

## Resumos de Artigos: Fisiologia e Fisiopatologia Renal

### Artigo resumido: Chronic administration of furosemide augments renal weight and glomerular capillary pressure in normal rats

Lane PH, Tyler LD, Schimitz PG

Am J Physiol 1998;275:F230-4.

#### Introdução

Sabe-se que a angiotensina II (AII) promove injúria renal progressiva através do aumento da pressão hidráulica do capilar glomerular ( $P_{GC}$ ).<sup>1</sup> Na redução aguda de volume, secundária à administração de furosemida (F) por curto período, observa-se elevação dos níveis circulantes de AII e aumento da  $P_{GC}$ .<sup>2</sup> Efeitos hemodinâmicos secundários à administração crônica da F são desconhecidos, tendo sido esse o objetivo do presente estudo.

#### Métodos

Foram realizados estudos de micropunção glomerular em ratos Munich-Wistar após 6-8 semanas de administração de drogas via oral. Foram estudados 3 grupos: controle (C) (n=9), com furosemida 40mg/dia (F) (n=8) e com F e losartan- 5mg/dia (F+L) (n=9). Avaliados: peso renal, filtração glomerular por néfron (SNGFR),  $P_{GC}$ , resistência das arteríolas aferente e eferente, fração de filtração, fluxo plasmático glomerular, concentração protéica das arteríolas eferentes e aferentes, coeficiente de ultrafiltração glomerular, pressão arterial média e hematócrito.

#### Resultados

Foi observado no grupo F maior peso renal, hipertensão intraglomerular, aumento da resistência arteriolar eferente e da fração de filtração, em relação aos 2 outros grupos. No grupo F+L foi observada atenuação

do aumento da fração de filtração em relação ao grupo F. A pressão arterial média foi menor no grupo F+L em relação aos 2 outros grupos.

#### Comentários

Esse estudo mostrou o aumento da  $P_{GC}$  durante a administração crônica de F, fato conhecido até então só com uso agudo.<sup>2</sup> Percebe-se que no grupo F+L houve uma atenuação da alteração da hemodinâmica glomerular causada pela F, provavelmente pelo uso do antagonista de receptor  $AT_1$ . Isso pode ter se dado pela redução da pressão arterial média e da resistência da arteríola eferente. Porém, a pressão arterial média estava abaixo da média da auto-regulação (PAM=95 mmHg), podendo diminuir a  $P_{GC}$  independente da resistência arteriolar. Portanto, não se pode provar definitivamente nesse estudo que a AII seria o mediador das alterações hemodinâmicas glomerulares nesse modelo. Em estudos prévios, o aumento do peso renal e hipertrofia foram observados em uso de F por 6 semanas, assim como nesse estudo.<sup>2</sup> A associação com inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ocasionou atenuação do aumento dos glomérulos mas não da hipertrofia renal. Já com uso do losartan, a hipertrofia renal foi atenuada. Sugere-se então que a ativação endógena do receptor  $AT_1$  é um fator essencial para a hipertrofia renal. As diferenças encontradas com o uso de IECA e losartan podem ser explicadas pela síntese de AII independente da enzima de conversão de angiotensina, que ocorre com o uso do primeiro.<sup>3,4</sup> O uso do losartan antagoniza completamente

Santos AMR &amp; Lemos CCS - Resumos de Artigos: Fisiologia e Fisiopatologia Renal

a AII no receptor ATI, enquanto que a inibição sustentada da enzima de conversão não. Outra diferença se relaciona com o aumento da síntese de bradicinina com o uso de IECA e com a ativação dos receptores AT<sub>2</sub> de AII com o uso de losartan.<sup>5</sup> O presente estudo necessita de futuras investigações quanto ao uso de furosemida na progressão da doença renal, uma vez que ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da monoterapia com F, que poderia ser deletéria na progressão da insuficiência renal crônica.

*Ana Maria Ribeiro dos Santos e  
Carla Cavalheiro da Silva Lemos  
Disciplina de Nefrologia da UERJ*

## Referências

1. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583-96.
2. Lane PH. Furosemide treatment, angiotensin II, and renal growth and development in the rat. *Pediatr Res* 1995;37:747-54.
3. Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A, Gabel M, Husain A, Walsh RA. Effects of angiotensin II generated by an angiotensin-converting-enzyme-independent pathway of left ventricular performance in the conscious baboon. *J Clin Invest* 1995;95:1519-27.
4. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing humans hearts. *Circ Res* 1990;66:883-90.
5. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT<sub>2</sub>-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;95:651-7.

## Artigo resumido: Estradiol reverses TGF- $\beta$ 1-stimulated type IV collagen gene transcription in murine mesangial cells

*Silbiger S, Lei J, Ziyadeh FN, Neugarten J  
Am J Physiol* 1998;274(43):F1113-8.

### Introdução

O sexo feminino tem sido associado a uma progressão mais lenta da doença renal. O acúmulo de matriz extracelular glomerular após injúria renal é um precursor da perda progressiva da função renal.<sup>1</sup> Sugere-se que a capacidade do estradiol em suprimir a síntese de colágeno pelas células mesangiais pode explicar a redução de acúmulo de colágeno após injúria e, portanto, limitar o desenvolvimento de glomeruloesclerose. O acúmulo de colágeno no mesângio e no interstício renal é um dos efeitos adversos do TGF- $\beta$ , importante mediador na progressão da doença renal crônica, decorrente da inibição da degradação de colágeno tanto através da diminuição da síntese de proteases que degradam matriz como pelo aumento da síntese de inibidores dessas proteases.<sup>2</sup>

### Objetivo

Avaliar a influência do estradiol e do TGF- $\beta$ 1 sobre a síntese de colágeno pelas células mesangiais.

### Métodos

Utilizada cultura de células mesangiais imortalizadas de camundongos (SJL/J). A síntese de colágeno tipo I e IV foi avaliada por imuno-precipitação e western blotting após exposição a TGF- $\beta$ 1 (2 ng/ml), na presença e na ausência de 17 $\beta$ -estradiol, 17 $\alpha$ -estradiol e ICI-182,780 (antagonista de receptor de estrogênio).

### Resultados

Ocorreu um aumento significativo na transcrição do gen COL4A1 ( $\alpha$ 1-colágeno IV) pelas células mesangiais em presença de TGF- $\beta$ 1. Esse efeito foi revertido pelo estradiol de uma forma dose-dependente. O isômero inativo do estradiol (17 $\alpha$ -estradiol) falhou em reverter a transcrição do gen estimulado por TGF- $\beta$ 1. O ICI-182,780 preveniu o estradiol de reverter a transcrição do gen estimulado por TGF- $\beta$ 1. Paralelamente, nem estradiol e 17 $\alpha$ -estradiol, nem ICI-182,780 tiveram qualquer efeito sobre a transcrição do gen na ausência de

TGF- $\beta$ 1. O TGF- $\beta$ 1 aumentou significativamente a síntese de colágeno I e IV. O estradiol reverteu o efeito estimulante do TGF- $\beta$ 1 sobre a síntese de colágeno IV mas não afetou a síntese do colágeno I. Por outro lado, estradiol sozinho não teve efeito sobre a síntese dos colágenos. Os extratos nucleares de células mesangiais cultivadas na presença de TGF- $\beta$ 1 apresentaram intensa ligação ao sítio ligante Sp1 do promotor do colágeno tipo IV. A pré-incubação com anticorpo anti-Sp1 reduziu a ligação dos extratos nucleares celulares tratados com TGF- $\beta$ 1. Da mesma forma, a incubação das células mesangiais com estradiol reverteu a ligação estimulada por TGF- $\beta$ 1 dos extratos nucleares ao Sp1 e ao gen promotor COL4.

### Comentários

Nesse estudo foram avaliados os efeitos do estradiol sobre a transcrição do gen COL4A1 e a síntese de colágeno tipo IV induzido por TGF- $\beta$ 1 exógeno. O estradiol suprimiu a transcrição do gen COL4A1 e reverteu a síntese de colágeno IV estimuladas por TGF- $\beta$ 1. As concentrações de estradiol usadas nesse estudo estavam em torno dos níveis observados em mulheres com ciclo menstrual normal ou em uso de reposição hormonal. O bloqueio da reversão das ações do TGF- $\beta$ 1 pelo estradiol após incubação com 17 $\alpha$ -estradiol ou ICI-182,780 sugere que essa interação é receptor mediada. Os extratos nucleares de células mesangiais tratadas com TGF- $\beta$ 1 ligaram-se mais intensamente ao sítio Sp1 no gen promotor COL4A1, fato esse revertido pelo estradiol. Esses achados sugerem que o TGF- $\beta$ 1 está envolvido na regulação da síntese de colágeno IV e que o estradiol

reverte os efeitos do TGF- $\beta$ 1 sobre a transcrição do gen COL4A1 via interações com Sp1. Estudos adicionais são necessários para confirmação dessas hipóteses, pois apesar dos dados estabelecerem uma correlação entre ligação Sp1 e efeitos do estradiol e TGF- $\beta$ 1 sobre a transcrição do gen COL4A1, não se estabeleceu uma relação de causa-efeito. Os complexos estrogênio-receptor podem ligar-se ao fator de transcrição Sp1 para alterar a transcrição do gen. As seqüências ao redor do sítio ligante do Sp1 devem ser importantes nas interações entre Sp1, TGF- $\beta$ 1 e estradiol, visto que este não antagoniza as ações do TGF- $\beta$ 1 em todos os gens que contém porções Sp1 regulatória, como, por exemplo, gen do colágeno tipo I.<sup>1</sup> A habilidade do estradiol para inibir a síntese de colágeno estimulada por TGF- $\beta$ 1 pode contribuir para o efeito protetor no sexo feminino sobre a progressão da doença renal através da redução do acúmulo de colágeno no glomérulo.

*Ana Maria Ribeiro dos Santos e  
Carla Cavalheiro da Silva Lemos  
Disciplina de Nefrologia da UERJ*

### Referências

1. Inagaki Y, Truter S, Ramirez F. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates  $\alpha$ 2(I) collagen gene expression through a cis-acting element that contains an Sp1-binding site. *J Biol Chem* 1994;269:14828-34.
2. Bruijn JA, Roos A, de-Geus B, de-Heer E. Transforming growth factor- $\beta$  and the glomerular extracellular matrix in renal pathology. *J Lab Clin Med* 1994;123:34-47.