

Revisão/Atualização em Fisiologia e Fisiopatologia Renal: Efeito da angiotensina II na microcirculação renal

Claudia M. de B. Helou

Laboratório de Pesquisa Básica - LIM - 12 H. C. Nefrologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Endereço para correspondência: Claudia M. de B. Helou
Av. Dr. Arnaldo 455 - sala 3304
01246-903 - São Paulo, SP
Tel.: (011) 3066-7281 - Fax: (011) 280-2267

Introdução

A ação da angiotensina II na microcirculação renal tem sido amplamente estudada por diversos pesquisadores com a aplicação de diferentes metodologias. Através da micropunção *in vivo* de néfrons superficiais, observou-se que a administração de angiotensina II exógena altera a resistência dos vasos pré e pós-glomerulares, ocasionando diminuição do fluxo sanguíneo renal e aumento da fração de filtração.¹ Resultados semelhantes também foram obtidos quando o sistema renina-angiotensina foi modulado por alterações na ingestão de sal.² Então, muitos autores têm descrito que a angiotensina II exerce ação vasoconstritora preferencial na arteríola eferente. Entretanto, estudos que utilizaram outras metodologias nem sempre confirmaram esta hipótese.³⁻⁶

Os preparados de rins hidronefróticos, que permitem a visualização *in vivo* da microcirculação renal mostraram que a infusão de angiotensina II exerce ação constritora tanto nas arteríolas aferentes quanto nas eferentes.^{6,7} A perfusão sanguínea *in vitro* dos néfrons justamedulares demonstrou a ação preferencial deste agonista nas arteríolas aferentes.⁴

Na verdade, o controle da circulação renal está sujeito a mecanismos extra e intra-renais que podem influenciar a circulação cortical de uma maneira e a medular em sentido oposto. Nobes e cols.³ observaram que o controle do fluxo sanguíneo no córtex e na

medula renal são independentes. Eles mediram o fluxo sanguíneo renal destas duas regiões com laser-Doppler e observaram que a infusão de angiotensina II induz vasoconstricção cortical e vasodilatação papilar.

A microperfusão *in vitro* de arteríolas aferentes ou eferentes microdissecadas de rins de coelho⁸ ou de ratos⁹ também foi aplicada na elucidação do efeito da angiotensina II nestes vasos e estes estudos indicaram ação exclusiva⁸ ou preferencial⁹ nas arteríolas eferentes. Ao se analisarem estes resultados é importante verificar que a microperfusão *in vitro* das arteríolas eferentes foi realizada em sentido retrógrado, ou seja, da extremidade do vaso para o glomérulo. Ito e cols.¹⁰ demonstraram que a sensibilidade das arteríolas glomerulares à angiotensina II depende da maneira pela qual elas são perfundidas. Assim, quando a perfusão é feita no sentido ortógrado (do glomérulo para a extremidade do vaso), a contratilidade da arteríola eferente é menor quando comparada ao mesmo procedimento realizado no sentido retrógrado (da extremidade do vaso para o glomérulo). Esses autores sugerem que o glomérulo provavelmente exerça ação modulatória sobre a resposta contrátil das arteríolas eferentes. Assim, é possível que os resultados referentes à ação da angiotensina II, através da aplicação da microperfusão *in vitro*, que mostraram alta sensibilidade das arteríolas eferentes tenham sido influenciados pela maneira retrógrada de perfusão desses vasos.

Outro estudo interessante que demonstra ação moduladora do glomérulo na vasomotricidade das arteríolas é o que foi realizado por Weihprecht e cols.¹¹ Eles demonstraram que a angiotensina II só exerce ação vasoconstritora sobre a arteríola aferente se esta estiver acoplada ao respectivo glomérulo. Por outro lado, a presença ou ausência do glomérulo não altera a ação da noradrenalina.

Como já nos referimos acima, a quantidade de trabalhos publicados sobre este tema é muito grande.

Entretanto, todos estes estudos funcionais não têm considerado a heterogeneidade morfológica existente entre as arteríolas glomerulares, como também nem sempre há a preocupação em relatar qual a sua localização no córtex renal.

Diversos estudos anatômicos¹²⁻¹⁶ que utilizaram rins de diversas espécies de animais têm demonstrado que o padrão das arteríolas aferentes é o mesmo por todo o córtex renal (Figura 1), enquanto que as arteríolas eferentes apresentam padrão morfológico heterogêneo (Figura 2).

As arteríolas eferentes se distinguem das aferentes por possuírem parede irregular formada por camada muscular descontínua. Entretanto, no córtex justamedular, as arteríolas eferentes responsáveis pela formação da vasa rectae apresentam à microscopia óptica aspecto morfológico semelhante ao das aferentes (Figura 2). A presença de ramificações que vão envolver o túbulo proximal para formar os *plexus capilares* é que permite a correta identificação das arteríolas eferentes justamedulares com aspecto espesso muscular. É importante lembrar que a presença de ramificações laterais é uma característica exclusiva das arteríolas eferentes e está presente em todas elas, independente de sua localização no córtex renal.

Uma vez que as arteríolas glomerulares não apresentam a mesma morfologia devido a diferenças na constituição de sua parede vascular, é de se esperar também que a transdução da mensagem da angiotensina II possa não ser a mesma a seu sistema eferente.

A interação da angiotensina II com o receptor da célula do músculo liso ativa as fosfolipases C, D e A_2 que através de seus respectivos mensageiros poderá causar ações celulares distintas.¹⁷

A ativação da fosfolipase C utiliza a variação da concentração do cálcio livre no citosol ($[Ca^{++}]_i$) como seu segundo mensageiro. Este se eleva devido à entrada do cálcio do extracelular para o intracelular, como também pela liberação dos estoques intracelulares de cálcio. A ativação da fosfolipase D hidrolisa a fosfatidilcolina liberando o ácido fosfatídico. Assim, ocorre ativação do trocador Na^+-H^+ com conseqüente acúmulo de sódio no interior da célula e ativação posterior do trocador Na^+-Ca^{++} . E, por último, a angiotensina II pode estimular a fosfolipase A_2 , que libera prostaciclina.

Recentemente, realizamos estudo do efeito da angiotensina II na variação da $[Ca^{++}]_i$ em diferentes tipos

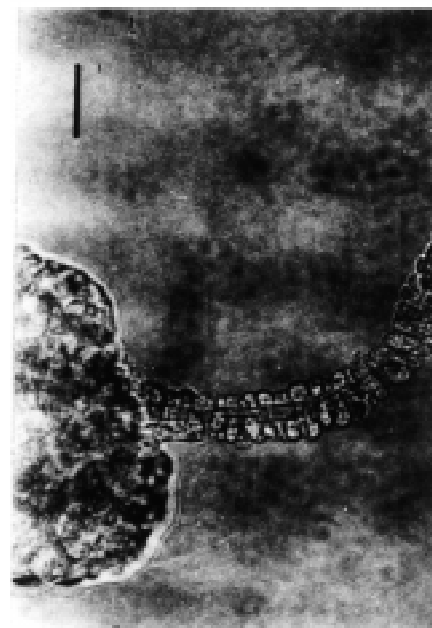
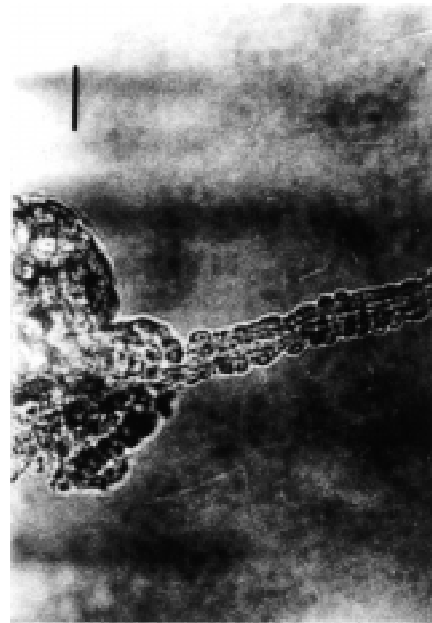


Figura 1 - Fotografia de arteríolas aferentes glomerulares microdissecadas de rins de ratos. Na fotografia superior está exemplificada arteríola aferente do córtex superficial e, na fotografia inferior, a do córtex justamedular. Observem o padrão morfológico homogêneo da parede muscular do vaso independente da localização da arteríola no córtex renal. O traço em negrito à esquerda corresponde a 25 μ m (Foto cedida por Helou CMB e Marchetti J).

C. M. B. Helou - Revisão/Atualização em Fisiologia e Fisiopatologia Renal

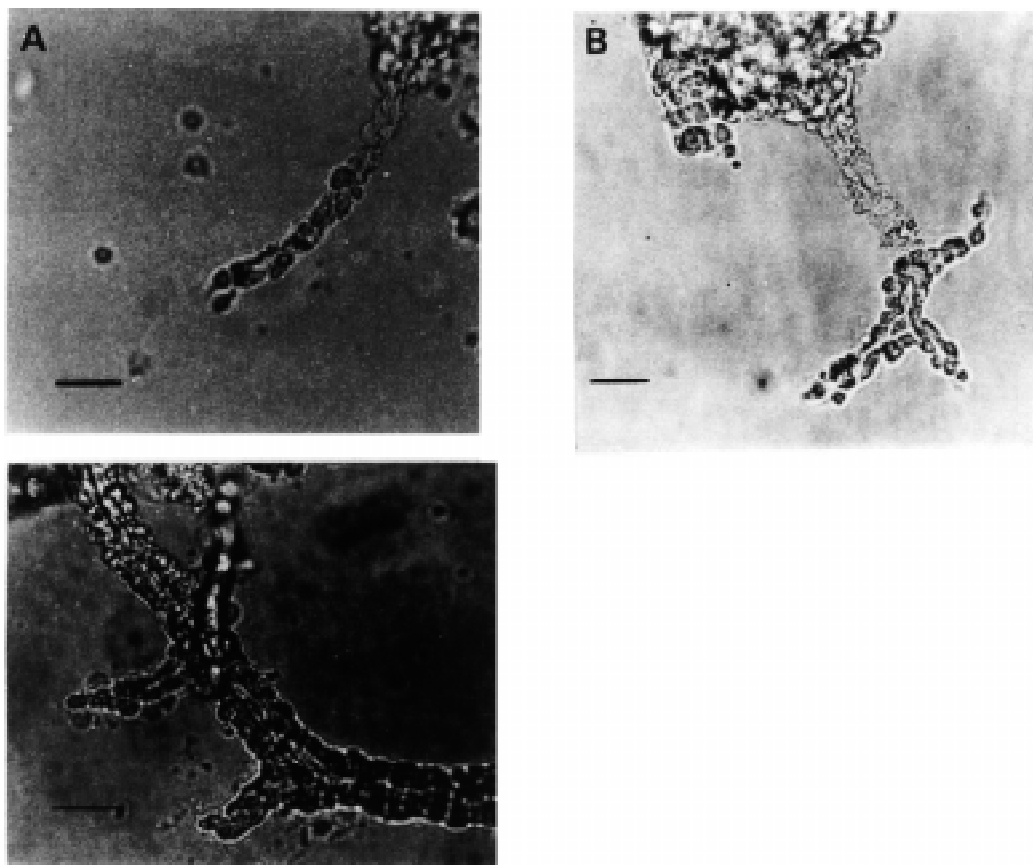


Figura 2 - Fotografia de arteríolas eferentes glomerulares microdissecadas de rins de ratos. Na parte superior da figura observamos arteríolas eferentes do córtex superficial (A) e do córtex justamedular (B). Observem a parede fina e irregular da parede muscular e a presença de ramificações. Na parte inferior da figura está exemplificada arteríola eferente do córtex justamedular de padrão morfológico espesso muscular que é responsável pela formação da *vasa rectae*. Observem o padrão morfológico homogêneo da parede muscular semelhante ao existente nas arteríolas aferentes. A presença de ramificações laterais é que permite a sua classificação como arteríola eferente. O traço em negrito à esquerda corresponde a 25 μm (Foto cedida por Helou CMB e Marchetti J).

morfológicos de arteríolas microdissecadas de rins de ratos.¹⁶ Observamos que o efeito da angiotensina II nas arteríolas aferentes foi o mesmo, independente de sua localização no córtex renal. Entretanto, as arteríolas eferentes apresentaram respostas distintas à ação da angiotensina II correlacionando-se com o seu tipo morfológico.

No córtex superficial em que as arteríolas eferentes apresentam parede muscular fina e irregular, a variação da $[\text{Ca}^{++}]_i$ em resposta à angiotensina II foi menor nas arteríolas eferentes em comparação à obtida pelas aferentes. Entretanto, no córtex justamedular, onde dois tipos morfológicos são observados, a angiotensina II também causou menor variação da $[\text{Ca}^{++}]_i$ nas arteríolas eferentes finas. Mas as arteríolas eferen-

tes responsáveis pela formação da *vasa rectae* e que tinham aspecto morfológico semelhante ao das aferentes apresentaram variações da $[\text{Ca}^{++}]_i$ em resposta à angiotensina II de amplitude semelhante à das aferentes. Estes resultados sugerem que a angiotensina II deva regular de maneira diferente a microcirculação local, agindo preferencialmente nas arteríolas aferentes no córtex superficial, mas no córtex justamedular a sua ação varia conforme o padrão morfológico do vaso analisado.

Quanto à mobilização do cálcio, observamos que as diferenças obtidas entre os diferentes tipos de arteríolas glomerulares não foi devido à liberação dos estoques intracelulares de cálcio, e sim pelos diferentes tipos de canais presentes na membrana extracelular.

Existem estudos que sugerem presença de canais voltagem-dependentes apenas nas arteríolas aferentes.¹⁸⁻²⁰ Porém, há relato descrevendo ação constritora induzida por solução despolarizante de KCl, tanto nas arteríolas aferentes quanto nas eferentes.²¹ Apesar da controvérsia se as arteríolas eferentes apresentam ou não canais voltagem-dependentes, os estudos sobre a ação da angiotensina II não demonstraram que este agonista teria efeito sobre canais voltagem-dependentes nas arteríolas eferentes.^{16,21,22} Em nosso estudo recente,¹⁶ notamos que um terço das arteríolas eferentes finas testadas apresentavam canais voltagem-dependentes e a angiotensina II não exerceu qualquer ação sobre estes canais. Mas todas as arteríolas eferentes de padrão morfológico espesso muscular presente na região justamedular apresentavam canais voltagem-dependente e 55% do efeito da elevação da $[Ca^{++}]_i$ induzida pela ação da angiotensina II foi feita através da entrada de cálcio externo para o intracelular através dos canais de cálcio dependente de voltagem. Estes resultados reforçam a hipótese de que a heterogeneidade morfológica das arteríolas glomerulares se acompanha de respostas distintas à ação da angiotensina II nestes vasos.

Em recente estudo, Carmines²³ demonstrou que canais de cloro estariam presentes nas arteríolas aferentes justamedulares, mas ausentes nas eferentes. Estes canais estariam envolvidos nos mecanismos de despolarização da membrana celular para a abertura dos canais voltagem-dependentes em resposta decorrente da ação da angiotensina II. Mais uma vez, vale a pena ressaltar que o tipo de arteríola eferente não foi citado. Então, a ausência dos canais de cloro pode não ser uma característica comum a todos os tipos morfológicos de arteríolas eferentes.

Outro ponto importante a ser considerado refere-se ao fato de a angiotensina II poder ativar diferentes fosfolipases das células de músculo liso para que seja efetuada a sua ação. Assim, um tipo morfológico pode realmente diferir do outro não só pelo seu aspecto à microscopia mas também pela resposta efetora a um agonista. Por exemplo, angiotensina II induz produção de prostaciclina pelas arteríolas aferentes através da ativação da fosfolipase A_2 .^{24, 25} Dessa maneira, a ação vasoconstritora da angiotensina II nas arteríolas aferentes é contrabalançada pela liberação de mediadores da vasodilatação, o que não ocorre nas eferentes.

Recentemente, demonstrou-se que as prostaglandinas renais estão envolvidas na regulação da circula-

ção medular.²⁶ Através do implante de eletrodos de platina observou-se que as prostaglandinas teriam efeito vasodilatador na região medular renal através da abertura de canais de K^+ dependentes de ATP.

Por último, convém lembrar o efeito modulador exercido pelo endotélio na camada muscular do vaso. A resposta vasomotora à angiotensina II tem sido descrita como bifásica, ocorrendo inicialmente uma contração seguida de uma fase de relaxamento.²⁷⁻²⁹ Cabe ao endotélio a liberação de mediadores para que ocorra a fase de relaxamento, pois no caso de destruição da camada endotelial a fase de relaxamento é perdida, potencializando-se a resposta constritora.²⁸ Assim, existem relatos de que a angiotensina II teria ação também sobre a camada endotelial com liberação de prostaglandina³⁰⁻³² ou de óxido nítrico.^{33, 34}

Quanto à ação do óxido nítrico nos vasos glomerulares, Ito e cols.¹⁰ mostraram ação apenas nas arteríolas aferentes através da aplicação da técnica de microperfusão *in vitro*. Mais uma vez, ressaltamos que o tipo morfológico e a localização cortical da arteríola eferente não foi mencionado. Entretanto, a aplicação da técnica de perfusão sanguínea *in vitro* de néfrons justamedulares, mostrou que o óxido nítrico endógeno modula o efeito constritor tanto das arteríolas aferentes quanto das eferentes dos néfrons justamedulares sem necessidade de estímulo de síntese de óxido nítrico.³⁵ O efeito antagônico exercido pelo óxido nítrico à ação constritora da angiotensina II parece realmente não depender da produção endógena do óxido nítrico, uma vez que tanto o endógeno quanto o exógeno tiveram o mesmo efeito nas alterações do fluxo renal exercido pela angiotensina II.³⁶

Em resumo, a ação da angiotensina II na microcirculação renal é modulada por diferentes mecanismos extra e intra-renais. Em recente artigo de revisão, Navar e cols.³⁷ destacam a influência de múltiplos sistemas parácrinos interagindo na microcirculação renal. Esta pluralidade de sistemas interagindo necessita de novos experimentos para que possamos compreender a regulação destes componentes nos estados fisiológicos, como também nas condições patológicas. Assim, todas as observações acima descritas levam-nos a crer que a angiotensina II age de maneira distinta na microcirculação renal local. A ação da angiotensina II no fluxo sanguíneo cortical pode ser totalmente diferente à da medula renal em condições fisiológicas e ter efeito totalmente diferente em situações patológicas.

Referências

1. Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal fluid reabsorption in the rat. *Circ Res.* 1975; 37: 101-110
2. Schor N, Ichikawa I, Brenner BM. Glomerular adaptations to chronic dietary salt restriction or excess. *Am J Physiol.* 1980; 238: F428-F436
3. Nobes MS, Harris PJ, Yamada H, Mendelsohn FAO. Effects of angiotensin on renal cortical and papillary blood flows measured by laser-Doppler flowmetry. *Am J Physiol.* 1991; 261: F998-F1006
4. Carmines PK, Morrison TK, Navar LG. Angiotensin II effects on microvascular diameters of in vitro blood-perfused juxtamedullary nephron. *Am J Physiol.* 1986; 251: F610-F619
5. Carmines PK, Perry MD, Hazelrig JB, Navar LG. Effects of preglomerular and postglomerular vascular resistance alterations on filtration fraction. *Kidney Int.* 1987; 31(suppl. 20): S229-S232
6. Steinhausen M, Sterzel RB, Fleming JT, Khun R, Weis S. Acute and chronic effects of angiotensin II on the vessels of the split hydronephrotic kidney. *Kidney Int.* 1987; 31(suppl 20): S64-S73
7. Steinhausen M, Snoei H, Parekh N, Baker R, Johnson PC. Hydronephrosis: a new method to visualize vas afferens, efferens, and glomerular network. *Kidney Int.* 1983; 23: 794-806
8. Edwards RM. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol.* 1983; 244: F526-F534
9. Yuan BH, Robinette JB, Conger JD. Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol.* 1990; 258: F741-F750
10. Ito S, Arima S, Ren YL, Juncos LA, Carretero OA. Endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide modulates angiotensin II action in the isolated microperfused rabbit afferent but not efferent arteriole. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2012-2019
11. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann. Vasoconstrictor effect of angiotensin and vasopressin in isolated rabbit afferent arterioles. *Am J Physiol.* 1991; 261: F273-F282
12. Barger AC, Herd JA. Renal Vascular anatomy and distribution of blood flow. *Handbook of Physiology. Renal Physiology.* Washington, DC, 1973, 249-267
13. Edwards JG. Efferent arterioles of glomeruli in the juxtamedullary zone of the human kidney. *Anat Rec.* 1956; 125: 521-529
14. Evan AP, Dail WG Jr. Efferent arterioles in the cortex of the rat kidney. *Anat Rec.* 1977; 187: 135-14.
15. Gattone VH II, Luft FC, Evan AP. Renal afferent and efferent arterioles of the rabbit. *Am J Physiol.* 1984; 247: F219-F228
16. Helou CMB, Marchetti J. Morphological heterogeneity of renal glomerular arterioles and distinct $[Ca^{2+}]_i$ responses to ANG II. *Am J Physiol.* 1997; 273: F84-F96
17. Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM. Vasoactive peptides and the kidney. In Brenner BM ed. *The Kidney 5^a ed.*, Philadelphia, PA, Saunders, 1996, 637-646
18. Carmines PK, Fowler BC, Bell PD. Segmentally distinct effects of depolarization on intracellular $[Ca^{2+}]_i$ in renal arterioles. *Am J Physiol.* 1993; 265: F677-F685
19. Loutzenhiser R, Hayashi K, Epstein M. Divergent effects of KCl- induced depolarization on afferent and efferent arterioles. *Am J Physiol.* 1989; 257: F561-F564
20. Loutzenhiser R, Chilton L, Trottier G. Membrane potential measurements in renal afferent and efferent arterioles: action of angiotensin II. *Am J Physiol.* 1997; 273: F307-F314
21. Conger JD, Falk SA. KCl and angiotensin responses in isolated rat renal arterioles: effects of diltiazem and low-calcium medium. *Am J Physiol.* 1993; 264: F134-F140
22. Conger JD, Falk SA, Robinette JB. Angiotensin II-induced changes in smooth muscle calcium in rat renal arterioles. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 3: 1792-1803
23. Carmines PK. Segment-specific effect of chloride channel blockade on rat renal arteriolar contractile responses to angiotensin II. *Am J Hypertens.* 1995; 8(1): 90-94
24. Hura CE, Kunau RT Jr. Angiotensin II-stimulated prostaglandin production by canine renal afferent arterioles. *Am J Physiol.* 1988; 254: F734
25. Imig JD, Deichmann PC. Afferent arteriolar responses to ANG II involve activation of PLA2 and modulation by lipoxygenase and P-450 pathways. *Am J Physiol.* 1997; 273: F274-F282
26. Parekh N, Zou AP. Role of prostaglandins in renal medullary circulation: response to different vasoconstrictors. *Am J Physiol.* 1996; 271: F653-F658
27. Webb RC. Angiotensin II-induced relaxation of vascular smooth muscle. *Blood Vessels.* 1982; 19: 165
28. Toda N. Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamine in isolated arterioles of dog. *Br J Pharmacol.* 1984; 81: 301

C. M. B. Helou - Revisão/Atualização em Fisiologia e Fisiopatologia Renal

29. Fleming JT, Joshua JG. Mechanism of the biphasic arteriolar response to angiotensin II. *Am J Physiol.* 1984; 247: H88
30. Gimbrone MA Jr, Alexander RW. Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium. *Science.* 1975; 189: 219
31. Alhenc-Gelas F, Tsai SJ, Caliahan KS et al. Stimulation of prostaglandin formation by vasoactive mediators in cultured human endothelial cells. *Prostaglandins.* 1982; 24: 723
32. Morgan-Boyd R, Stewart JM, Vavrek RJ, Hassid A. Effects of bradykinin and angiotensin II on intracellular Ca^{2+} dynamics in endothelial cells. *Am J Physiol.* 1987; 253: C588
33. Oshiro MEM, Paiva ACM, Paiva TB. Endothelium dependent inhibition of the use of extracellular calcium for the arterial response to vasoconstrictor agents. *Gen Pharmacol.* 1985; 16: 657
34. Ganz P, Davies PF, Leopold JA et al. Short- and long-term interactions of endothelium and vascular smooth muscle in coculture: Effects of cyclic GMP production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83: 3552
35. Ikenaga H, Fallet RW, Carmines PK. Basal nitric oxide production curtails arteriolar vasoconstrictor responses to ANG II in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996; 271: F 365-F373
36. Parekh N, Dobrowolski L, Zou AP, Steinhausen M. Nitric oxide modulates angiotensin II- and norepinephrine-dependent vasoconstriction in rat kidney. *Am J Physiol.* 1996; 270: R630-R635
37. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev.* 1996; 76: 425-536