faz-se necessária a terapia de substituição renal, pela hemodiálise ou o transplante renal (Coresh e Macquilan, 2003; Stigant et al., 2003; Bastos et al., 2004; Oliveira et al., 2005; Wahba e Mak, 2007; Miranda et al., 2009; Paige e Nagami, 2009; Eknayan, 2011).

Mesmo sendo uma doença de grande importância clínica, que constitui um grave problema de saúde pública e gera elevados gastos, tanto no Brasil quanto em outros países, a DRC ainda é uma patologia subdiagnosticada e subtratada (Bastos et al., 2004; Romão Junior, 2004; Jaber e Madias, 2005; Caballero, 2007; Eknayan, 2011).

Em 2012, no censo publicado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, estimou-se que há 97.586 pacientes em diálise no país, dos quais 1.722 são pacientes com idade inferior a 18 anos (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2013).

Vários fatores estão intimamente associados ao desenvolvimento da doença renal crônica (DRC). Os mais importantes são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes melitus (DM) e a obesidade (Abrass, 2004; Beltrame et al., 2004; Batista, 2005; Contreras et al., 2005; Souza e Figueiredo, 2005; Srivastava, 2006; Eknayan, 2011).

A obesidade é uma doença crônica que afeta a qualidade de vida. Essa patologia está sendo considerada uma epidemia mundial, atingindo indivíduos de todas as faixas etárias e de diferentes níveis sociais. Os índices de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes também são crescentes. Com isso, a obesidade é uma patologia preocupante, pois o aumento da prevalência do excesso de peso na infância é precursor de sobrepeso e obesidade no adulto. (Waki e Tontonoz, 2007; Farmer, 2008; Guimarães et al., 2010).

O papel da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica tem sido objeto de vários estudos. Estudos em animais e em seres humanos obesos têm demonstrado que obesos com lesão nos rins apresentam alterações na hemodinâmica renal. O comprometimento da função renal, avaliado pelo aumento da taxa de filtração glomerular, foi observado em 25,5% dos indivíduos com aumento do índice de massa corpórea. De modo geral, as afecções renais decorrentes da obesidade estão associadas a lesão glomerular, proteinúria, esclerose glomerular segmentar e focal que contribui para a gênese da doença renal crônica (Abrass, 2004; Rosa et al, 2005; Agnana et al., 2005; Srivastava, 2006; Zhang et al., 2005; Valezi e Machado, 2011; Alicic et al., 2013; Wickman e Kramer, 2013).

O termo “Síndrome Metabólica” descreve um transtorno causado por um conjunto de fatores de risco ao indivíduo, usualmente relacionados à deposição de gordura e à resistência à insulina. E para diagnosticá-la, a organização mundial da saúde (OMS) determina que estejam presentes três ou mais dos seguintes fatores: aumento da circunferência abdominal; elevados níveis de triglicérides; baixas taxas de colesterol HDL; hipertensão arterial e hiperglicemia (Srivastava, 2006).

A taxa de obesidade e a incidência da síndrome metabólica são diretamente proporcionais (Zhang et al., 2005). Quanto maior a quantidade de elementos presentes, maior será o risco de desenvolvimento da doença renal crônica (Srivastava, 2006; Zhang et al., 2005).

Existem vários modelos experimentais para o estudo da obesidade. Um deles é o protocolo de redução de ninhada, onde ratas prenhes são criadas em condições normais de alimentação durante a gestação. Logo após o terceiro dia de vida dos filhotes, há uma redução de ninhada, onde apenas três animais permanecem com a mãe durante o período de lactação. Assim, ocorre uma “programação metabólica” que leva os filhotes à hiperalimentação (Rodrigues et al., 2007). Essa hipernutrição durante o aleitamento causa hiperfagia, sobrepeso, aumento de gordura corporal e hiperinsulinemia no período de lactação. Na vida adulta, o sobrepeso persiste e continua a ser acompanhado por várias alterações comuns à síndrome metabólica, tais como: hiperfagia, resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento da pressão sistólica e obesidade (Plagemann et al., 1992a; Plagemann et al., 1999b).

Considerando esse contexto, o presente trabalho teve como objetivo analisar o efeito da obesidade sobre a função renal e estrutura glomerular e tubulointersticial de filhotes fêmeas Wistar, por meio do protocolo redução de ninhada.

Metodologia

Os experimentos foram realizados de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCal/CONCEA) e foram aprovados pelo Comitê de Conduta Ética no uso de Animais em Experimentações da UEM (CEAE-UEM) - Protocolo 089/2012.

Modelo de Obesidade

O Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá forneceu quatro ratas prenhas, sem idade especificada, que foram alojadas individualmente em caixas de polipropileno no biotério setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas, onde deram à luz. Durante o período de lactação, três ratas tiveram suas ninhadas reduzidas a três filhotes fêmeas para o grupo “redução de ninhada” (GRN) e uma rata foi preservada com nove filhotes fêmea para servirem de controle (GC). Os outros filhotes fêmeas foram utilizados em outro experimento e os machos descartados. As ninhadas permaneceram com as mães até o desmame (21 dias de idade), quando foram divididos em dois grupos: grupo controle sedentário (GC) e grupo redução de ninhada sedentário (GR). Depois, foram acompanhadas por 120 dias sob condições controladas de luz (12 horas claro/12 horas escuro) e temperatura ($22 \pm 2^\circ \text{C}$), com suprimento à vontade de água e ração (Nuvilab CR1[®]). O peso dos filhotes (fêmeas) foi registrado aos 21, 90 e 120 dias. A aferição do comprimento nasoanal foi realizada no dia da eutanásia, aos 120 dias de vida dos filhotes (fêmeas).

Procedimento Experimental

Após 120 dias, os filhotes fêmeas foram colocadas em gaiolas metabólicas individuais para mensuração da ingestão hídrica, do volume urinário e coleta da urina de 12 horas. Também foi realizada a coleta do sangue para a dosagem da creatinina plasmática. A eutanásia das ratas ocorreu aos 120 dias de idade e foi por aprofundamento de anestesia (pentobarbital sódico, 120 mg/kg de peso corporal, intraperitoneal), com os animais em jejum noturno. Os rins foram retirados, fixados em Metacarn, desidratados e incluídos na parafina, em seguida cortados na espessura de 5µm e corados pelo Tricrômico de Masson.

Dosagens Bioquímicas

As análises bioquímicas sanguíneas e urinárias foram realizadas com uso de kits comerciais padronizados (Gold Analisa) e analisador bioquímico semiautomático (Bioplus Bio-200). A creatinina plasmática e urinária foi quantificada pela metodologia colorimétrica de ponto final e a proteinúria por método enzimático. Para a quantificação do Na⁺ e K⁺ da urina utilizou-se o fotômetro de chama (Micronal B-262).

Análise Estatística

Para análise estatística, foi feito o Teste “t” de *Student*, com o auxílio do programa “Statistica” (*Data analysis software system*, versão 7), adotando o valor de significância $p > 0,05$.

Resultados

Peso Corporal, Comprimento Nasoanal e Peso dos Rins

Os filhotes foram pesados aos 21, 90 e 120 dias de idade. Foi observado aumento significativo no peso corporal nos animais do grupo GR somente aos 21 dias de idade ($p = 0,00043$). O comprimento nasoanal final e o peso dos rins não apresentaram diferença significativa entre os grupos ($p = 0,9467$ e $p = 0,5171$, respectivamente) (Tabela 1).

Tabela 1. Peso corporal, comprimento nasoanal e peso dos rins dos filhotes dos grupos GC (n = 7) e GR (n = 7).

Grupos	Peso corporal (g)			Comprimento nasoanal (cm)	Peso dos rins (g)	
	21 dias	90 dias	120 dias	Final	Direito	Esquerdo
GC	35,0 ± 3,30*	271,7 ± 13,09	292,2 ± 13,21	22,9 ± 0,18	0,94 ± 0,02	0,89 ± 0,02
GR	50,9 ± 10,56*	263,5 ± 16,71	288,5 ± 18,36	21,7 ± 0,24	0,86 ± 0,03	0,87 ± 0,03

Valores expressos em média ± desvio padrão. A presença de * indica que há diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Ingestão hídrica, volume urinário, proteinúria e taxa de filtração glomerular (TFG).

Não foi observado diferença significativa entre o grupo controle (GC) e redução de ninhada (GR), na ingestão de água (mL/12h) ($p = 0,9913$), no volume da urina de 12 horas ($p = 0,9768$), na excreção de proteína na urina ($p = 0,9994$) e na TFG ($p = 0,6271$) (Tabela 2).

Tabela 2. Ingestão hídrica, volume urinário, proteinúria e taxa de filtração glomerular (TFG) dos filhotes fêmeas dos grupos GC (n = 7) e GR (n = 7).

Grupos	Ingestão Hídrica (mL)	Vol. Urinário (mL)	Proteinúria (mg/24h)	TFG (mL/min/100g)
GC	9,43 ± 2,99	10,41 ± 1,64	1,0 ± 0,34	0,23 ± 0,05
GR	7,57 ± 4,28	8,56 ± 3,83	0,99 ± 0,44	0,19 ± 0,04

Valores expressos em média ± desvio padrão. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$) em nenhum dos parâmetros.

Excreção Urinária do Na⁺ e K⁺

Não houve diferença significativa entre os grupos nem na excreção urinária do Na⁺ ($p = 0,9527$) nem na do K⁺ ($p = 0,8105$) (Tabela 3).

Tabela 3. Excreção urinária de Na⁺ e K⁺ dos filhotes fêmeas dos grupos GC (n = 7) e GR (n = 7).

Grupos	Na ⁺ (mEq/12 h)	K ⁺ (mEq/12h)
GC	0,27±0,09	0,05±0,02
GR	0,31±0,20	0,04±0,01

Valores expressos em média ± desvio padrão. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$) em nenhum dos parâmetros.

Análise do Tecido Renal

A análise da região glomerular mostrou glomérulos com as alças bem preservadas sem presença de infiltrado inflamatório e sem esclerose tanto nas ratas controles como nas que foram submetidas à redução de ninhada (GC e GR) (Figura 1).

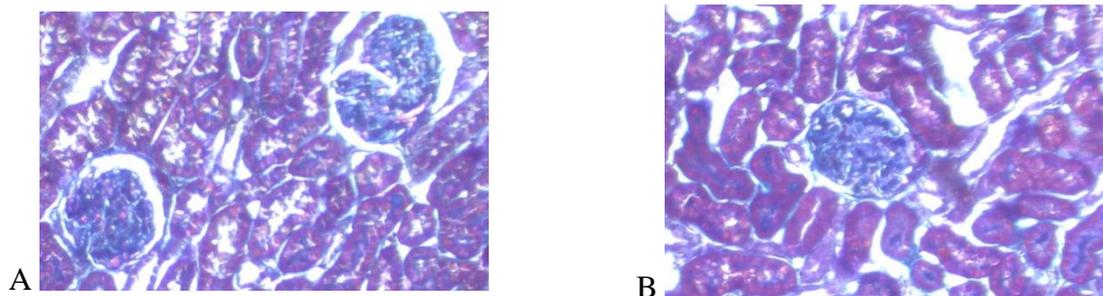


Figura 1. Cortes histológicos do córtex renal de filhotes fêmeas Wistar corados pelo Tricrômico de Masson. Aumento original: 10x. Imagens representando a região glomerular. A) GC (barra de calibração 20 μ m) e B) GR (barra de calibração 20 μ m). Observar nas duas imagens, glomérulos com alças bem preservadas sem a presença de infiltrado inflamatório e esclerose.

A análise da região tubulointersticial mostrou interstício tubular bem preservado sem presença de infiltrado inflamatório e sem fibrose tanto no tecido renal das ratas controles (Figura 2-A) quanto das submetidas ao protocolo redução de ninhada (Figura 2-B).

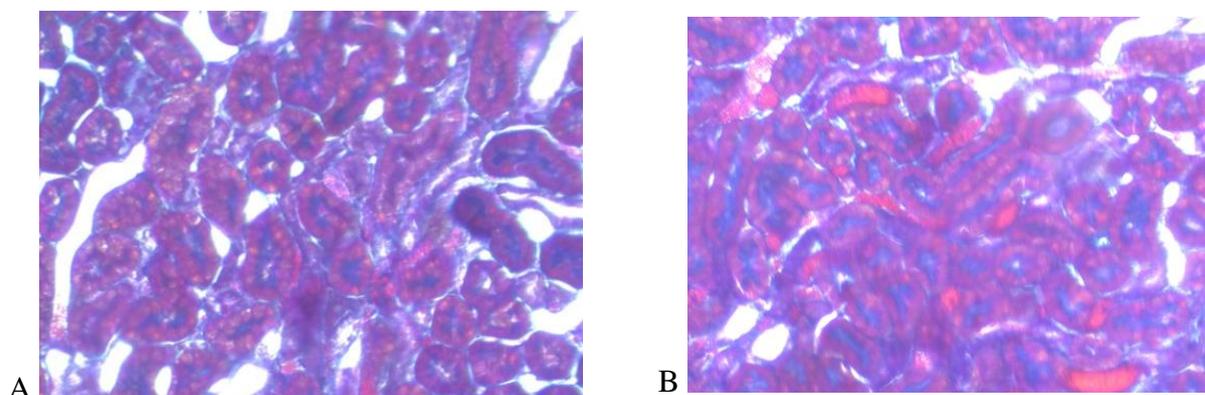


Figura 2. Cortes histológicos do córtex renal de filhotes fêmeas Wistar corados pelo Tricrômico de Masson. Aumento original: 10x. Imagens representando a região tubulointersticial. A) GC (barra de calibração 20 μ m) e B) GR (barra de calibração 20 μ m). Observar nas duas imagens interstício tubular bem preservado sem presença de infiltrado inflamatório e fibrose.

Discussão

A privação ou excesso de nutrientes, numa intensidade e em períodos críticos do desenvolvimento, como na fertilização, gestação, lactação e puberdade, podem levar a alterações metabólicas e neuroendócrinas que por sua vez, podem permanecer na vida adulta e caracterizar o processo denominado de “Programação Metabólica” (Waterland e Garza, 1999).

O leite materno garante o crescimento dos tecidos e órgãos e induz modificações nas vias metabólicas celulares, as quais podem adaptar-se a falta ou ao excesso de nutrientes. Essas adaptações por sua vez, podem favorecer o aparecimento de doenças na idade adulta (Lucas, 1998; Waterland e Garza, 1999).

Um estudo realizado por Cunha (2007) com filhotes machos de ratas Wistar, demonstrou que a hiperalimentação na lactação induz um processo de “Programação Metabólica” que leva ao aumento do peso corporal na idade adulta. Além disso, Plagemann et al. (1999a e b) e Rodrigues et al. (2007), demonstraram que o protocolo redução de ninhada provoca alterações na estrutura e função de áreas hipotalâmicas levando a um aumento no consumo de alimentos.

Nossos resultados mostraram que filhotes fêmeas resultantes do protocolo de redução de ninhada apresentaram aumento significativo no peso corporal somente aos 21 dias de idade. Aos 90 e 120 dias o peso corporal dessas ratas não apresentou diferença significativa com as ratas controles. Também observamos que o crescimento dos filhotes fêmeas resultantes da redução de ninhada não foi diferente dos controles.

Nos rins, a superalimentação pós-natal em ratos nascidos com um peso adequado, pode levar ao aumento de aproximadamente 20% na nefrogênese, por estimular fatores envolvidos na transcrição e crescimento da matriz extracelular (Burrow, 2000; Boubred et al., 2007). Essas alterações por sua vez, podem levar a hipertensão nos capilares glomerulares e na sua estrutura (Boubred et al., 2009).

A superalimentação, nos primeiros 21 dias de vida da ninhada, fornece uma disponibilidade maior de vitaminas, eletrólitos, proteínas. O aumento na ingestão de sódio e de proteína, pode levar hiperfiltração glomerular e induzir hipertensão arterial sistêmica sustentada que por sua vez, pode provocar lesões glomerulares em animais adultos (Brenner et al., 1982; Griffin et al., 2000; Kreutz et al., 2000; Nenov et al., 2000; Sanders et al., 2005; Griffin et al., 2008).

O sódio é o principal íon do líquido extracelular e a manutenção do balanço do sódio é importante para o equilíbrio hidroeletrólítico do LEC. O seu controle é realizado pelos rins por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático renal, peptídeos natriuréticos atriais e hormônio Anti-Diurético (ADH) que contribui para o balanço hídrico (Furlan e Gazola, 2005; Guyton e Hall, 2011).

Nossos resultados mostraram normalidade na ingestão hídrica e no volume urinário dos filhotes fêmeas resultantes da redução de ninhada. Também observamos que a excreção do Na^+ não foi estatisticamente diferente do controle.

A concentração do íon K^+ no líquido extracelular é determinada pelo equilíbrio entre a sua ingestão e excreção, sendo os rins os principais responsáveis pela manutenção desse equilíbrio, processo que depende da reabsorção e/ou secreção que acontece na região

tubulointersticial dos rins (Stanton e Koeppen, 2009). Não observamos diferença significativa na excreção urinária do potássio nos filhotes fêmeas resultantes da redução de ninhada.

Os rins apresentam duas regiões distintas, uma mais externa, o córtex, e outra mais interna, a medula. Essas regiões são constituídas por néfrons, os quais possuem elementos vasculares e tubulares. Os elementos vasculares são representados pela rede arterial renal que se ramifica formando a rede capilar glomerular que em conjunto formam o glomérulo renal. E, os elementos tubulares são divididos em túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e coletor, regiões com características morfofuncionais bem distintas (Stanton e Koeppen, 2009; Furlan e Gazola, 2005).

A parede capilar glomerular é a membrana de filtração e consistem em uma fina camada de células endoteliais fenestradas, uma membrana basal glomerular (MBG) e células epiteliais viscerais (podócitos). Os glomérulos renais são a porção vascular do néfron onde o sangue é filtrado (Curi e Araújo Filho, 2009).

A proteinúria é um importante parâmetro para análise da função glomerular. Em condições normais, a membrana de filtração do glomérulo renal restringe a filtração dos constituintes do plasma com base não apenas no tamanho, mas também na carga elétrica. E a carga elétrica negativa é predominante nesta membrana, devido a maior presença de elementos com cargas negativas. Qualquer alteração na membrana de filtração glomerular que diminua a quantidade de cargas negativas provoca um aumento na filtração de proteínas (Furlan e Gazola 2005, Widmaier et al., 2006; Stanton e Koeppen, 2009). Nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa na proteinúria dos filhotes fêmeas resultantes do protocolo de redução de ninhada, portanto, não houve alteração da função glomerular destes animais.

Outro parâmetro importante da função renal é a taxa de filtração glomerular (TFG), que pode ser determinada pela taxa de depuração da creatinina, um produto da metabolização da creatina no músculo esquelético, com síntese constante, cuja excreção é feita pelos rins também de maneira constante, mantendo assim um nível plasmático adequado. A creatinina é utilizada para avaliar a TFG por ser livremente filtrada nos glomérulos e não sofrer reabsorção e secreção significativa nos túbulos renais. Portanto, a depuração plasmática adequada da creatinina depende da integridade da função glomerular (Bastos et al., 2010).

A taxa de filtração glomerular varia de acordo com a idade, sexo e massa muscular. A TFG diminui com a idade, sendo que filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73m² representa diminuição de cerca de 50% da função renal normal e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC (Bastos et al., 2010). Nossos resultados mostraram

que os filhotes fêmeas resultantes do protocolo de redução de ninhada apresentaram TFG dentro dos níveis de normalidade.

Quando alguma doença afeta os glomérulos (glomerulonefrites), vários grupos celulares (principalmente monócitos e macrófagos) e mediadores (fatores de crescimento, complemento, citocinas, moléculas de adesão, etc.) são ativados no interstício, provocando inflamação e esclerose renal (Rodríguez et al., 2005).

A análise do tecido renal mostrou que a região glomerular dos filhotes fêmeas resultantes da redução de ninhada apresentou glomérulos com alças bem preservadas sem a presença de infiltrado inflamatório e sem esclerose.

A região entre o espaço extravascular e intertubular do rim é chamada de interstício renal, e é limitada pelas membranas basolaterais dos túbulos e pela parede dos capilares peritubulares. O interstício renal funciona como modulador de quase todas as trocas que ocorrem ao longo dos vasos capilares e túbulos do parênquima renal. Além disso, fornece suporte estrutural, produz fatores autacóides, como a adenosina e a prostaglandina (Gartner e Hiatt, 2001; Riella, 2003; Kumar et al., 2005; Sherwood, 2011).

O espaço intersticial normal é compacto, sendo ocupado pelos capilares peritubulares fenestrados e um pequeno número de células semelhantes a fibroblastos. Qualquer dilatação nesse espaço geralmente é anormal, caracterizando-se como doença intersticial aguda, devido a edema ou infiltração por células inflamatórias ou como doenças intersticiais crônicas, que podem ser causadas por acúmulo de células inflamatórias e tecido fibroso (Kumar et al., 2005).

Nossos resultados mostraram que filhotes fêmeas resultantes do protocolo redução de ninhada apresentaram interstício renal preservado, sem infiltrado inflamatório e fibrose.

Conclusão

A não alteração da taxa de filtração glomerular e da proteinúria indicam que filhotes fêmeas Wistar, com 120 dias de idade, submetidos ao protocolo de redução de ninhada durante a amamentação, não apresentaram alteração da função glomerular. Associado a esses parâmetros, a análise do tecido renal mostrou alças glomerulares preservadas sem a presença de infiltrado inflamatório. Também foi observado normalidade na função tubular com relação a excreção do Na⁺ e K⁺ e região tubulointersticial preservada, sem presença de infiltrado inflamatório e sem fibrose.

Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora, Edmara Aparecida Baroni, pela sua paciência, dedicação e responsabilidade em transmitir seus conhecimentos, ao meu esposo Rodolfo Zanardi Loiola que sempre me apoiou e incentivou, as minhas colegas de turma, Elizete e Gláucia, pela concessão dos materiais com o modelo experimental já executado, a minha colega, Nayra que participou na realização dos experimentos e as técnicas Márcia e Valéria, pela paciência e clareza na explicação dos experimentos.

Referências

ABRASS, C. K. Overview Obesity: what does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol*, vol. 15, p. 2768-2772, 2004.

AGNANA, S.; VACHHARAJANI, V. T.; GUPTA, R.; ATRAY, N. K.; VACHHARAJANI, T. J. Does treating obesity stabilize chronic kidney disease? *BMC Nephrology*, vol. 6, n. 7, 2005.

ALICIC, R. Z.; PATAKOTI, R.; TUTTLE, K. R. Direct and indirect effects of obesity on the kidney. *National Kidney Foundation. Elsevier*, vol. 20, n. 2, p. 121-127, 2013.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de diálise SBN 2012. Disponível: <<http://www.sbn.org.br/pdf/publico2012.pdf>>. Acesso em: agosto de 2013.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRZTAIN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras*, vol. 56, n. 2, p. 248-53, 2010.

BASTOS, M. G.; CARMO, W. B.; ABRITA, R. R.; ALMEIDA, E. C.; MAFRA, D.; COSTA, D. M. N.; GONÇALVES, J.; OLIVEIRA, L. A.; SANTOS, F. R.; PAULA, R. B. Doença renal crônica: problemas e soluções. *J. Bras. Nefrol*, vol. 26, p. 202-215, 2004.

BATISTA, L. K. C. Manuseio da doença renal crônica em pacientes com hipertensão e diabetes. *J. Brasileiro de Nefrologia*, vol. 27, n. 1, p. 8-14, 2005.

BELTRAME, R. E.; GUILHEN, J. C.; ARAÚJO, I.; ZANOLLI, M. Nephropathy in diabetic patients x nephropathy in non-diabetic patients – analysis on 221 patients in marília medical shool hospital. *Rev. Bras. Med*, vol. 61, n. 5, p. 296-304, 2004.

BOUBRED, F.; BUFFAT, C.; MARC, J. F.; DANIEL, L.; TSIMARATOS, M.; OLIVER, C.; LELIÈVRE, P. M.; SIMEONI, U. Effects of early postnatal hypernutrition on nephorn number and long-term renal function and structure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 293, p. 1944-1949, 2007.

BOUBRED, F.; DANIEL, L.; BUFFAT, C.; MARC, J. F.; TSIMARATOS, M.; OLIVER, C.; DIGNAT, G. F.; LELIÈVRE, P. M.; SIMEONI, U. Early postnatal overfeeding induces early chronic renal dysfunction in adult male rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 297, p. 943-951, 2009.

BRENNER, B. M.; MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*, vol. 307, p. 652-659, 1982.

BURROW, C. R. Regulatory molecules in kidney development. *Pediatr Nephrol*, vol. 14, p. 240-53, 2000.

CABALLERO, B. The Global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*, vol. 29, p. 1-5, 2007.

CONTRERAS, G.; GREENE, T.; AGODOA, L. Y.; CHEEK, D. A.; JUNCO, G.; DOWIE, D.; LASH, J.; LIPKOWITZ, M.; MILLER, E. R. 3rd.; OJO, A.; SIKI, M.; WILKENING, B.; TOTO, R. D. Blood pressure control, drug therapy and kidney disease. *Hypertension*, vol. 46, p. 44-50, 2005.

CORESH, J.; MACQUILAN, A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Kidney Dis*, vol. 41, n. 1, p. 01-12, 2003.

CUNHA, A. C. S. R. Influência da hiperalimentação na lactação sobre o processo de estímulo-secreção de insulina *in vitro*. Rio de Janeiro. 2007. 52 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2007.

CURI, R.; ARAÚJO, FILHO J. P. Fisiologia renal. In: GERHARD, M. Fisiologia básica. Guanabara Koogan. 2009. 507 p.

EKNOYAN, G. Obesity and kidney disease. *Nefrologia*, vol. 31, n. 4, p. 397-403, 2011.

FARMER, S. R. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes Dev*, vol. 22, n. 10, p. 1269-75, 2008.

FURLAN, M. P.; GAZOLA, V. Sistemas excretores em humanos e animais. Eduem: Maringá, 2005, 58 p.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. Color textbook of histology. 2. ed. Baltimore: Saunders, 2001.

GRIFFIN, K. A.; KRAMER, H.; BIDANI, A. K. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*, vol. 294, p. 685-696, 2008.

GRIFFIN, K. A.; PICKEN, M. M.; CHURCHILL, M.; CHURCHILL, P.; BIDANI, A. K. Functional and structural correlates of glomerulosclerosis after renal mass reduction in the rat. *J Am Soc Nephrol*, vol. 11, p. 497-506, 2000.

GUIMARÃES, N. G.; DUTRA, E. S.; ITO, M. K.; CARVALHO, K. M. B. Adesão a um programa de aconselhamento nutricional para adultos com excesso de peso e comorbidades. *Revista de nutrição, São Paulo*, vol. 23, n. 3, p. 323-333, 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. 6. ed. Guanabara Koogan, 2008.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

JABER, B. L.; MADIAS, N. E. Progression of chronic kidney: can it be prevented or arrested? *J. Medicine*, vol. 12, n. 118, p. 1323-1330, 2005.

KREUTZ, R.; KOVACEVIC, L.; SCHULZ, A.; ROTHERMUND, L.; KETTELER, M.; PAUL, M. Effect of high NaCl diet on spontaneous hypertension in a genetic rat model with reduced nephron number. *J Hypertens*, vol. 18, p. 777-782, 2000.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças*. 7. ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2005.

LUCAS, A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr*, vol. 128, n. 2, p. 401-406, 1998.

MIRANDA, S. P.; MACEDO, R. N.; SILVA-JUNIOR, G. B.; DAHER, E. F. Síndrome cardiorenal: fisiopatologia e tratamento. *Assoc. Med. Bra*, vol. 55, n.1, p. 89-94, 2009.

NENOV, V. D.; TAAL, M. W.; SAKHAROVA, O. V.; BRENNER, B. M. Multi-hit nature of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 9, p. 85-97, 2000.

OLIVEIRA, M. B.; ROMÃO-JUNIOR, J. E.; ZATZ, R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention and treatment. *Kidney Intern*, vol. 68, n. 97, p. 82-86, 2005.

PAIGE, N. M.; NAGAMI, G. T. The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew. *Mayo Clin Proc*, vol. 84, n. 2, p. 180-186, 2009.

PLAGEMANN, A.; HEIDRICH, I.; GÖTZ, F.; ROHDE, W.; DÖRNER, G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol*, vol. 99, n. 3, p. 154-158, 1992.

PLAGEMANN, A.; HADER, T.; RAKE, A.; JANERT, U.; MELCHIOR, K.; ROHDE, W.; DORNER, G. Morphological alterations of hypothalamic nuclei due to intrahypothalamic hyperinsulinism in newborn rats. *Int J Dev Neurosci*, vol. 17, n. 1, p. 37-44, 1999.

PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; RAKE, A.; VOITS, M.; FINK, H.; ROHDE, W.; DORNER, G. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res*, vol. 836, n. 1-2, p. 146-155, 1999.

RIELLA, M. C. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

RODRIGUES, A. L.; SOUZA, E. P.; SILVA, S. V.; RODRIGUES, D. S.; NASCIMENTO, A. B.; BARJA-FIDALGO, C.; FREITAS, M. S. Low expression of insulin signaling molecules impairs glucose uptake in adipocytes after early overnutrition. *J Endocrinol*, vol. 195, n. 3, p. 485-94, 2007.

RODRÍGUEZ, B. I.; JOHNSON, J. R.; HERRERA, J. A. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney International*, vol. 68, n. 99, p. 82-86, 2005.

ROMÃO-JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J. Bras. Nefrol*, vol. 26, n. 1, p. 1-3, 2004.

ROSA, E. C.; ZANELLA, M. T.; RIBEIRO, A. B.; KOHLMANN-JUNIOR, O. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cárdio-renal: uma revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, São Paulo, vol. 49, n. 2, p. 196-204, 2005.

SANDERS, M. W.; FAZZI, G. E.; JANSSEN, G. M.; BLANCO, C. E.; DE MEY, J. G. High sodium intake increases blood pressure and alters renal function in intrauterine growth-retarded rats. *Hypertension*, vol. 46, p. 71-75, 2005.

SHERWOOD, L. *Fisiologia humana: das células aos sistemas*. 7. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011, p. 511-555.

SOUZA, L. H.; FIGUEIREDO, C. E. P. Diabetic nephropathies. *Acta. Méd*, Porto Alegre, vol. 26, p. 523-536, 2005.

SRIVASTAVA, T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatric Nephrol*, vol. 21, n. 4, p. 463-470, 2006.

STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. Sistema Renal. In: BERNE & LEVY: *Fisiologia*. Elsevier, 6. ed, Rio de Janeiro, 2009. p. 561-656.

STIGANT, C.; STEVENS, L.; LEVIN, A. Nephrology: 4. strategies for the care of adults with chronic kidney disease. *Canada Medicine Association J*, vol. 168, n. 2, p. 1553-1560, 2003.

VALEZI, C. A.; MACHADO, V. H. S. Emagrecimento de desempenho cardíaco. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva*, Paraná, vol. 24, n. 1, p. 131-135, 2011.

WAHBA, I. M.; MAK, R. H. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic link to chronic kidney disease. *Clin. J Am Soc Nephrol*, vol. 2, p. 550-562, 2007.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*, vol. 2, p. 31-56, 2007.

WATERLAND, R. A.; GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr*, vol. 69, n. 2, p. 179-197, 1999.

WICKMAN, C.; KRAMER, H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Seminars in Nephrology*, vol. 33, n. 1, p. 14-22, 2013.

WIDMAIER, E. P.; RAFF, H.; STRANG, H.; KEVIN, T. Fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

ZHANG, R.; LIAO, J.; MORSE, S.; DONELON, S.; REISIN, E. Kidney disease and the metabolic syndrome. The American Journal of the medical sciences, vol. 330, p. 319-325, 2005.