

**Estudo da lesão renal aguda (LRA) secundária à SEPSE por meio do modelo experimental murino de ligação e perfusão do ceco (CLP)**

**Study of acute kidney injury (LRA) second to SEPSIS through the experimental murine cecum binding and perfusion model (CLP)**

DOI:10.34117/bjdv6n10-543

Recebimento dos originais: 13/09/2020

Aceitação para publicação: 26/10/2020

**Luiz Henrique Paranhos Tourinho**

Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Rondônia

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento Santo Amaro

Endereço: Rua Carlos Gomes, 661. São Paulo/SP

E-mail: luizhtourinho@hotmail.com

**Henrique Viana Xavier**

Bacharelado em Medicina pela Universidade Federal do Acre-UFAC

Instituição: Hospital de Urgência e Emergência e Pronto Socorro João Paulo II

Endereço: Rua Belém, n 430 - Bairro Embratel

E-mail: henriquevx0@gmail.com

**Auryane Laneska Gonçalves Rodrigues**

Mestra em Ciências, Inovação e Tecnologia da Amazônia pela Universidade Federal do Acre-UFAC

Instituição: Faculdade Futura

Endereço: Avenida Presidente Vargas, nº315 BL 1 AP 304, São Paulo, CEP:96202336. Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil.

E-mail: auryanne.2012@gmail.com

**Prof. Dra. Giselle Martins Gonçalves**

E-mail: gimgoncalves@gmail.com

**RESUMO**

A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome definida pela diminuição, em horas a dias, da taxa de filtração glomerular (TFG), o que resulta num considerável desequilíbrio hidroeletrólítico. Sua fisiopatologia gira em torno de um processo inflamatório que pode ser desencadeado, principalmente, por duas etiologias distintas: isquemia e sepse. Esta última é o objetivo de estudo deste trabalho. Para isso, administrou-se anestesia de Ketamina-Xilazina em camundongos (230ul da solução final para cada animal) e, logo após, utilizou-se a técnica de ligação e perfusão do ceco (CLP) a fim de induzir sepse nos animais do grupo experimental. Para isso, com uma linha cirúrgica, realizou-se a ligação desta região e, com o auxílio de uma agulha 23G, realizaram-se três furos no ceco de cada camundongo. Então, o abdômen foi fechado, os animais foram mantidos aquecidos e foram observados até a completa recuperação da anestesia. As coletas de sangue dos camundongos (cerca de 600 uL da aorta abdominal de cada indivíduo) foram realizadas, com exceção do grupo normal, em três tempos distintos: 24h, 48h e 72h. Em seguida, realizaram-se as dosagens bioquímicas dos seguintes componentes: ureia (via método colorimétrico) e creatinina (via método de Jaffé modificado). Os resultados desses exames revelaram alterações desses dois principais marcadores da lesão renal aguda. Via análises estatísticas, observaram-se que as alterações dos valores de creatinina só tiveram associação causal com a sepse nas coletas de 48h. Enquanto isso, a dosagem de ureia não teve associação causal com nenhum caso de sepse nos três tempos de coleta. Logo após, realizou-se a investigação microbiológica, via coleta de material da cavidade abdominal e da região peritoneal, para verificar quais espécies bacterianas são encontradas na sepse polimicrobiana desenvolvida nessa população de animais estudada. Observou-se, em todas as amostras de 48h que sofreram sepse, presença da bactéria *Escherichia coli* que, em consonância com a literatura científica pesquisada, é o principal patógeno presente em casos de sepse. Assim sendo, por intermédio deste trabalho, evidencia-se a necessidade de existência de mais estudos que tenham o objetivo de elucidar os processos fisiopatológicos envolvidos na lesão renal aguda secundária à sepse.

**Palavras chave:** Lesão renal aguda, Sepse, *Escherichia coli*.

**ABSTRACT**

Acute kidney injury (AKI) is a syndrome defined by a decrease in hours to days, glomerular filtration rate (GFR), resulting in a significant fluid and electrolyte imbalance. The pathophysiology revolves around an inflammatory process can be triggered mainly by two different etiologies: ischemia and sepsis. The latter is the object of study of this work. For this, it administered anesthetic Ketamine-Xylazine anesthesia in mice (230ul of final solution for each animal) and after, we used the connection technique and perfusion of the cecum (PLC) to induce sepsis in group experimental. To this end, with a surgical thread, held this connection region, with the aid of a 23G needle, there were three holes in the cecum of each mouse. Then, the abdomen was closed, animals were kept warm and were observed until full recovery from anesthesia. The blood samples of mice (about 600 uL of the abdominal aorta of each individual) were carried out, except for the normal group at three different times: 24h, 48h and 72h. Then, biochemical tests of the following components is carried out: urea (by colorimetric method) and creatinine (by modified Jaffe method). The results of these tests revealed changes in these two main markers of AKI. By statistical analyzes, we observed changes in creatinine values had only causal association with sepsis in the collections of 48 hours. Meanwhile, urea had no causal association with any cases of sepsis in the three collection times. Soon after, microbiological investigation was conducted by collecting the abdominal cavity material and the peritoneal region to determine which bacterial species are found in polymicrobial sepsis developed in this population of animals studied. It was observed in all samples which have undergone 48h sepsis, the presence of the bacteria *Escherichia coli*, in accordance with the searched

literature, is the principal pathogen present in cases of sepsis. Thus, through this work highlights the need for the existence of more studies have to elucidate the pathophysiological processes involved in acute renal failure secondary to sepsis.

**Key words:** Acute renal failure, Sepsis, *Escherichia coli*.

## 1 INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) - termo utilizado em substituição à expressão “Insuficiência Renal Aguda (IRA)” - é definida como a diminuição, em horas a dias, da taxa de filtração glomerular (TFG), o que resulta num considerável desequilíbrio hidroeletrólítico (THANDHANI, R., et al., 1996). Abrange desde pequenas modificações na função renal até alterações que demandem terapia de substituição renal (TSR) (KELLUM, JA., et al., 2002).

A fisiopatologia da LRA isquêmica e séptica, principais formas da doença, está relacionada a processos inflamatórios, como infiltração leucocitária, ativação de células endoteliais e a síntese de mediadores inflamatórios pelas células tubulares renais e outras células sanguíneas que migraram para o tecido inflamado (RABB, H., et al., 2001). Esse processo inflamatório é gerado pela produção não controlada de espécies reativas de oxigênio (EROs) que, por sua vez, são capazes de induzir sérios danos celulares que podem comprometer a função de um dado órgão (DARLEY-USMAR, V., et al., 1995).

Estudos recentes demonstram que os “toll-like receptors”, os “Nod-like receptors” e o complexo inflamassoma, presentes tanto em células epiteliais tubulares como em leucócitos que migram para tecido o renal após esse tipo de lesão, são axiais desencadeadores do processo inflamatório (ANDERS, HJ., et al., 2007). Isso se deve ao fato de que esses receptores, além de reconhecerem padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), também são capazes de reconhecer ligantes endógenos liberados pelos danos celulares ou pelo estresse (TSAN, MF.; GAO, B., 2004). Após esse reconhecimento, uma via de sinalização dependente e independente de Myd88 é desencadeada, o que leva a translocação de fatores de transcrição gênica do citoplasma para o núcleo celular, como NF- $\kappa$ B, resultando numa ascensão da produção de diversas citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (KARIN, M.; DELHASE, M., 2000).

Com relação à epidemiologia, a LRA é uma complicação em cerca de 5% das hospitalizações e em até 30% das internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A Necrose Tubular Aguda (NTA) é responsável por mais de 50% da LRA em pacientes hospitalizados e mais de 76% dos casos nos pacientes em UTI, sendo sepse a etiologia mais comumente associada (CHEUNG, M., et al., 2008). Vale ressaltar, ainda, que a incidência de LRA aumenta com a idade, sendo 3,5 vezes maior

nos pacientes acima de 70 anos. Tal situação é justificada pela perda progressiva da TFG com a idade, (1ml/min/1,73m<sup>2</sup> por ano após os 30 anos), associada à maior prevalência de comorbidades, como Diabetes mellitus, Hipertensão arterial e hiperlipidemia (CORESH, J., et al., 2003). Além disso, pacientes que já possuem insuficiência renal crônica (IRC) têm maior probabilidade de evoluir com rim terminal após episódio de agudização da insuficiência renal (HOSTE, EA., et al., 2006).

As distintas etiologias da LRA são divididas em três tipos: pré-renal (doenças que não comprometem a integridade do parênquima renal, cerca de 55% dos casos), renal (doenças que afetam diretamente o parênquima, cerca de 40% dos casos) e pós-renal (doenças associadas à obstrução do trato urinário, cerca de 5% dos casos) (HUGH, RB., et al., 2002).

A LRA pré-renal é a etiologia mais comum, representa resposta fisiológica à hipoperfusão renal leve a moderada e, nesse caso, não há defeito estrutural nos rins. A dilatação auto-reguladora das arteríolas aferentes é máxima quando a pressão arterial sistêmica média é de 80mmHg. Portanto, quando esta se encontra abaixo desses níveis, pode ocorrer queda na taxa de filtração glomerular (TFG), precipitando-se a LRA. Além disso, outro fator que pode levar a esta situação é o uso de medicamentos como: AINEs e IECA (ABUELO, JG., 2007).

A LRA renal, por sua vez, cursa com afecção do parênquima e, na maioria dos casos (90%), é desencadeada por isquemia ou nefrotoxinas que induzem NTA. Apenas 20 a 30% da LRA renal não apresentam evidências clínicas ou morfológicas de NTA (HUGH, RB., et al., 2002).

A LRA pós-renal tem a menor prevalência dentre os três tipos e está vinculada à ocorrência de obstrução com repercussão renal bilateral, ou unilateral com rim único, como ocorre na obstrução uretral, do colo vesical, ureteral bilateral ou unilateral em rim único. A obstrução do colo vesical é a causa mais comum e, em geral, é decorrente de doença prostática, bexiga neurogênica ou tratamento com anticolinérgicos. A obstrução aguda, inicialmente, produz vasodilatação arteriolar com aumento da TFG, e, em seguida, são produzidas substâncias vasoconstrictoras reduzindo a TFG. Se a obstrução permanecer por mais de duas a quatro semanas, pode ocorrer fibrose intersticial, atrofia tubular progressiva e nefropatia obstrutiva crônica (HUGH, RB., et al., 2002). O diagnóstico da obstrução é, usualmente, feito pela ultrassonografia, com sensibilidade e especificidade de 98% e 78%, respectivamente (CRONAN, JJ., 1991).

As manifestações clínicas da LRA variam de acordo com a sua etiologia. Antes de mais nada, é importante estabelecer se a insuficiência renal instalada é um processo agudo ou crônico. Achados de insuficiência renal crônica (IRC) incluem neuropatia, anemia e rins diminuídos de

tamanho ao exame ultrassonográfico. Vale ressaltar que pode haver IRC com rins de tamanho normal na nefropatia diabética, amiloidose e doença renal policística (HUGH, RB., et al., 2002).

A LRA pré-renal se manifesta com sede, hipotensão ortostática, redução de pressão venosa jugular e sinais de desidratação. A LRA renal, por sua vez, quando isquêmica, costuma se manifestar como complicação de hipoperfusão grave; já a nefrotóxica exige extensa revisão das medicações em uso e dos procedimentos realizados pelo paciente. A LRA pós-renal costuma apresentar-se com dor suprapúbica ou em flanco associada à bexiga palpável. Nesses casos, dor no flanco em cólica que se irradia para a bexiga pode sugerir obstrução ureteral (THADHANI, R., et al., 1996).

Com relação ao tratamento da LRA, deve-se dizer que ele é multifatorial, visando aperfeiçoar a recuperação da função renal e prevenção de novas lesões. Mesmo antes da definição da causa da LRA, inicia-se a correção da volemia, restabelecimento do equilíbrio eletrolítico e controle das manifestações de uremia (CHEUNG, M., et al., 2008).

Vale ressaltar, ainda, o que são os modelos experimentais e qual foi o utilizado no caso deste estudo especificamente. Modelos experimentais em pesquisa podem ser caracterizados como a materialização de uma fração da realidade, por meio da representação simples de uma ocorrência recente ou passada. Para tanto, deve apresentar uma precisão adequada, por meio de comprovação prévia e também pela demonstração das limitações em relação à realidade que irá representar. O desenvolvimento de modelos experimentais torna-se importante na medida em que estes auxiliam na compreensão dos fenômenos naturais (FERREIRA, LM.; FERREIRA, LRK., 2003). Um exemplo de modelo experimental é o animal, justamente o utilizado neste estudo.

Diante do exposto, verifica-se a importância do conhecimento a respeito das diferentes etiologias de lesão renal aguda (LRA). No caso deste estudo, especificamente, realizou-se investigação de LRA secundária à sepse via ligação e perfusão do ceco (CLP) de camundongos.

## **2 OBEJTIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERIAS**

Desenvolver o modelo experimental murino de lesão renal aguda secundária à sepse polimicrobiana desencadeada por meio da ligação e perfusão do ceco (CLP) de camundongos;

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) Estabelecer modelos animais de LRA isquêmica e secundária à sepse;
- b) Realizar a dosagem, após sepse e isquemia induzidas, de ureia e de creatinina;

c) Análise microbiológica da cavidade abdominal e peritoneal dos camundongos a fim de identificar as espécies de bactérias associados à sepse polimicrobiana desenvolvida pelos animais deste estudo;

d) Realizar análise histopatológica dos rins acometidos;

e) Efetuar teste de ELISA;

### 2.3 OBJETIVOS ALCANÇADOS

a) Estabelecer modelos de LRA secundária à sepse;

b) Realizar dosagem, após sepse induzida, de ureia e de creatinina;

c) Análise microbiológica da cavidade abdominal e peritoneal dos camundongos a fim de identificar as espécies de bactérias associados à sepse polimicrobiana desenvolvida pelos animais deste estudo;

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos da linhagem Balb/c, machos, 8-10 semanas de idade, pesando de 20-28g, obtidos do Biotério da FIOCRUZ Rondônia. Os animais eram mantidos em condições padronizadas do biotério. Os experimentos foram realizados de acordo com as normas estabelecidas pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da FIOCRUZ Rondônia mediante aprovação do projeto de pesquisa (protocolo 2014/20 FIOCRUZ Rondônia).

### 3.2 MODELO EXPERIMENTAL

Os animais foram submetidos à anestesia com Ketamina-Xilazina (200ul de Ketamina e 100ul de Xilaxina diluídos em 1.700ul de água, sendo que cada animal recebeu uma dose 230ul da solução final), por via intraperitoneal, em dose única, e, logo após, o ceco dos animais foi exposto. Com uma linha cirúrgica, realizou-se a ligação desta região e, com o auxílio de uma agulha 23G, realizaram-se três furos no ceco de cada camundongo. Então, o abdômen foi fechado, os animais foram mantidos aquecidos e foram observados até a completa recuperação da anestesia. A coleta de material biológico foi realizada 24h, 48h e 72h após esse procedimento.

### 3.3 COLETA DE SANGUE E DOSAGENS BIOQUÍMICAS SÉRICAS

A obtenção de sangue, sob anestesia de Ketamina-Xilazina, foi realizada via incisão xifopubiana mediana após antissepsia da pele com álcool iodado 2%. Foram coletados,

aproximadamente, 600 uL de sangue da aorta abdominal com seringa de insulina. O sangue foi centrifugado e o soro separado. As dosagens de ureia foram realizadas por meio do método colorimétrico. Já as dosagens de creatinina foram realizadas utilizando-se o método de Jaffé modificado.

### 3.4 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Foi, também, realizado o cultivo de amostras coletadas da cavidade abdominal e peritoneal a fim de verificar quais espécies bacterianas são encontradas na sepse polimicrobiana desenvolvida nessa população de animais estudada. As amostras foram coletadas com swab e cultivadas em diferentes meios de cultura e repicada diversas vezes para a correta identificação e isolamento das espécies infectantes.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos resultados foi realizada por intermédio do programa estatístico GraphPad InStat, aplicando-se análise de variância com determinação do nível de significância para  $p < 0,05$ , através de comparações múltiplas (teste de Tukey).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 DOSAGENS BIOQUÍMICAS SÉRICAS

As coletas de sangue foram realizadas 24h, 48h e 72h após o procedimento de ligação e perfusão do ceco (CLP). As amostras coletadas desses camundongos, dos sham e os eventos biológicos ocorridas em cada um estão dispostas na **tabela 1**. Ademais, quatro amostras (a 1, 2, 3 e 4) foram obtidas de grupo normal de animais. Vale ressaltar, ainda, que 2 camundongos de 24h, 3 de 48h e 2 de 72h morreram.

Tabela 1: Identificação das amostras coletadas dos camundongos e eventos biológicos ocorridos em cada um.

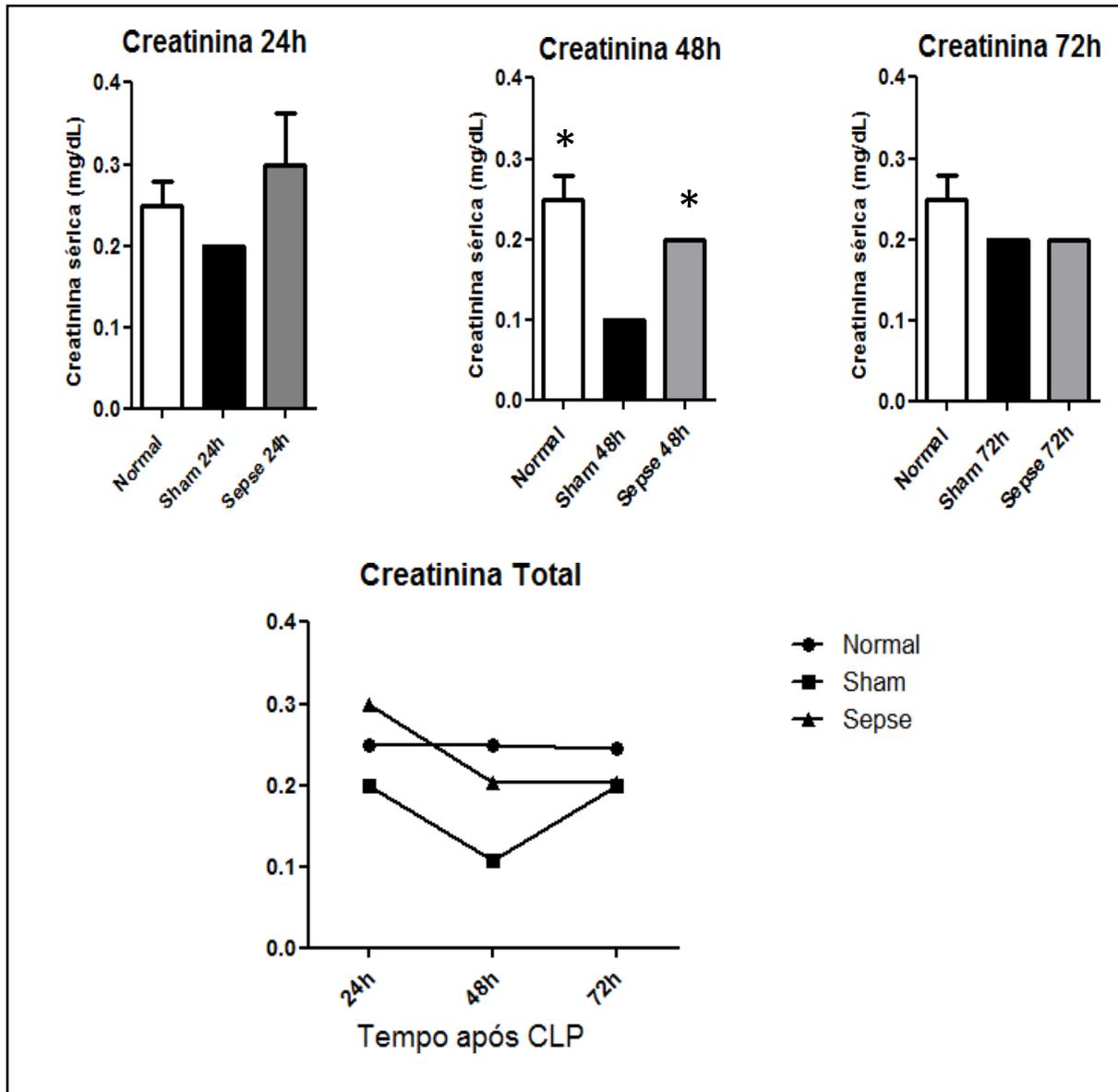
Coleta de 24h	Coleta de 48h	Coleta de 72h
Amostra 1 - Sepse	Amostra 1 - Sepse	Amostra 1 - Sepse
Amostra 2 - Sepse	Amostra 2 - Sepse	Amostra 2 - Sepse
Amostra 3 - Sepse	Amostra 3 - Sepse	Amostra 3 - Sepse
Amostra 4 - Sepse	Amostra 4 - Sepse	Amostra 4 - Sepse
Amostra 5 - Sepse	Amostra 5 - Sepse	Amostra 1 - Sham
Amostra 6 - Sepse	Amostra 6 - Sepse	Amostra 2 - Sham
Amostra 1 - Sham	Amostra 1 - Sham	Amostra 3 - Sham
Amostra 2 - Sham	Amostra 2 - Sham	
Amostra 3 - Sham	Amostra 3 - Sham	

Realizadas as coletas de todos os animais, foram obtidas as dosagens bioquímicas séricas de ureia e creatinina.

#### 4.1.1 CREATININA

Os gráficos construídos a partir dos valores obtidos para a variável "creatinina" estão dispostos na **figura 1**.

Figura 1: Gráficos referentes às dosagens de creatinina de 24h, 48h e 72h. Ademais, gráfico da creatinina total nos três tempos de coleta.



##### 4.1.1.1 Creatinina de 24h

Realizando-se o estudo estatístico comparativo entre as amostras de 24h, para creatinina, que

sofreram sepse e que foram sham, nota-se que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os valores analisados ( $p \geq 0,05$ ). Ademais, comparando-se o grupo normal com o sham, também conclui-se que não há uma diferença estatisticamente significativa entre esses grupos ( $p \geq 0,05$ ). Para o grupo sham: média  $\pm$  DP =  $0,2 \pm 0$ . Para a sepse: média  $\pm$  DP =  $0,3 \pm 0,1414$ . Para o grupo normal: média  $\pm$  DP =  $0,25 \pm 0,05$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 1**.

#### 4.1.1.2 Creatinina de 48h

Comparando-se estatisticamente as amostras de 48h, para creatinina, que sofreram sepse e que foram sham, nota-se que há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados ( $p \leq 0,0001$ ). Além disso, comparando-se o grupo normal com o sham, observa-se que também há uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0093$ ). Para o grupo sham: média  $\pm$  DP =  $0,1067 \pm 0,0033$ . Para a sepse: média  $\pm$  DP =  $0,2033 \pm 0,0042$ . Para o grupo normal: média  $\pm$  DP =  $0,2500 \pm 0,0294$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 1**.

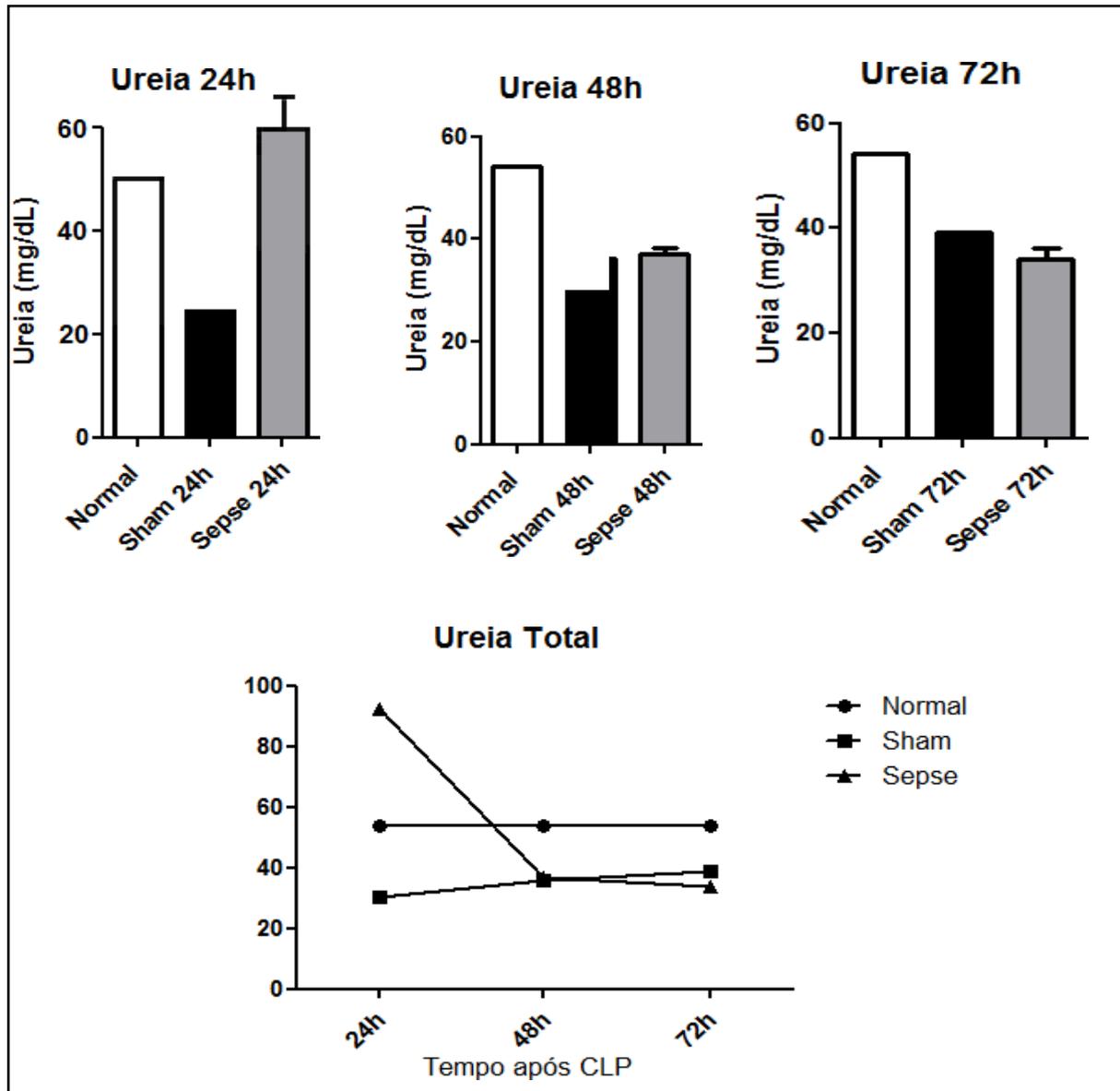
#### 4.1.1.3 Creatinina de 72h

Via estudo estatístico, nota-se que se comparando o grupo sham com o que sofreu sepse, não há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados ( $p = 0,666$ ). Ademais, comparando-se o grupo sham com o normal, percebe-se que também não há uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,4899$ ). Para o grupo sham = média  $\pm$  DP =  $0,2 \pm 0$ . Para a sepse = média  $\pm$  DP =  $0,2025 \pm 0$ . Para o grupo normal = média  $\pm$  DP =  $0,245 \pm 0,05$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 1**.

### 4.1.2 Ureia

Os gráficos construídos a partir dos valores obtidos para a variável "ureia" estão dispostos na **figura 2**.

Figura 2: Gráficos referentes às dosagens de ureia de 24h, 48h e 72h. Ademais, gráfico de ureia total nos três tempos de coleta.



#### 4.1.2.1 Ureia de 24h

Comparando-se as amostras de 24h para ureia que sofreram sepse e que foram sham, nota-se que não há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados ( $p = 0,0859$ ). Além disso, para o mesmo tempo de coleta, observa-se que, entre o grupo sham e o normal, há uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0008$ ). Para o grupo sham: média  $\pm$  DP =  $30,33 \pm 0,6667$ . Para a sepse: média  $\pm$  DP =  $92,33 \pm 21,2$ . Para o grupo normal: média  $\pm$  DP =  $54 \pm 0$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 2**.

#### 4.1.2.2 Ureia de 48h

Via análise estatística, conclui-se que, nesse caso, não há uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo sham e o que sofreu sepse ( $p = 0,5799$ ). Ademais, nota-se que há uma diferença estatisticamente significativa quando se compara o grupo sham e o normal para esse tempo de coleta ( $p < 0,0001$ ). Para o grupo sham: média  $\pm$  DP =  $36,03 \pm 0,0333$ . Para a sepse: média  $\pm$  DP =  $37 \pm 3,055$ . Para o grupo normal: média  $\pm$  DP =  $54,05 \pm 0,0288$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 2**.

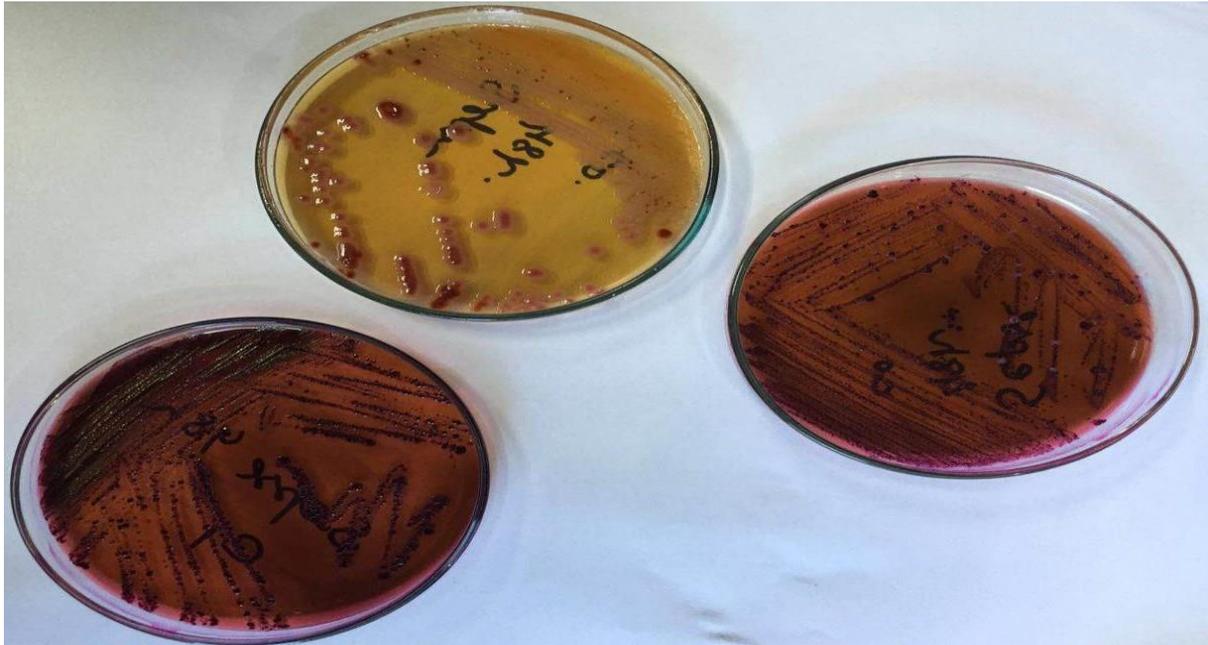
#### 4.1.2.3 Ureia de 72h

Realizando-se estudo estatístico entre o grupo sham e o que sofreu sepse, para esse tempo de coleta, nota-se não há uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,2254$ ). Além disso, comparando-se o grupo sham e o normal, nesse caso, observa-se que há uma diferença estatisticamente significativa entre ambos ( $p \leq 0,001$ ). Para o grupo sham: média  $\pm$  DP =  $39,07 \pm 0,0333$ . Para a sepse: média  $\pm$  DP =  $34 \pm 3,5355$ . Para o grupo normal: média  $\pm$  DP =  $54,05 \pm 0,0288$ . O gráfico que representa tal variável está na **figura 2**.

## 4.2 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

Além das dosagens séricas, foi realizado cultivo, em Placa de Petri, com o material colhido da cavidade abdominal e da região peritoneal dos camundongos referentes à coleta de 48h e de 72h (**Figura 3**). No grupo sham de 72h, foram encontradas, apenas, bactérias *Escherichia coli*. Na placa c0 de uma amostra de 48h que sofreu sepse, foram encontrados *E.coli* e bacilo não fermentador. Na placa c1 de uma amostra de 48h que sofreu sepse, foram encontrados *enterobacter* sp. e *E. coli*. Por fim, na placa c2 de uma amostra de 48h que também sofreu sepse, foram encontrados *Klebsiella* sp., *E. coli* e *enterobacter* sp.

Figura 3: Culturas microbiológicas das amostras coletadas realizadas em Placas de Petri.



De acordo com FRACASSO, JF., 2008, sepse corresponde a uma inflamação sistêmica em resposta a uma infecção que se caracteriza por hipotensão, hiporreatividade às catecolaminas e coagulação intravascular disseminada. Ainda segundo esse autor, a causa mais comum de sepse é a infecção por bactérias gram-negativas, principalmente por *Escherichia coli*. Assim, analisando-se os resultados microbiológicos, verifica-se que o encontrado no presente estudo está de acordo com a literatura supracitada, visto que bactérias *E. coli* foram encontradas em todas as amostras de 48h que sofreram sepse.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando-se os resultados obtidos por este estudo, observaram-se que as dosagens séricas de creatinina apresentaram diferença estatisticamente significativa, apenas, para as coletas de 48h. Isso significa que a alteração de creatinina só teve associação causal com a sepse nesse caso. Além disso, com relação à creatinina total dosada nos três tempos de coleta, observou-se que o grupo normal apresentou, na maioria dos casos, valores maiores que os do grupo sham e do que sofreu sepse.

Com relação à dosagem de ureia, observaram-se que as alterações dos valores desse componente não tiveram associação causal com nenhum caso de sepse nos três tempos de coletas. Em contrapartida, houve associação causal entre o grupo normal e sham nas três situações. Em

relação à dosagem de ureia total nos três tempos, observou-se que o grupo normal, na maioria das vezes, apresentou valores maiores de ureia quando comparado aos outros dois grupos.

Ademais, as análises microbiológicas do sangue coletado encontraram-se de acordo com a literatura científica pesquisada para este trabalho.

Dito isso, vale ressaltar que o intuito inicial do projeto, além dos objetivos já evidenciados, era realizar teste de ELISA e análise histopatológica do parênquima renal dos camundongos. Além disso, pretendia-se induzir isquemia e reperfusão (I/R) a fim de se observar como a lesão renal aguda se comporta nesses casos. Porém, em função de problemas logísticos, tais condições não foram possíveis.

Portanto, este trabalho evidencia a necessidade de a comunidade acadêmica e científica continuarem as pesquisas no que tange a lesão renal aguda secundária à sepse, visto que se trata de uma síndrome que acomete parcela significativa da população e apresenta uma série de repercussões clínicas.

## **6 PERSPECTIVA DE CONTINUIDADE OU DESDOBRAMENTO DO TRABALHO**

Os objetivos iniciais do trabalho incluíam - além de dosagem sérica e microbiológico - estudo histopatológico, ELISA e realização de isquemia e reperfusão (I/R) renal. Porém, infelizmente, devido a problemas de logística, esses três últimos objetivos não foram efetuados. De tal forma, há a possibilidade de, no futuro, tais quesitos serem cumpridos.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 7. ed. Elsevier, 2012.

THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J. V. Acute renal failure. *New Engl J Med*, v.334, p.1448-1460, 1996.

KELLUM, JA., LEVIN, N., BOUMAN, C., LAMEIR, N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2002.

CHEUNG, M., PONNUSAMY, A., ANDERTON, JG. Management of acute renal failure in the elderly patient. *Drugs Aging*, 2008.

CORESH, J., ASTOR, BC., GREENE, T., EKNOYAN, G., LEVEY, AS. 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*, 2003.

HUGH, RB., BARRY, M., BRENNER, BM. *Insuficiência renal aguda em Harrison Medicina Interna*. 15° ed. São Paulo: McGrawHill, 2002.

ABUELO, JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *NEngl J Med*, 2007.

CRONAN, JJ. Contemporary concepts in imaging urinary tract obstruction. *Radiol Clin North Am* 1991.

RABB, H.; CHAMOON, F.; HOTCHKISS, J. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure. *Contrib Nephrol*, v.132, p.41-51, 2001.

DARLEY-USMAR, V.; WISEMAN, H.; HALLIWELL, B. Nitric oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS*, v.369, p.131-5, 1995.

ANDERS, HJ. Innate pathogen recognition in the kidney: toll-like receptors, NOD-like receptors, and RIG-like helicases. *Kidney Int*, v.72, p.1051, 2007.

KARIN, M.; DELHASE, M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol*, v.12, p.85-98, 2000.