



Implantação e padronização de modelo experimental de ateroembolismo.

Letícia Aparecida de Oliveira (PIBIC/FA/Uem), Fábio Seiki Hashimoto Yamaki, Luiz Eduardo Bersani Amado, Ciomar Aparecida Bersani Amado, e-mail: cabamado@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/
Departamento de Farmacologia e Terapêutica - Maringá-PR.

Ciência Biológicas/Farmacologia

Palavras-chave: doença renal, ateroembolismo, função renal.

RESUMO. O objetivo do presente estudo foi implantar e padronizar o modelo de insuficiência renal induzida por embolismo arterial em ratos e avaliar as alterações da função renal. Ratos Wistar de doze semanas de idade, com dieta liberada para água e sólidos, foram utilizados. Sob anestesia, o rim direito foi removido e as microesferas (20 a 30 μ m de diâmetro, 0,8 mg) suspensas em 0,2 ml de salina foram injetadas na aorta localizada imediatamente anterior ao óstio da artéria renal esquerda. Após a injeção, o sítio de punção da aorta foi comprimido por 2 minutos para evitar sangramento. Após o procedimento operatório os ratos foram mantidos em condições padrões de laboratório por período de 30, 60 e 90 dias. No final de cada período, os ratos mantidos em jejum de 12 h foram anestesiados e o sangue coletado da veia cava inferior hepática. As amostras foram utilizadas para a determinação dos níveis séricos de creatinina e uréia. Os resultados demonstraram que o grupo de animais submetidos ao procedimento de ateroembolismo renal apresentou um aumento significativo dos níveis séricos de creatinina e ureia quando comparado ao grupo de animais que não foram submetidos ao procedimento (naive) em todos os períodos avaliados (30, 60 e 90 dias).

INTRODUÇÃO

O ateroembolismo é uma doença multissistêmica que afeta diversos órgãos como pele, rins, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Em 25% dos casos pode ocorrer de forma espontânea, mas, na maioria das vezes, é uma consequência da complicação de procedimentos endovasculares e/ou





terapia anticoagulante ou trombolítica. Neste caso, êmbolos de colesterol podem se deslocar de uma placa aterosclerótica erodida de uma grande artéria (em geral a aorta) e ocluir pequenas artérias e arteríolas em diferentes órgãos, ocasionando infarto isquêmico (DUMMER et al., 2010; RIELLA, 2010). A doença renal ateroembólica (DRAE) é definida como uma insuficiência renal secundária à oclusão das artérias e arteríolas renais, por êmbolos de colesterol, que se depositam na forma de cristais. A incidência exata da DRAE não é conhecida, pois muitos casos não são diagnosticados ou são identificados pós-morte. A sua apresentação clínica é variável, desde um quadro subclínico até uma doença fatal (DUMMER et al., 2010; RIELLA, 2010). O método diagnóstico mais acurado é a biópsia renal, que evidencia cristais de colesterol ocluindo artérias interlobulares e arteríolas, acompanhados de infiltrado inflamatório mononuclear e eosinofílico. A DRAE é uma complicação devastadora da doença aterosclerótica, e até o momento não se tem um tratamento específico eficaz (DUMMER et al., 2010; RIELLA, 2010). Existem poucos relatos de casos que apresentaram melhora com o uso de ácido acetil salicílico, estatinas e um análogo da prostaciclina. Porém até o momento, pelo nosso conhecimento, não tem nenhum trabalho experimental ou clínico que comprove o benefício destas medicações. O objetivo deste trabalho foi implantar e padronizar o modelo insuficiência renal induzido por embolismo arterial em ratos e avaliar as alterações da função renal.

Materiais e métodos

Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais de Universidade Estadual de Maringá (CEUA nº 1994250515).

A insuficiência renal foi induzida pela injeção arterial de microesferas em rim remanescente de ratos nefrectomizados, de acordo com a técnica de Kimura et al. (1999). Ratos Wistar de doze semanas de idade, com dieta liberada para água e sólidos, foram utilizados. Sob anestesia com Ketamina 10% (50 mg/Kg) e Xilazina 2% (10 mg/Kg), o rim direito foi removido e as microesferas (20 a 30 µm de diâmetro, 0,8 mg) suspensas em 0,2 ml de salina foram injetadas na aorta por agulha de 27-gauge localizada imediatamente anterior ao óstio da artéria renal esquerda. Durante a injeção, a região distal da aorta foi clampeada para garantir a entrada das microesferas na artéria renal esquerda. Após a injeção, o sítio de punção da aorta foi comprimido por 2 minutos para evitar sangramento.





Após 30, 60 e 90 dias da indução do ateroembolismo renal, os animais foram mantidos em jejum de aproximadamente 12 horas, e sob anestesia com isoflurano (via inalatória) o sangue foi coletado da veia cava inferior hepática. As amostras foram colocadas em tubos apropriados e foram centrifugadas à 3000 $\times$ G por 15 min à 4°C. Níveis séricos de Creatinina e Uréia foram determinados utilizando kit enzimático seguindo instruções do fabricante.

Os dados foram organizados e comparados utilizando análise de variância (ANOVA), sendo atribuído nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Os resultados dos níveis séricos de creatinina e uréia em ratos submetidos à insuficiência renal induzida por embolismo arterial (injeção de microesferas) estão demonstrado na Figura 1A e 1B. Como observado, o grupo de animais submetidos ao procedimento de ateroembolismo renal apresentou aumento significativo dos níveis séricos de creatinina e uréia quando comparado ao grupo de animais que não foram submetidos ao procedimento (naive) em todos os períodos avaliados (30, 60 e 90 dias).

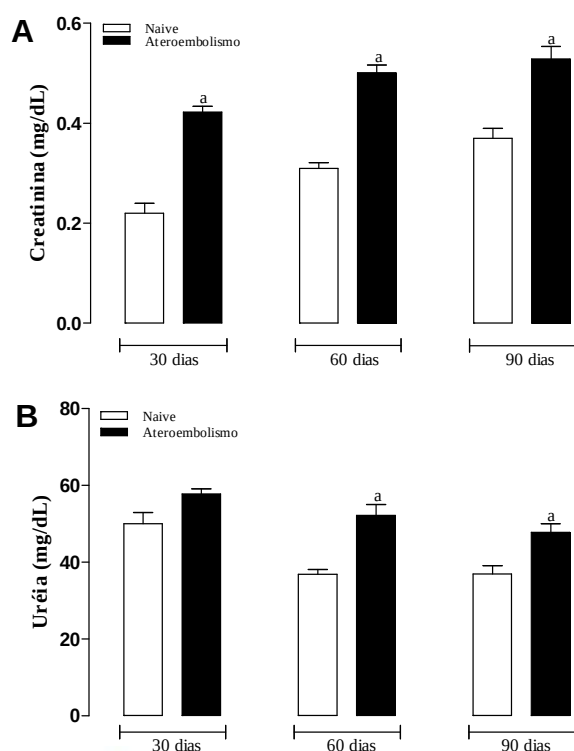




Figura 1. Níveis séricos de Creatinina **(A)** e Uréia **(B)** nos grupos de animais normais (naive) e de animais submetidos ao procedimento de insuficiência renal induzida por embolismo arterial.

Conclusão: Os dados mostraram que é viável a implantação e padronização do modelo de ateroembolismo renal utilizando o protocolo proposto neste projeto. Embora tenham sido evidenciadas alterações nos parâmetros bioquímicos de marcadores de função renal, avaliações histopatológicas serão necessárias para confirmar a insuficiência renal.

Agradecimento: Os autores agradecem a assistência técnica de Jaílson Araujo Dantas, da mestranda Mariana de Almeida e do doutorando Bruno Ambrósio da Rocha e a FA - UEM pelo apoio financeiro.

Referências:

DUMMER C.D., VERONESE F.J.V., PIANA M. Doença renal ateroembólica: uma causa de insuficiência renal aguda pouco explorada. **Associação Médica Brasileira** v. 56, p. 493-516, 2010.

KIMURA M.; SUZUKI T.; HISHIDA A. A Rat Model of Progressive Chronic Renal Failure Produced by Microembolism. **American Journal of Pathology** v. 155, p. 1371–1380, 1999.

RIELLA M.C.. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5 d. Rio de Janeiro: Guanabara Koorgan, 2010.



**FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA**

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior