



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

ISABEL CRISTINA DE MENDONÇA TORRES MARTINS

**ESTUDO DO EFEITO RENAL DA UROGUANILINA, BRADICININA E
ANGIOTENSINA II NO TRANSPORTE IÔNICO EM TÚBULOS RENAIIS DE RATOS
WISTAR**

FORTALEZA - CEARÁ

2020

ISABEL CRISTINA DE MENDONÇA TORRES MARTINS

ESTUDO DO EFEITO RENAL DA UROGUANILINA, BRADICININA E ANGIOTENSINA
II NO TRANSPORTE IÔNICO EM TÚBULOS RENAIIS DE RATOS WISTAR

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Fisiologias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Instituto Superior de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de Concentração: Fisiologia Renal.

Orientador: Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles.

FORTALEZA - CEARÁ

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Martins, Isabel Cristina de Mendonça Torres.

Estudo do efeito renal da uroguanilina, bradicinina e angiotensina ii no transporte iônico em túbulos renais de ratos wistar [recurso eletrônico] / Isabel Cristina de Mendonça Torres Martins. - 2020

Um arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 86 folhas.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Ceará, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Fortaleza, 2020.

Área de concentração: Fisiologia renal.

Orientação: Prof. Ph.D. Manassés Claudino Fonteles.
Coorientação: Prof. Ph.D. Nilberto Robson Falcão do Nascimento .

1. Angiotensina II. 2. Bradicininina. 3. Uroguanilina. 4. Homeostase renal. I. Título.

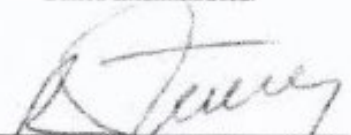
ISABEL CRISTINA DE MENDONÇA TORRES MARTINS

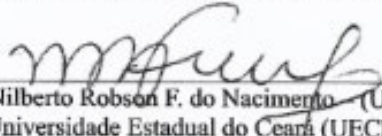
ESTUDO DO EFEITO RENAL DA UROGUANILINA, BRADICININA E ANGIOTENSINA
II NO TRANSPORTE IÔNICO EM TÚBULOS RENAIIS DE RATOS WISTAR

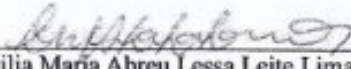
Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Fisiologias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Instituto Superior de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de Concentração: Fisiologia Renal.


Data de aprovação: 29/02/2020


Banca Examinadora:


Dr. Manassés Claudino Fonteles – (Orientador)
Universidade Estadual do Ceará (UECE)


Dr. Nilberto Robson F. do Nascimento (UECE)
Universidade Estadual do Ceará (UECE)


Dr. Lucilia Maria Abreu Lessa Leite Lima (UECE)
Universidade Estadual do Ceará (UECE)


Dr. Aldo Angelo Moreira Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)


Dr. Helena Serra Azul Monteiro (UFC)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

Ao terminar essa tese a palavra mais honrosa que eu posso pronunciar é: GRATIDÃO. Gratidão por todos os momentos em que eu quis desistir (e foram muitos!) mas, em nome de um sonho, continuei... Gratidão a todos os empecilhos impostos propositadamente ou não, pois foram eles que me tornaram uma mulher mais madura, criativa e com uma melhor noção do que eu sou capaz....

À Deus, que me proporcionou experimentar os desafios e crescer com eles. Que eu seja digna de sempre permanecer no caminho reto, nunca me esquecendo que isso só se trata de um mero título mundano, que o real sentido da vida (e verdadeiro valor) está em poder ajudar ao próximo com a ciência e evoluir espiritualmente.

Ao meu orientador, Dr Manassés Fonteles, que com a sua experiência e conhecimento tanto agregou à minha formação. Aos professores Nilberto Nascimento, Cláudia Santos e Lucília Lessa muito obrigada pelas orientações cada nessa jornada.

Aos meus pais, Graça, Erivaldo (*in memoriam*) e Cledna (*in memoriam*), que tanto lutaram para me passar bons ensinamentos e me mostrar que a simplicidade ainda é a melhor forma de se chegar a felicidade. À vocês, meus maiores, melhores e sinceros muito obrigada! Essa vitória também é de vocês!

Ao meu esposo, Edvandro Silva, que a vida me trouxe como forma de amenizar o pesado fardo de escolher seguir pela vida acadêmica. Por muitas vezes você foi meu refúgio e sossego em meio a tempestade e turbulências dessa louca jornada.

À minha família (de sangue ou não), que tanto me apoiaram, lutaram e incentivaram a permanecer no front de batalha aguerrida e forte! Foi nos momentos mais tensos que eu me inspirava na batalha de cada um de vocês e erguia a cabeça para seguir em frente. Ricardo Mendonça, Grecey Mendonça, Luciana Amorim, Juliana Osório, Alana Godinho, Ariana Gomes, Silvia Franca, Luana Lima, Jorge Monteiro, Bia Vidal, Maria Gomes e Cristiane Sousa essa vitória eu também dedico a vocês!

Aos meus pacientes. Razão pela qual eu busco ser uma profissional cada vez mais completa, humana e consciente que a dor física, algumas vezes, doi muito além do corpo.

Aos amigos de laboratório e do instituto que soltaram aquela risada gostosa ao final de um dia de trabalho árduo, que incentivaram a permanecer no curso, mesmo com todas as adversidades.

À vocês meus sinceros: vai da certo!

Aos meus amigos do Centro Espírita Pão da vida, que me apoiaram em um momento difícil, me acolheram, me acalmaram e compreenderam quando houve a necessidade de me afastar um pouco por conta de um cansaço que já me deixava paralisada.

Por fim, a todos que de alguma forma, passaram pelo meu caminho durante esses 5 anos e agregaram amizade, respeito, companheirismo e empatia, meu muito obrigada!

“Quem come do fruto do conhecimento sempre
é expulso de algum paraíso”

Melanie Klein

RESUMO

O balanço hídrico-eletrólítico é realizado pelo organismo principalmente pelos rins. É através do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona que a homeostase salina é alcançada. Entretanto é conhecido os efeitos deletérios da Ang II a nível renal, podendo até desencadear hipertensão caso seja infundida por um tempo regular. As cininas (Bradicinina) atuam no controle negativo desse sistema, sendo liberada para auxiliar o perfeito equilíbrio salino e diurético. Outro hormônio igualmente responsável por auxiliar esse equilíbrio é a Uroguanilina, ela atuará no eixo gastro-renal afim de otimizar a concentração de sódio/potássio corporal. Liberada após a ingestão salina, o hormônio irá atuar de maneira endócrina/autócrina ocasionando a natriurese, diurese e caliurese. Esse trabalho tem como objetivo, estudar os mecanismos de hemodinâmica renal da interação entre Uroguanilina, Bradicinina e seu bloqueador, ODQ, e Angiotensina II e seus bloqueadores: PD 123,391 (AT 2), Candesartan (AT1). Os experimentos foram realizados com animais Wistar, machos, pesando entre 250-310g, obtidos do biotério da Estadual do Ceará -UECE. Os experimentos foram feitos no sistema de perfusão renal que nos possibilita, em tempo real, observar as variações hemodinâmicas a partir dos parâmetros de pressão de perfusão, fluxo urinário e coleta de perfusato. Com esses dados brutos, podemos calcular diversas variáveis a fim de quantificar a taxa de excreção de sódio, potássio, osmolaridade e resistência vascular periférica. Os grupos analisados foram a) o controle; b) UGN + BK; c) BK + ODQ; d) ANG II; e) ANG II + PD 123,391; f) ANG II + Candesartan; g) UGN + ANG II, cada um com n= 4 animais. Todos os aspectos éticos foram respeitados e os resultados apresentados tem significância de $P < 0,05$. Podemos observar que a Bradicinina foi significativamente hipotensiva quando comparado ao grupo controle e ao tempo 0min, também se mostrou antinatriurética, e quando colocamos seu bloqueador esse feito foi revertido. Com relação ao grupo onde foi infundido a ANG II, essa substância foi capaz de aumentar significativamente a pressão de perfusão e fluxo urinário, e quando foi infundido seus bloqueadores não houve diferença estatística quanto a atuação primária de AT1 ou de AT2. A ANG II por sua vez não se mostrou caliurética, porém quando infundido seus bloqueadores essa resposta foi revertida. Por não ser observado uma predominância entre os receptores de AT1 e de AT2 diante das substâncias infundidas, supomos que deve haver uma terceira substância que atua no balanço urinário e salino, contraponto os efeitos hipertensivos lesivos do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Esse composto, produto da degradação da ANG II, poderia corresponder a Ang (1-7) mas, ainda precisamos de mais estudos sobre o assunto.

Palavras-chave: Angiotensina II. Bradicinina. Uroguanilina. Homeostase renal.

ABSTRACT

The water-electrolyte balance is carried out by the body mainly by the kidneys. It is through the Renin-Angiotensin-Aldosterone System that saline homeostasis is achieved. However, the deleterious effects of ANG II at the renal level are known, and may even trigger hypertension if it is infused for a regular time. Kinins (Bradykinin) act in the negative control of this system, being released to enable the perfect saline and diuretic balance. Another hormone responsible for helping this balance is Uroguanylin, acting on the gastro-renal axis in order to optimize the body's sodium/potassium concentration. Released after saline ingestion, the hormone will act in an endocrine/autocrine manner causing natriuresis, diuresis and kaliuresis. This work aims to study the mechanisms of renal hemodynamics of the interaction among Uroguanylin, Bradykinin and its blocker, ODQ, and Angiotensin II and its blockers: PD 123.391 (AT₂), Candesartan (AT₁). The experiments were carried out with male Wistar animals, weighing between 250-310g, obtained from the vivarium of the State University of Ceará - UECE. The experiments were performed on the renal perfusion system, which allows us, in real time, to observe hemodynamic variations from the parameters of perfusion pressure, urinary flow and perfusate collection. With these raw data, we can calculate several variables in order to quantify the rate of excretion of sodium, potassium, osmolarity and peripheral vascular resistance. The groups analyzed were a) the control; b) UGN + BK; c) BK + ODQ; d) ANG II; e) ANG II + PD 123,391; f) ANG II + Candesartan; g) UGN + ANG II, each with n = 4 animals. All ethical aspects were respected, and the results presented have a significance of $P < 0.05$. We can see that bradykinin was significantly hypotensive when compared to the control group and at time 0min, it also proved to be antinatriuretic, and when exposed to its blocker, this feat was reversed. Regarding the group where ANG II was infused, this substance was able to significantly increase the pressure of perfusion and urinary flow, and when its blockers were infused, there was no statistical difference regarding the primary action of AT₁ or AT₂. ANG II, on the other hand, was not shown to be kaliuretic, however, when its blockers were infused, this response was reversed. As there is no observed predominance between AT₁ and AT₂ receptors in the presence of the infused substances, we assume that there must be a third substance that acts on the urinary and saline balance, counterpointing the damaging hypertensive effects of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system. This compound, a product of the degradation of ANG II, could correspond to Ang (1-7), but we still need more studies on the subject.

Keywords: Angiotensin II. Bradykinin. Uruguaniline. Renal. homeostasis.