Avaliação do Sistema Renina-Angiotensina em camundongos portadores de Anemia Falciforme

Pamela Lara de Brito*, Nicola Conran Zorzetto

Resumo

As manifestações clínicas da Anemia Falciforme são decorrentes do processo vaso-oclusivo. Nos rins, a isquemia, necrose tubular e hipertrofia glomerular englobam as principais complicações devido a falcização do eritrócito na vasculatura renal. Investigamos a hipótese de que estas alterações hemodinâmicas podem levar a formação de Angiotensina II que atua na vasoconstrição e alteração da pressão arterial.

Palavras-chave: Anemia Falciforme, renina-angiotensina, pressão arterial.

Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética causada pela substituição de um ácido glutâmico por uma valina na posição 6 da beta-globina, gerando a hemoglobina S (HbS). Em condições de hipóxia a HbS se polimeriza tornando a hemácia propensa à falcização, evento que pode levar a oclusão da microvasculatura com conseqüente complicações clínicas¹. Os rins são órgãos essenciais para manutenção da homeostasia e participação na modulação da pressão arterial sistêmica (PAS). A medula renal é um local onde a HbS tem maior propensão à polimerização podendo gerar a isquemia renal². Esta alteração no fluxo sanguíneo pode levar a ativação do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), que tem como produto final a angiotensina II (Ang II) com capacidade vasoconstritora e ação inflamatória³. Neste estudo buscamos avaliar as alterações no SRA em um modelo animal de AF.

Resultados e Discussão

Foi analisada a PAS de camundongos da linhagem C57BL6 transplantados AF e C57BL6 (controle CON) e camundongos C57BL6 selvagens (WT). O valor obtido para o grupo CON foi semelhante ao WT, enquanto que no AF foi significativamente menor comparado ao WT, entretanto deve-se considerar a perda significativa do número amostral devido a morte precoce destes camundongos AF.

Figura 1. Valores de PAS da cauda dos animais dos grupos WT (122,1±5,8 mmHg), CON (114,9±7,0 mmHg) e AF(94,3±5,1 mmHg, *P<0,05), Kruskal-wallis, pós- teste de Dunn.

O SRA participa da manutenção da PAS pela redução do calibre dos vasos, mediado pela Ang II e indução da produção de aldosterona levando ao aumento da volemia e da PAS⁴. Ainda não há estudos que correlacione o SRA

com PAS de pacientes AF, entretanto sabe-se que estes apresentam menor incidência a hipertensão e redução da PA em relação a indivíduos normais⁵. Amostras de urina de 24 horas foram analisadas por tiras reagentes para glicosúria, hematúria, proteinúria e pH, entretanto não houve alterações nesses parâmetros e diferença significativa para diurese. A presença de sangue e proteínas na urina pode ser causada pela necrose tubular gerada pela isquemia renal². Para verificar a expressão de proteínas do SRA nos rins foram padronizadas as concentrações dos anticorpos para imunofluorescência em cortes de 10µm de rins de camundongos WT. Assim como constatado na literatura, os elementos do SRA estão presentes nos rins em diferentes localizações⁶. Nos túbulos renais, encontramos a expressão de nefrina, enzima conversora de angiotensina (ECA), receptores do tipo 2 de angiotensina II (AT₂) e Ang II, enquanto que a renina também estava presente na região do glomérulo. Os macrófagos não são comumente encontrados na ausência de inflamação, mas estudos mostram que elevação dos níveis de Ang II induz a ativação dessas células⁷. Análise da imunomarcação do tecido mostrou a presença rara de macrófagos maduros em túbulos renais.

Conclusões

Neste estudo é investigado se o SRA está alterado em animais AF e alterações morfológicas que caracterizem a doença renal. Os resultados aqui apresentados são preliminares, entretanto a metodologia apresentada foi validada e nos permitirá dar continuidade com os próximos grupos experimentais.

Agradecimentos

Agencia financiadora: FAPESP.

¹ Steinberg, M. H. Management of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* **1999**, 340, 10-30.

² Ataga, K. I.; Derebail, V. K.; Archer, D. R. The glomerulopathy of sickle cell disease. *Am. J. Hematol.* **2014**, 89(9), 907-14

³ Cat, A. N. D.; Touyz, R. M. A new look at the rennin-angiotensin system – Focusing on the vascular system. *Peptides*. **2011**, 32, 2141-2150

⁴ Ferrario, C. M.; Strawn, W. B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* **2006**, 98, 121-128.

⁵ Johnson, C. S. Arterial blood pressure anhypercviscosity in sickle cell disease. *Hematol.Oncol. N. Am.* **2005**, 19, 827-837.

⁶ Kobori, H. et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.* **2007**, 59, 251-287.

⁷ Guo, F. et al. Role of angiotensin II type 1 receptor in angiotensin II-induced cytokine production in macrophages. *J. Interf. Cytok. Res.* **2011**, 31, 351-361.