

ALTERAÇÕES MORFOFISIOLÓGICAS RENAIS EM RATOS WISTAR SUBMETIDOS À MÁ-NUTRIÇÃO INTRAUTERINA

Thiago de Oliveira ASSIS, Thiago André Alves FIDELIS

RESUMO

Introdução: Muitos estudos epidemiológicos sugerem que o ambiente intra-uterino é extremamente importante na determinação do futuro da saúde individual. Alterações no estado nutricional maternas, refletidas no peso ao nascer, podem programar a prole ao desenvolvimento de doenças na fase adulta. Estudos com animais expostos a má-nutrição intrauterina tem sugerido uma redução do número de glomérulos além do aumento da pressão arterial.

Objectivo: Rever na literatura as alterações na morfofisiologia renal de ratos Wistar adultos expostos a má-nutrição durante a vida intrauterina.

Metodologia: Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: SciELO, MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, LILACS. Os principais termos de busca foram má-nutrição e função renal em português e em inglês. Foram incluídos artigos originais envolvendo ratos albinos. Foram excluídos os artigos de revisão bem como aqueles envolvendo seres humanos.

Resultados: Para Franco et al (2009) a função renal e o número de glomérulos foram reduzidos pela má-nutrição intrauterina, predispondo a prole adulta a doenças renais. De acordo com Chen (2009) a ultra-estrutura glomerular não é afetada pela subnutrição materna sugerindo que esse fator não contribui para a patogénese da hipertensão após subnutrição materna. Viana-filho et al (2009) considera que estresses placentários, inclusive o aspecto de má-nutrição, levaram a disfunções nas bombas de sódio (NA) dos túbulos proximais, culminando em hipertensão arterial (HA).

Conclusão: A má-nutrição intrauterina parece interferir na programação das funções renais com alterações na morfofisiologia glomerular, no entanto, seus mecanismos ainda permanecem incertos. Sugerem-se mais estudos do tipo ensaios clínicos e randomizados voltados para a compreensão dos fatores que desencadeiam tal processo.

T.O.A.: Departamento de Morfologia. Universidade Federal da Paraíba. Brasil
T.A.A.F.: Clínica Fonoclin. Alagoas. Brasil

SUMMARY

RENAL MORPHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN WISTAR RATS WITH MALNUTRITION INTRA UTERINE

Background: Many epidemiological studies suggest that the intra uterine environment is extremely important in determining the future of individual health. Changes in maternal nutritional status, reflected in birth weight may program the offspring to the development of diseases in adulthood. Studies with animals exposed to intrauterine malnutrition have suggested a reduction in the number of clusters in addition to increased blood pressure.

Objective: To review the literature morphophysiology changes in the kidney of adult Wistar rats exposed to malnutrition during intrauterine life.

Methods: We performed a search in the following databases: PubMed, MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, LILACS. The main search terms were malnutrition and renal

© 2011 CELOM

function in Portuguese and English. We included original articles involving albino rats. We excluded review articles as well as those involving humans.

Results: According to Franco et al (2009) renal function and the number of glomeruli reduced by poor on intrauterine development, predisposing offspring to kidney disease in adulthood. According to Chen (2009) ultra-glomerular structure is not affected by maternal malnutrition suggesting that this factor does not contribute to the pathogenesis of hypertension after maternal malnutrition. Viana-son et al (2009) believes that stress on placentas, causes disruption on sodium pumps in the proximal tubules of the kidney, resulting hypertension.

Conclusion: The intrauterine malnutrition appears to interfere with the programming of kidney function with changes in glomerular morphophysiology, however, its mechanisms remain uncertain. We suggest further studies of the type and randomized clinical trials aimed at understanding the factors that trigger this process.

INTRODUÇÃO

A desnutrição é provocada por um desequilíbrio quantitativo e qualitativo de nutrientes no organismo. Esses desequilíbrios são sustentados principalmente pela carência de proteínas, gorduras e carboidratos que debilitam seus processos fisiológicos¹. A desnutrição proteica-energética é o tipo mais frequente atingindo cerca de 800 milhões de pessoas no mundo².

Muitos estudos epidemiológicos sugerem que o ambiente intrauterino (IU) é extremamente importante na determinação do futuro da saúde individual³. Alterações no estado nutricional maternas, refletidas no peso ao nascer, podem determinar o desenvolvimento de doenças na fase adulta^{4,5}. Os efeitos da má-nutrição intrauterina dependem da fase de desenvolvimento em que está o feto ou o órgão, sendo os efeitos tanto mais intensos e permanentes quanto mais precocemente ocorrê-la e mais tarde for iniciada a recuperação nutricional^{1,5}.

A má-nutrição intrauterina tem sido responsável por predispor proles adultas ao desenvolvimento de certas doenças como as cardiovasculares e renais, relacionadas sobretudo, às alterações dos níveis de sódio (NA)⁶. Esta condição pode programar o futuro desenvolvimento de hipertensão arterial (HA) na idade adulta. A HA na fase adulta dessas proles tem sido atribuída ao sistema renina-angiotensina⁷. Em estudos com animais, tem-se sugerido uma redução do número de glomérulos acompanhada de hipertrofia do corpúsculo renal, além do aumento da pressão arterial⁸.

Esse estudo teve como objetivo revisar na literatura as alterações morfofisiológicas renais em ratos Wistar submetidos à má-nutrição intra-uterina.

METODOLOGIA

Para realização desse estudo foram consultadas as seguintes bases de dados: SciELO (Scientific Eletronic Library Online); MEDLINE (US National Library of Medicine); PUBMED (National Library of Medicine and The National Institute of Health); SCIENCE DIRECT; LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados exploradas com seus respectivos termos de busca: No SciELO como *Desnutrição intra-uterina and rim*. No Medline como *desnutrição fetal* [Descritor de assunto] and *rim* [Descritor de assunto]. No Pubmed como *Malnutrition intrauterine and kidney and rat*. No Science Direct como *Malnutrition intrauterine and kidney and morphology and rats*. No Lilacs como *desnutrição* [Descritor de assunto] and *RIM*. Após uma busca independente de dois revisores, os artigos foram pré-selecionados e o teste estatístico de Kappa foi utilizado para verificação da concordância entre os dois pesquisadores quanto a seleção ou não dos artigos para análise ($K = 0,523$; $p < 0,0001$). Quando havia dissenso na seleção dos estudos, um terceiro pesquisador era recrutado para decidir. Foram incluídos artigos originais envolvendo ratos albinos. Foram excluídos os artigos de revisão bem como aqueles envolvendo seres humanos e animais que não ratos bem como os artigos que se relacionavam a má-nutrição que não fossem a intra-uterina, além daqueles que não se relacionavam com o objeto de estudo. Aqueles artigos que se apresentaram em mais de uma base de dados exploradas foram contabilizados apenas uma vez.

Na base da SciELO, Pubmed, Lilacs e Science Direct não foram estabelecidos limites, enquanto nas bases

MEDLINE foram explorados os artigos publicados no período de 1966-2009. Foram encontrados 16 artigos no Pubmed, dois no Medline, 216 no Science Direct, nenhum no SciELO e nenhum no Lilacs. Totalizando 234 artigos. Os resumos foram utilizados para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e oito artigos foram selecionados para análise.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão os artigos selecionados foram sumarizados conforme o quadro 1.

DISCUSSÃO

O rim é um órgão central envolvidos na fisiopatologia da HA através de mecanismos como o NA e suas relações com o fluido intravascular¹⁴. Em muitos modelos animais, um baixo peso ao nascimento tem sido associada a uma redução do número de nefrórios, este fato tem sugerido uma predisposição desses descendentes à HA durante sua fase adulta^{7,8,10,11,13}, sobretudo por disfunções no processo do mecanismo de reabsorção/excreção do NA¹⁵. O número total de nefrórios é uma variável biológica que é definida, em seres humanos, antes do nascimento. Estima-se que 60% dos néfrons podem se desenvolver durante o

Quadro 1 – Estudos que avaliaram alterações morfofisiológicas em rim de ratos Wistar expostos a má-nutrição na vida intra-uterina (IU)

Estudo	Amostra	Métodos	Principais resultados
Franco et al (2009) ¹⁰	Ratos Wistar	Ratos malnutridos IU divididos em grupos. Receberam vitaminas e antioxidantes na vida IU como possível agente de proteção contra HÁ na vida adulta.	A função renal e o número de glomérulos foram reduzidos pela desnutrição intra-uterina, e o tratamento pré-natal de micronutrientes não impediu o desenvolvimento de HÁ.
Chen , Chou (2009) ⁹	Ratos Sprague-Dawley	Avaliaram a ultra estrutura glomerular de prole adultas de ratos desnutridos.	A ultra-estrutura glomerular não é afetada pela subnutrição materna sugerindo que esse fator não contribui para a patogênese da hipertensão.
Vieira-Filho et al (2009) ⁶	Ratos Wistar	Investigaram se a má-nutrição materna aumenta o estresse oxidativo placentário com impacto subsequente na ATP renal Na-dependente.	Estresses placentários levaram disfunções nas bombas de Na dos túbulos proximais.
Chou, Wang, Chen (2008) ⁷	Ratos Sprague-Dawley	Determinação dos níveis de angiotensina na prole adulta de animais malnutridos durante a gestação.	Prole desnutrida durante gestação tinham um reduzido número de glomérulos, maior pressão sistólica e maior produção de angiotensina II.
Paixão et al (2001) ¹¹	Ratos Wistar	Efeitos da má-nutrição IU e lactação sobre a morfofisiologia renal.	A prole com má-nutrição apresentou menor número de néfrons, hipertrofia glomerular, vasoconstricção arterial. Alterações compatíveis com insuficiência renal crônica.
Manning et al (2001) ¹²	Ratos Sprague-Dawley e Wistar	Associação entre o baixo peso ao nascer com HA na prole adulta.	A má-nutrição fetal promoveu baixo peso ao nascer e HÁ na prole adulta. Retenção de NA primário e volume extracelular expandido podem ser fatores críticos durante o desenvolvimento da HA.
Langley-Evans et al (2003) ⁸	Ratos	Determinação do número de néfrons no rato a termo e com 4 semanas de vida.	A subnutrição materna pode programar o número de néfrons renais e, portanto, impacto sobre a pressão arterial de ratos adultos e o desenvolvimento de doença renal.
Almeida e Lacerda (2005) ¹³	Ratos Wistar	Avaliação da morfologia e função renal em ratos com restrição alimentar pré e pós-natal.	Insuficiência da glomerulogênese e diminuição da taxa de filtração glomerular.

terceiro trimestre de gestação¹⁶, não se formando mais na viva pós natal. Além disso, sua redução quantitativa, verificada em animais logo após o nascimento, também pode estar associada a uma diminuição da resistência aos mecanismos de lesão renal na vida adulta. Estudo^{10,12} propõe que a restrição do crescimento de ratos durante a vida intra-uterina está associada a um quadro de deficiência no processo de nefrogênese, o que poderia conduzir a prole afetada, a um subsequente aumento da pressão arterial. Para Paixão et al¹¹ além da redução da nefrogênese, uma hipertrofia dos glomérulos é observada supostamente como com um mecanismo compensatório para o reduzido número de glomérulos. Essa hipertrofia compensatória pode equilibrar as funções renais com aquelas de sujeitos que apresentam número de nefrônios dentro dos limites da normalidade, no entanto, a hipertrofia glomerular compensatória pode levar a uma deterioração progressiva renal ao longo do tempo que poderia ocasionar futuras insuficiências renais crônicas¹⁷. Nos estudos de Chen, Chou⁹ a ultra estrutura glomerular da prole adulta de ratos, submetidos às deficiências nutricionais durante a vida intra-uterina, não foi alterada, dessa forma, os autores acreditam que seja improvável que as alterações deficitárias da glomerulogênese promovam alterações na PA.

Está bem reportada na literatura que as células justaglomerulares secretam a renina, substância que tem a função de ativar, em última instância, a angiotensina II. Esta por sua vez, aumenta a reabsorção de NA nos túbulos renais contribuindo para um aumento da pressão arterial. O sistema renina-angiotensina, dentre outras, funciona regulando as atividades ligadas à reabsorção de NA, sendo de fundamental importância para o controle da PA¹⁸. Muitos trabalhos tem relacionado o baixo peso ao nascer com as funções do sistema renina-angiotensina^{11,19,20}. Nos estudos de Vieira-Filho et al⁶ a prole de animais exposta a uma má-nutrição intra-uterina apresentou alterações na fisiologia da bomba de NA nos túbulos contorcidos proximais dos rins, além de uma redução de cerca de 50% da atuação da angiotensina II sobre as atividades da NA-ATPase que culminaram com redução da reabsorção de sódio com conseqüente aumento de sua excreção, o que poderia contribuir para uma redução dos valores da PA, no entanto Chou, Wang, Chen⁷ verificaram, em estudo semelhante, que o número de glomérulos estava reduzido e as atividades da angiotensina II estavam elevadas na prole má-nutrida, o que poderia justificar aumentos da pressão sistólica na prole adulta dos animais estudados.

Mecanismos como retenção de NA primário e volume extracelular expandido podem ser fatores críticos durante o desenvolvimento da HTA.

CONCLUSÃO

Apesar dos poucos estudos divulgados sobre a repercussão da má-nutrição intrauterina na morfofisiologia renal, uma redução do número de néfrons parece ser evidente na prole adulta de vários modelos de má-nutrição intrauterina, em ratos, que apresentam baixo peso ao nascer, sugerindo que um ambiente adverso fetal durante um período crítico do desenvolvimento altera a estrutura morfofisiológica renal com repercussões locais e sistêmicas. A HA tem sido associada a esse modelo experimental, no entanto, os mecanismos como tais processos são desencadeados ainda permanecem inconclusos. Sugerimos a realização de mais estudos do tipo ensaios clínicos randomizados para que essas lacunas sejam esclarecidas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- GURMINI J, CECILIO WA; SCHULER SL, OLANDOSKI M, NORONHA L: In-uterus malnutrition and its changes in the small bowel of Wistar rats at birth and after lactation. *J Bras Patol Med Lab* 2005;41:271-8
- RAMIREZ MA, ROCHA VM, ROCHA LC, BORELLI P: Protein-energy malnutrition decreases the expression of TLR-4/MD-2 and CD14 receptors in peritoneal macrophages and reduces the synthesis of TNF- α in response to lipopolysaccharide (LPS) in mice. *Cytokine*. 2007;40:105-114
- DODIC M, MORTIZ K, KOUKOULAS I, WINTOUR EM: Programmed hypertension: kidney, brain or both. *Trends in Endocrinol Metabol* 2002;13:403-8
- BOMFIM AS, LACERDA CA: Prenatal programming of adult arterial hypertension. *Rev SOCERJ* 2005;18:510-5
- MARISTELLA AL, RICHARDT GL, SONIA J, ZULEICA B: Fortes. Influence of age on the development of immunological lung response in intrauterine undernourishment. *Nutrition* 2008; 24:262-9
- VIEIRA-FILHO LD, LARA LS, SILVA PA et al: Placental oxidative stress in malnourished rats and changes in kidney proximal tubule sodium ATPases in the offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1157-63
- CHOU HC, WANG LF, LU KS, CHEN CM: Effects of maternal undernutrition on renal angiotensin II and chymase in hypertensive offspring. *Acta Histochem*. 2008;110(6):497-504
- LANGLEY-EVANS SC, LANGLEY-EVANS AJ, MARCHAND MC: Nutritional programming of blood pressure and renal morphology. *Arch Physiol Biochem* 2003;111(1):8-16
- CHEN CM, CHOU HC: Effects of maternal undernutrition on glomerular ultrastructure in rat offspring. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(2):50-3

10. FRANCO MC, PONZIO BF, GOMES GN et al: Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Sci* 2009;85(7):327-333
11. PAIXÃO AD, MACIEL CR, TELES MB, FIGUEIREDO-SILVA J: Regional Brazilian diet-induced low birth weight is correlated with changes in renal hemodynamics and glomerular morphometry in adult age. *Biol Neonate* 2001;80(3):239-246
12. MANNING J, VEHASKARI VM: Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol* 2001;16(5):417-422
13. JORGE RA, CARLOS A. MANDARIM L: Maternal gestational protein-calorie restriction decreases the number of glomeruli and causes glomerular hypertrophy in adult hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):945-951
14. GUYTON AC, COLEMAN TG, COWLEY AV JR et al: Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52:584-594
15. BRENNER BM, GARCIA DL, ANDERSON S: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other. *Am J Hypertens* 1988;1:335-347
16. Manñalich R, Reys L, Herrera M et al: Relationship between birth weight, glomerular number, and glomerular size. *Kidney Intl* 2001;59:770-3
17. DOUGLAS DN, MCNAMARA BJ, HOY WE et al: Does nephron number matter in the development of kidney disease? *Ethn Dis* 2006;16(2 Suppl 2):40-5
18. GURON G, FRIBERG P: An intact renin angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertens* 2000; 18:123-137
19. GILBERT JS, LANG AL, GRANT AR, NIJLAND MJ: Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J Physiol* 2005;565:137-147
20. OJEDA NB, GRIGORE D, ROBERTSON EB, ALEXANDER BT: Estrogen protects against increased blood pressure in postpubertal female growth restricted offspring. *Hypertension* 2007; 50:679-685



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PARAÍBA. AÉREA