

ALTERAÇÕES RENAIIS FUNCIONAIS EM CAPRINOS SUBMETIDOS À INFUSÃO INTRAVENOSA DE HEMOLISADO

RAYMUNDO RIZALDO PINHEIRO
Pesquisador Científico
Centro Nacional de
Pesquisa de Caprinos-EMBRAPA

MITIKA KURIBAYASHI HAGIWARA
Professor Associado
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da USP

MARCIA MERY KOGIKA
Auxiliar de Ensino
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da USP

FERNANDO JOSÉ BENESI
Professor Assistente Doutor
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da USP

PINHEIRO, R.R.; HAGIWARA, M.K.; KOGIKA, M.M.; BENESI, F.J. Alterações renais funcionais em caprinos submetidos a infusão intravenosa de hemolisado. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, 27(1):57-64, 1990.

RESUMO: O presente estudo foi realizado em 32 caprinos, adultos, Sem Raça Definida (SRD), sendo 16 machos e 16 fêmeas, com propósito de constatar a existência de alterações funcionais renais em caprinos submetidos à aplicação intravenosa de hemolisado, através de quantificação dos níveis séricos de uréia e creatinina. Constituíram-se 4 grupos, cada um composto de 8 animais, dos quais 5 foram submetidos a infusão de hemolisado e 3 permaneceram como controle. Nos animais dos grupos I, II e III retiraram-se volumes sanguíneos respectivamente a 5, 10 e 15 ml/kg de peso corpóreo. Cada animal do grupo hemólise recebeu, por via intravenosa lenta, após ruptura mecânica das hemácias por congelamento, o hemolisado em igual volume ao sangue retirado. Os animais controle receberam, também por via intravenosa lenta, solução salina fisiológica a 0,87% em igual volume ao do sangue retirado. No grupo IV, realizou-se a sangria de 10 ml/kg de peso, e a reposição do hemolisado se fez na dose de 2,5 ml/kg de peso vivo, com intervalos de 48 horas. Os resultados encontrados nas diferentes dosagens administradas, permitiram concluir que, ao nível tubular, houve alterações funcionais, demonstradas pelo exame de urina

(glicosúria, hemoglobínúria e tendência a isostenúria) e que, ao nível glomerular, não houve alterações de fluxo nem da função que pudessem ser identificadas através da determinação dos níveis de uréia e creatinina sérica.

UNITERMOS: Rim, caprinos; Ureia, níveis séricos; Creatinina, níveis séricos

INTRODUÇÃO

A instalação de hemoglobínúria após reações transfusionais hemolíticas é um fato sabidamente conhecido há mais de três centenas de anos quando, em 1667, Jean Baptiste Denys descreveu pela primeira vez, reações pós-transfusionais graves em consequência da aplicação de sangue incompatível (FLINK¹⁰, 1947).

A infecção por hematozoários caracteriza-se pela anemia que se instala rapidamente resultante da ruptura mecânica das hemácias ainda na circulação, como citam JACK & WARD¹² (1981). O quadro mórbido apresentado pelos animais infectados, principalmente a morte súbita em alguns (DALGLIESH et alii⁷, 1976), alterações da função renal, icterícia, ou mesmo hemorragias em outros (WRIGHT & GOODGER²¹, 1977) não pode ser justificado apenas pela hemocaterese mais intensa (LOZANO & ADAMS¹⁵, 1978). A ruptura mecânica dos eritrócitos ainda na circulação sangüínea resulta na liberação de hemoglobina em quantidades significativas, a qual pode causar danos em diversos órgãos.

O efeito da hemoglobinemia sobre a função renal tem sido amplamente estudado em alguns espécimes animais como o rato e o cão. Pesquisadores como HARRISON et alii¹¹ (1947) estudaram a patogenia da injúria renal, em cães, produzida experimentalmente pela aplicação intravenosa de hemoglobina ou metahemoglobina. MALHERBE¹⁷ (1966) demonstrou que a hemólise resultante da infecção por *Babesia canis* resultava em insuficiência renal devido a hemoglobínúria.

Face a escassez de informações relativas ao efeito da hemoglobinemia sobre a integridade funcional do rim nos ruminantes, o presente trabalho foi delineado com o escopo de se avaliar as alterações decorrentes da passagem da hemoglobina através do néfron, contribuindo dessa forma para estudo da patogenia da anemia hemolítica.

Constituem-se, portanto, em objetivos do presente trabalho:

1. Verificar, através da urinálise, a existência de lesões renais ou de alterações funcionais do órgão em caprinos submetidos à aplicação intravenosa de

hemolisado.

2. Avaliar as alterações do fluxo e da função glomerular através da quantificação dos níveis de uréia e de creatinina.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 32 animais sendo 16 machos e 16 fêmeas, Sem Raça Definida. Antes de serem introduzidos no experimento, realizou-se exame físico e exames laboratoriais: hematológico; bioquímica sérica (proteína total, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e bilirrubinas); urinálise e coproparasitológico.

Constituíram-se 4 grupos de experimentação sendo cada grupo composto por 8 animais, dos quais 5 eram do grupo hemólise e 3 do grupo controle.

Grupo I

Retirou-se dos animais, através da venepuntura da jugular, o volume sangüíneo equivalente a 5 ml/kg de peso vivo. Após a ruptura mecânica das hemácias, por congelamento (-20°C durante 48 horas), cada animal do grupo hemólise recebeu hemolisado homólogo 48 horas depois da colheita de sangue, sob a forma de aplicação lenta. Os animais do grupo controle receberam solução salina fisiológica a 0,87% em volume igual ao do sangue retirado. O controle clínico e a colheita de amostras de urina e sangue foram realizados momentos antes da aplicação intravenosa do hemolisado ou de solução fisiológica e após 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72 e 96 horas.

Grupo II

De cada um dos 8 animais que constituíram o grupo II, foi retirado o volume sangüíneo equivalente a 10 ml/kg de peso, o qual, foi repostado em 5 animais sob a forma de hemolisado, 48 horas após. Três dos animais, que constituíram o grupo testemunho, receberam igual volume de solução fisiológica. O esquema experimental foi idêntico ao do grupo I.

Grupo III

Foi composto por 8 animais que sofreram sangria de 15 ml/kg de peso. Para cada animal do grupo hemólise procedeu-se a infusão intravenosa de hemolisado homólogo, e para os do grupo controle a aplicação de soro fisiológico em igual volume ao do sangue retirado. As amostras de sangue e urina foram colhidas conforme o esquema utilizado para os animais dos grupos I e II.

Grupo IV

Os animais desse grupo sofreram sangria de 10 ml/kg de peso, do volume sangüíneo. A infusão foi fracionada em 4 aplicações de 2,5 ml/kg de peso, com intervalos de 48 horas. O controle clínico e a colheita de amostras de urina e sangue foram realizadas momentos antes, 3 e 24 horas após cada uma das quatro aplicações. Além dos tempos já referidos, foram realizadas colheitas de amostras 48 e 72 horas após a quarta aplicação.

As amostras sangüíneas foram colhidas da veia jugular e centrifugadas para obtenção do soro, o qual era mantido a 4°C para posterior realização das determinações séricas de uréia e creatinina.

A presença de hemoglobinemia foi verificada através da observação visual da coloração do soro sangüíneo.

A uréia sérica foi determinada pelo método de diacetilmonoxima, de acordo com o método de Croker modificado (STRUFALDI²⁰, 1987) enquanto os níveis de creatinina sérica foram determinados pelo método de LUSTGARTEN & WENK¹⁶ (1972).

A colheita de urina foi realizada nas fêmeas através de sondas plásticas e nos machos por indução da micção pela massagem da região prepucial. Na urinálise verificamos: a hemoglobinúria, através de tiras reagentes; a glicosúria, pela prova de Benedict (LARSSON¹⁴, 1982); a densidade através da refratometria.

Na análise estatística foi empregado, para a comparação das médias obtidas, o teste de Bonferroni conforme descrito em BAYLEY¹ (1977) sendo considerado o valor de alfa = 0,05.

RESULTADOS

Todos os animais que receberam infusão do hemolisado apresentaram hemoglobinemia uma hora após a aplicação do hemolisado.

As dosagens séricas de uréia revelaram um aumento 24 e 48 horas após a infusão do hemolisado. Entretanto, estas variações não foram estatisticamente significativas, tanto nos animais do grupo I, quanto nos grupos II, III, IV em relação aos controles, nos diferentes tempos.

Com relação aos níveis séricos de creatinina, houve nos grupos II e III aumento estatisticamente significativo, quando comparados aos valores dos respectivos controles, uma hora após o início do experimento.

Quanto às provas realizadas na urinálise observamos que todos os animais dos grupos hemólise apresentaram hemoglobinúria uma hora após a aplicação do hemolisado (Tab. 1 e 2) e que persistiu por 24 a 48 ho-

ras nos animais dos grupos II e III. Na avaliação da densidade urinária dos grupos I, II e III com seus respectivos testemunhos, observou-se que houve queda dos valores a partir de 1 hora da administração do hemolisado. Esse declínio atingiu seu máximo em 3 horas, retornando à normalidade em torno de 24 horas após o início do experimento. A queda mais acentuada ocorreu no grupo III (Fig. 1), contudo a diferença observada não foi estatisticamente significativa. Mesmo no grupo IV que recebeu 4 aplicações intravenosas do hemolisado, com intervalos de 48 horas, a diferença observada entre os animais do grupo de experimentação e os testemunhos não foi significativa.

Os resultados referentes à pesquisa de glicosúria, nos animais dos grupos I, II e III, estão expressos na Tab. 3. A glicosúria foi perceptível, em todos os grupos, 1 hora após a infusão intravenosa de hemolisado, tornando-se mais evidente e intensa no grupo III, após 3, 6 e 9 horas e tendendo a desaparecer em 24 horas. Nos animais do grupo IV, também se observou glicosúria, embora de menor intensidade, conforme está demonstrada na Tab. 4.

DISCUSSÃO

A hemoglobinemia observada em todos os animais do experimento, uma hora após o início da aplicação intravenosa do hemolisado, é um indicio de que a menor quantidade injetada, de 2,5 ml de hemolisado/kg de peso corpóreo, foi maior que a capacidade orgânica de depuração de hemoglobina.

O limiar de absorção renal é variável, de acordo com a espécie animal, sendo de 135 mg/100 ml no cão (FLINK¹⁰, 1947) e de 128 mg/100 ml (PITTS¹⁸, 1963) em humanos. Desconhece-se o limiar para os ruminantes, inclusive caprinos. Supondo-se que seja semelhante ao cão e ao homem, a menor dose de hemolisado (2,5 ml/kg de peso) foi suficiente para ultrapassar esse limiar, justificando-se, assim, a hemoglobinúria verificada em todos os animais do experimento.

Além da hemoglobinúria, os achados mais consistentes no exame de urina dos caprinos, após a injeção de hemolisado, foram a diminuição da densidade urinária, tendendo a isostenúria e a glicosúria, ambas observadas também uma hora após o início do tratamento, atingindo o máximo em 3 horas e normalizando em 24 horas.

A diminuição da densidade urinária observada em todos os animais pode ser creditada ao aumento da volemia pela reposição do volume sanguíneo retirado e, também, à diminuição da capacidade funcional dos túbulos resultando em consequência, a menor concentração da urina.

A primeira hipótese não pode ser descartada, pois nos animais testemunhos, que receberam igual volume de

solução salina fisiológica houve, também, embora em menor intensidade, declínio da densidade urinária. Ainda que a diferença verificada entre os animais dos grupos experimentais e dos testemunhos não tenha sido significativa, é interessante salientar que a diferença foi muito maior no grupo de animais que receberam hemolisado na dose de 15 ml/kg de peso corpóreo.

Outro fato que deve ser levado em consideração, é que a tendência à isostenúria acentuou-se nos animais que receberam doses fracionadas do hemolisado, após a terceira e a quarta aplicação, indicando uma perda gradual da função tubular à medida que ocorriam repetidas agressões. Estas observações podem significar que, além da hemodiluição, houve também diminuição da capacidade de concentração da urina em decorrência da lesão tubular.

A glicosúria verificada precocemente e simultânea à queda da densidade urinária, pode ser creditada à alteração funcional dos túbulos em consequência da hemoglobinemia e hemoglobinúria pois não ocorreu nos testemunhos. Apenas BING³ (1944) refere à perda da capacidade tubular de reabsorção de glicose em cães submetidos à infusão intravenosa de metahemoglobina.

De acordo com ROUILLER & MULLER¹⁹ (1969), a absorção tubular de hemoglobina e ferritina ocorre pela pinocitose, através das microvilosidades das células epiteliais dos túbulos contornados proximais ou ainda, diretamente através da parede celular. A absorção de glicose também ocorre nos mesmos sítios e através dos mesmos mecanismos. Destarte, a glicosúria sem a existência de hiperglicemia pode estar relacionada ao esgotamento da capacidade tubular de reabsorção de glicose pela competição com a hemoglobina.

O aumento dos níveis séricos de uréia 24 e 48 horas após a infusão do hemolisado pode ter um duplo significado: alteração do fluxo sanguíneo renal com a consequente diminuição da filtração glomerular ou ainda, aumento do catabolismo protéico (BENJAMIN², 1978 e COLES⁶, 1980). Para se concluir pela alteração da filtração glomerular, haveria necessidade de aumento concomitante do nível de creatinina sérica, como observou COLES⁶ (1980), o que não foi observado no presente trabalho.

Em relação aos níveis de creatinina sérica, houve nos grupos II e III aumento estatisticamente significativo, quando comparado aos valores dos respectivos testemunhos, uma hora após o início do experimento. Entretanto, as amostras séricas obtidas nesse momento encontravam-se consistentemente hemolisadas e, de acordo com BRYDON & ROBERTS⁴ (1972), FLANK et alii⁹ (1978), CARAWAY⁵ (1981), DORNER et alii⁸ (1983), a hemoglobinemia interfere no teste colorimétrico empregado para dosagem sérica de creatinina.

Provavelmente, em condições naturais, quando de sucessivos episódios hemolíticos ou mesmo nos

processos em que ocorre hemólise prolongada, a persistência das lesões tubulares é um fator que deve contribuir para o agravamento das condições gerais. Principalmente porque, como citam JAENIKE & SCHNEEBERGER¹³ (1965), a lesão renal pode instalar-se mesmo quando a hemoglobinememia é discreta.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no presente experimento podemos concluir que:

1. As alterações observadas no exame de urina tais como glicosúria e tendência a isostenúria demonstraram a existência de alteração funcional dos néfrons.
2. Não houve alterações do fluxo glomerular e da função glomerular demonstrada através da determinação dos níveis de azotemia e creatinemia.

PINHEIRO, R.R.; HAGIWARA, M.K.; KOGIKA, M.M.; BENESI, F.J. Evaluating the renal function in goats submitted to a treatment with hemolysed blood.

Braz. J. vet. Res. anim. Sci., São Paulo, 27(1):57-64, 1990.

SUMMARY: In order to evaluate the effects of hemoglobinemia on renal function, urinalysis, blood urea nitrogen and serum creatinine tests were done on thirty two goats submitted to a treatment with hemolysed blood. Blood samples were collected from five animals of the first group in an amount of 5 ml/kg of body weight, submitted to mechanical rupture by freezing and 2 days later, given to the same animal by intravenous route. The second and third groups were each consisted by five goats; 10 ml/kg/BW blood samples were collected from goats of the group II and 15 ml/kg/BW blood samples from group III animals and afterward submitted to the same procedure as done in group I. Animal of the group IV were submitted to intravenous administration of 2.5 ml hemolysed blood/kg/BW every other day for 8 days, following a single collection of 10 ml/kg/BW in the first day. Urinalysis revealed glucosuria, hemoglobinuria and isosthenuria, but no alterations were found in the blood urea nitrogen and serum creatinine levels throughout the experiment.

UNITERMS: Kidney of goat; Urea, serum level; Creatinine, serum level

TABELA 1 — Hemoglobinúria em caprinos do grupo I, II e III, antes e após administração intravenosa de hemolisado nas doses de 5, 10 e 15 ml/kg de peso, respectivamente. São Paulo, 1987.

Tempo Dose ml/kg	CONTROLE			0-Hora			01-Hora			03-Hora			06-hora			09-Hora			24-Hora			48-Hora			72-Hora			96-Hora					
	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15			
Animais	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- + Positivo
- Negativo
- ... Dado inexistente
- * Óbito durante o experimento

TABELA 2 — Hemoglobinúria em caprinos do grupo IV, antes e após aplicação intravenosa de hemolisado na dose de 10 ml/kg de peso, subdivididos em 4 aplicações de 2,5 ml/kg de peso, com intervalos de 48 horas. São Paulo, 1987.

Tempo	CONTROLE			1ª 24h			2ª 24h			3ª 24h			4ª 24h		
	1ª 0h	1ª 3h	1ª 24h	2ª 0h	2ª 3h	2ª 24h	3ª 0h	3ª 3h	3ª 24h	4ª 0h	4ª 3h	4ª 24h	48h*	72h**	
Animais	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	

- + Positivo
- Negativo
- * 48 horas após a 4ª aplicação de 2,5 ml/kg do peso de hemolisado
- ** 72 horas após a 4ª aplicação de 2,5 ml/kg do peso de hemolisado

TABELA 3 — Glicosúria em caprinos dos grupos I, II e III, antes e após aplicação intravenosa de hemolisado nas doses de 5, 10 e 15 ml/kg de peso, respectivamente. São Paulo, 1987.

Animais	0-Hora			01-Hora			03-Hora			06-hora			09-Hora			24-Hora			48-Hora			72-Hora			96-Hora				
	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15		
1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
2	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	+	+	+	...	+	...	+	...	+	...	+	+	

+ Positivo
 - Negativo
 ... Dado inexistente
 * Óbito durante o experimento

TABELA 4 — Glicosúria em caprinos do grupo IV, antes e após aplicação intravenosa de hemolisado na dose de 10 ml/kg de peso, subdivididos em 4 aplicações de 2,5 ml/kg de peso, com intervalos de 48 horas. São Paulo, 1987.

Animais	1ª 0h		1ª 3h		2ª 0h		2ª 24h		3ª 0h		3ª 24h		4ª 0h		4ª 24h		48h*		72h**		
	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	
1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
2	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
3	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ Positivo
 - Negativo
 * 48 horas após a 4ª aplicação de 2,5 ml/kg do peso de hemolisado
 ** 72 horas após a 4ª aplicação de 2,5 ml/kg do peso de hemolisado

Densidade urinária

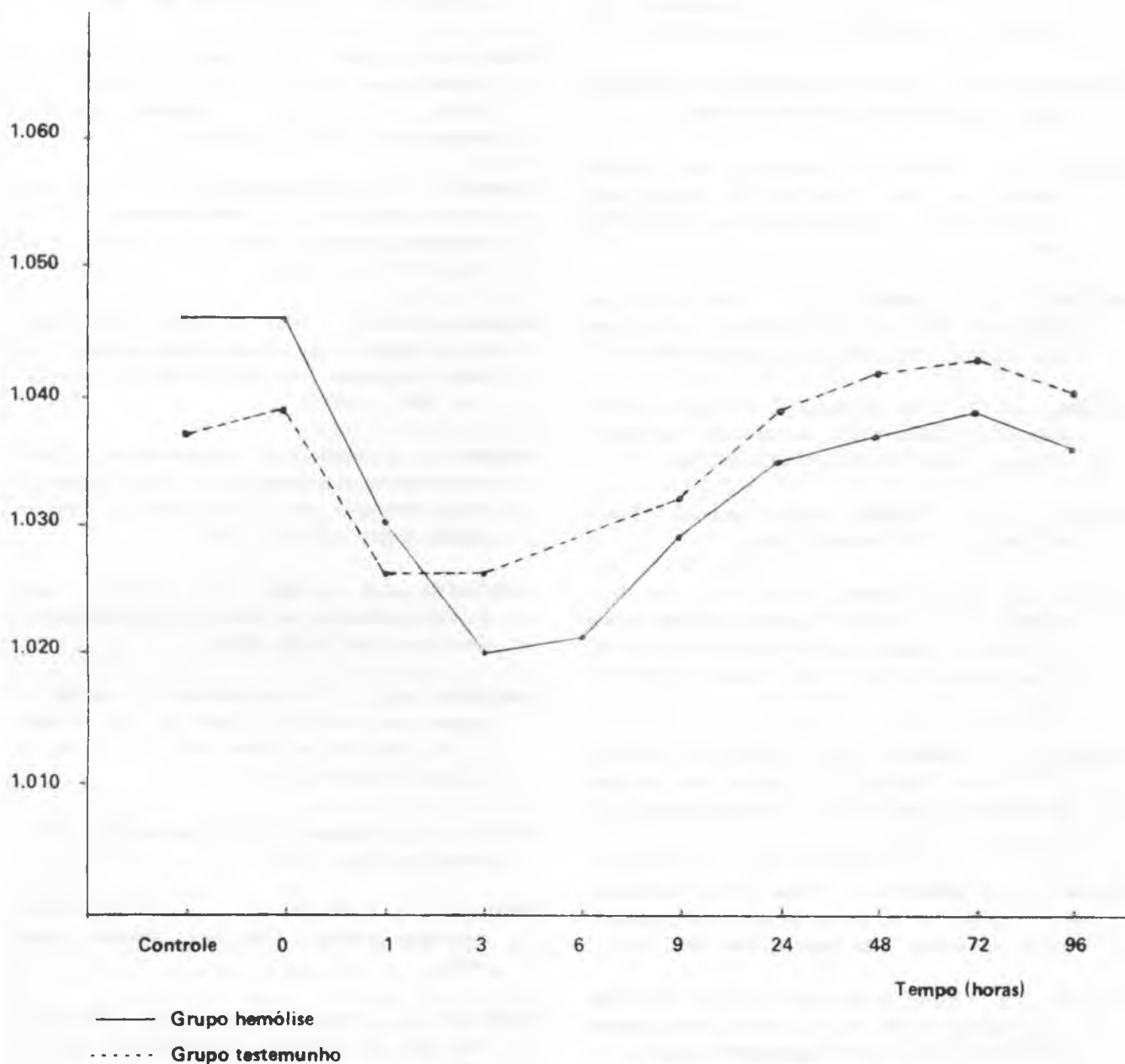


FIGURA 1 – Valores médios da densidade urinária em caprinos do grupo III, antes e após administração intravenosa de hemolisado (15 ml/kg de peso), e dos testemunhos. São Paulo, 1987.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01-BAYLEY, B.J.R. Tables of the Bonferroni "t" statistic. *J. Amer. Statist. Ass.*, 72:469-478, 1977.
- 02-BENJAMIN, M.M. *Outline of veterinary clinical pathology*. Ames, Iowa State University Press, 1978.
- 03-BING, R.J. Effect of hemoglobin and related pigments on renal functions of normal and acidotic dog. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 74:161-176, 1944.
- 04-BRYDON, W.G. & ROBERTS, L.B. The effect of haemolysis on the determination of plasma constituents. *Clin. Chim. Acta*, 4:435-438, 1972.
- 05-CARAWAY, W.T. Effect of haemolysis, lipemia, anti-coagulantes, medications, contaminants and other variable. *Amer. J. clin. Path.*, 37:445-464, 1961.
- 06-COLES, E.H. *Veterinary clinical pathology*. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980.
- 07-DALGLIESH, R.J.; DIMMOCK, C.K.; HILL, M.W.M.; MELLORS, L.T. *Babesia argentina*: disseminated intravascular coagulation in acute infections in splenectomized calves. *Exp. Parasit.*, 40:124-131, 1976.
- 08-DORNER, J.L.; HOFFMANN, W.E.; FILIPOV, M.M. Effect of in vitro hemolysis on values for certain porcine serum constituents. *Vet. clin. Path.*, 12:15-19, 1983.
- 09-FLANK, J.J.; BERMES, E.W.; BICKEL, M.J.; WATKINS, B.F. Effect of in vitro hemolysis on chemical values for serum. *Clin. Chem.*, 24:1966-1970, 1978.
- 10-FLINK, E.B. Blood transfusion studies. III. The relationship of the pH of urine to renal damage produced by injection of hemoglobin solution in to dogs. *J. Lab. Clin. Med.*, 32:223-259, 1947.
- 11-HARRISON, H.E.; BUNTING, H.; ORDWAY, N.K.; ALBRINK, W.S. The pathogenesis of the renal injury produced in the dog by hemoglobin or methemoglobin. *J. exp. Med.*, 86:339-356, 1947.
- 12-JACK, R.M. & WARD, P.A. Mechanism of entry of plasmodia and babesia into red cells. In: KREIER, J.P. & RISTIC, T. *Babesiosis*. New York, Academic Press, 1981. p.445-455.
- 13-JAENIKE, J.R. & SCHNEEBERGER, E.E. The renal lesion associated with hemoglobinemia. II. Its structural characteristics in the rat. *J. exp. Med.*, 123:537-544, 1965.
- 14-LARSSON, M.H.M.A. Exame de urina. In: BIRGEL, E.H. & BENESI, F.J. *Patologia clínica veterinária*. São Paulo, Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, 1982. p.70-83.
- 15-LOZANO, F.A. & ADAMS, L.G. Patogênese de la babeiose bovina ocasionada por la *Babesia bigemina* y sus alteraciones macro e microscópicas. *Rev. Inst. Colomb. Agropec.* 2:337-348, 1978.
- 16-LUSTGARTEN, J.A. & WENK, R.E. Simple, rapid, kinetic method for serum creatinine measurement. *Clin. Chem.*, 18:1419-1422, 1972.
- 17-MALHERBE, W.D. Clinico-pathological studies of *Babesia canis* infection in dogs. V. The influence of the infection on kidney function. *J.S. Afr. Vet. Med. Ass.*, 37:261-264, 1966.
- 18-PITTS, R.F. *Physiology of the kidney and body fluids*. Chicago, Year Book, 1963.
- 19-ROUILLER, C. & MULLER, A.F. *The kidney morphology, biochemistry, physiology*. New York, Academic Press, 1969.
- 20-STRUFALDI, B. *Prática de bioquímica clínica*. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, 1987.
- 21-WRIGHT, I.G. & GOODGER, B.V. Acute babesia infections: changes in coagulation and kallikrein parameters. *Z. Parasitenk.* 53:63-73, 1977.

Recebido para publicação em 14/11/89

Aprovado para publicação em 09/01/90