



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

LEILIANDRY DE ARAÚJO MELO

**IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA NA EXPRESSÃO GÊNICA DO
SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO TECIDO RENAL E TECIDO ADIPOSEO
EM RATOS ADULTOS**

Recife
2022

LEILIANDRY DE ARAÚJO MELO

**IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA NA EXPRESSÃO GÊNICA DO
SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO TECIDO RENAL E TECIDO ADIPOSEO
EM RATOS ADULTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Bioquímica e Fisiologia. Área de concentração: Ciências Biológicas II.

Orientador: Prof. Dr. Leucio Duarte Vieira Filho

Coorientador: Prof. Dr. Luydson Richardson Silva Vasconcelos

Recife

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecária Elaine Cristina Barroso, CRB-4/1728

Melo, Leiliandry de Araújo

Impacto da desnutrição intrauterina na expressão gênica do sistema renina angiotensina no tecido renal e tecido adiposo em ratos adultos/ Leiliandry de Araújo Melo – 2022.

91 f.: il., fig., tab.

Orientador: Leucio Duarte Vieira Filho

Coorientador: Luydson Richardson Silva Vasconcelos

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia, Recife, 2022.

Inclui referências e apêndices.

1. Hipertensão 2. Desnutrição na gravidez 3. Tecido adiposo I. Vieira Filho, Leucio Duarte (orient.) II. Vasconcelos, Luydson Richardson Silva (coorient.) III. Título

616.32

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2022-302

LEILIANDRY DE ARAÚJO MELO

**IMPACTO DA DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA NA EXPRESSÃO GÊNICA DO
SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NO TECIDO RENAL E TECIDO ADIPOSEO
EM RATOS ADULTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Biociências, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Bioquímica e Fisiologia. Área de concentração: Ciências Biológicas II.

Aprovado em: 19/08/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leucio Duarte Vieira Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa (Examinadora interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Anísio Francisco Soares (Examinador externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Luydson Richardson Silva Vasconcelos (Examinador externo)
Instituto Aggeu Magalhães – FIOCRUZ/PE

Prof^a. Dr^a. Virginia Maria Barros de Lorena (Examinadora externa)
Instituto Aggeu Magalhães – FIOCRUZ/PE

À Deus, aos meus pais, à minha irmã, meu sobrinho e ao meu esposo.

AGRADECIMENTOS

Por vários anos eu acreditei fielmente que esse seria o meu maior sonho. Em outros, eu duvidei. Ser docente é muito difícil e os obstáculos que a ciência enfrenta para ser reconhecida é frustrante. Porém, nem sequer por um segundo eu pensei em desistir. E agradeço a Deus por isso. Esse título vai representar o esforço de quatro anos, o resumo de angústias e incertezas e o desafio vencido. Obrigada Deus.

Agradeço à Profa. Dra. Ana Durce. Ao abrir a porta da sua sala pra uma completa desconhecida, abriu a porta de uma jornada vitoriosa. Ao meus atuais orientadores, Prof. Dr. Leucio que aceitou esse desafio e me ajudou a seguir. Ao Prof. Dr. Luydson que topou o desafio de trabalhar com um desenho experimental fora da sua rotina. Vocês são mestres inspiradores, obrigada pela paciência, pelos preciosos ensinamentos e lições.

À todos que fazem parte do Laboratório de Fisiologia e Fisiopatologia Renal. Todos de algum modo me ajudaram ensinando uma técnica, um cálculo ou um reagente. Em especial, à minha “Mestre”, Fernanda Priscila. Você foi uma grande parceira. Muito, mas muito do que aprendi foi com você. Obrigada.

Aos meu pais, minha irmã e meu esposo que me sustentaram e sustentam todos esses anos. Vocês são minha fortaleza e minha base. Quero sempre enchê-los de orgulho e lhes dar motivos para comemorar. Vocês estiveram ao meu lado desde o início, acreditando e me incentivando. À vocês. Esta vitória é nossa.

Aos meus amigos de vida e de trabalho que por tantas vezes me compreenderam nas minhas ausências para realizar um experimento, assistir uma aula ou participar de uma reunião.

Obrigada!

RESUMO

A desnutrição intrauterina é uma situação que induz alterações na função renal e desenvolvimento de hipertensão na vida adulta. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o estresse oxidativo renal apresentam papel-chave na origem dessas alterações. Mais recentemente, tem sido amplamente descrita a importância do tecido adiposo no controle da pressão arterial e da função de outros órgãos, contudo ainda não está claro se alterações nesse tecido fazem parte da hipertensão programada intrauterinamente. O objetivo desse trabalho foi investigar a expressão gênica do SRAA e o estresse oxidativo no tecido renal e adiposo em ratos machos adultos com hipertensão induzida pela desnutrição intrauterina. Ratas Wistar foram acasaladas aos 90 dias e após observação de espermatozoides em lavado vaginal foram divididas em dois grupos: mães com dieta padrão *ad libitum* (Controle, n = 8) e mães com restrição alimentar de 50% (RD, n = 8). Após o nascimento, as mães foram mantidas com até oito filhotes para amamentação. Após o desmame, foram mantidos apenas os filhotes machos com acesso à água e comida *ad libitum* até completarem 120 dias de idade. Os animais foram submetidos à avaliação da pressão arterial sistólica por plestimografia de cauda por três dias consecutivos e em seguida foram submetidos a eutanásia por decapitação sob anestesia. O tecido renal e uma amostra de tecido adiposo branco (TAB) subcutâneo foram rapidamente coletados e congelados em nitrogênio líquido e mantidos em freezer -80°C até análise. Foram medidos os níveis de TNF- α no plasma. No córtex renal e no TAB foi mensurada a produção basal de superóxido e a atividade da NADPH oxidase. Além disso, nesses tecidos foi avaliada a expressão de RNAm dos componentes do SRA (AGT, ECA 1, ECA 2, AT1aR AT2R). Foi observada redução de 10% ($P < 0,01$) no peso corpóreo ao nascimento da prole obtida de mães submetidas à RD em relação ao grupo Controle. Na vida adulta, foi observado que a prole RD apresentou pressão arterial sistólica cerca de 10% maior ($P < 0,05$) do que o grupo Controle. No córtex renal do grupo RD, foi observado maior produção basal de superóxido (100%, $P < 0,001$), atividade da NADPH oxidase (82%, $P < 0,01$), e expressão do RNAm para AGT (100%, $P < 0,05$) e ECA 1 (135%, $P < 0,05$). Por outro lado, a expressão do RNAm para ECA 2 foi 62% menor ($P < 0,01$), enquanto que não foi observada alteração nos níveis do RNAm para AT1aR e AT2R. No TAB, também foi observado aumento da produção basal de superóxido e da atividade da NADPH oxidase (90% e 65%, respectivamente). Não houve diferenças na expressão do RNAm para AGT e AT2R, porém a expressão do RNAm para ECA 1 e ECA 2 foi 90% menor ($P < 0,05$) no grupo RD. Adicionalmente, observou-se aumento de 155% ($P < 0,05$) do receptor AT1aR nos animais

provenientes de mães submetidas à RD. Em conclusão, os dados demonstram que a restrição dietética materna induz alterações no estresse oxidativo e SRAA do tecido adiposo que indicam participação de tecido na programação da hipertensão.

Palavras-chave: Desnutrição materna; Hipertensão; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Tecido adiposo; Tecido renal.

ABSTRACT

Intrauterine malnutrition is a situation that induces changes in renal function and the development of hypertension in adulthood. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and renal oxidative stress play a key role in the origin of these changes. More recently, the importance of adipose tissue in regulating blood pressure and the function of other organs has been widely described, however it is not known whether changes in this tissue takes part in the programming of hypertension by intrauterine malnutrition. Hence, the aim of this study was to investigate the RAS gene expression and oxidative stress in renal and adipose tissue in adult male rats with hypertension induced by intrauterine malnutrition. Wistar rats were mated at 90 days and after observation of sperm in vaginal smear they were divided into two groups: mothers receiving *ad libitum* standard diet (Control, n = 8) and mothers with 50% food restriction (RD, n = 8). After weaning, only male puppies with access to water and food *ad libitum* were kept until they were 120 days old. The animals were submitted to systolic blood pressure evaluation by tail-cuff plethysmography for three consecutive days and then they were euthanized by decapitation under anesthesia. The renal tissue and a sample of subcutaneous white adipose tissue (sWAT) were quickly collected and frozen in liquid nitrogen and kept at -80°C. Basal superoxide production and NADPH oxidase activity were measured in the renal cortex and sWAT. In addition, in these tissues the expression of mRNA of the components of the RAS (AGT, ECA 1, ECA 2, AT1aR AT2R) was evaluated. It was observed 10% reduction ($P<0.01$) in body weight at birth of offspring obtained from mothers submitted to DR in relation to the Control group. In adulthood, it was observed that the RD offspring had systolic blood pressure about 10% higher ($P<0.05$) than the Control group. The renal cortex of the RD group presented higher basal superoxide production (100%, $P<0.001$), NADPH oxidase activity (82%, $P<0.01$), and mRNA expression for AGT (100%, $P<0.05$) and ACE 1 (135%, $P<0.05$). On the other hand, mRNA expression for ACE 2 was 62% lower ($P<0.01$), while no change in mRNA levels for AT1aR and AT2R was observed. In sWAT, an increase in basal superoxide production and NADPH oxidase activity was also observed (90% and 65%, respectively). There were no differences in the expression of mRNA for AGT and AT2R, however the expression of mRNA for ACE 1 and ACE 2 was 90% lower ($P<0.05$) in the RD group. Additionally, an increase of 155% ($P <0.05$) in the AT1aR receptor was observed in animals from mothers submitted to DR. In conclusion, the data demonstrate that maternal dietary restriction induces changes in oxidative stress and RAAS in adipose tissue that indicate tissue participation in hypertension programming.

Keywords: Adipose tissue; Hypertension; Kidney; Maternal malnutrition; Renin-angiotensin-aldosterone system.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	OBJETIVOS.....	13
1.1.1	Objetivo geral.....	13
1.1.2	Objetivo específico.....	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
2.1	INSULTOS INTRAUTERINOS E HIPERTENSÃO.....	15
2.2	DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA E HIPERTENSÃO.....	18
2.3	DESNUTRIÇÃO E RIM.....	19
2.3.1	SRAA no rim.....	21
2.4	DESNUTRIÇÃO E TECIDO ADIPOSEO.....	24
2.4.1	Tecido adiposo como órgão endócrino.....	25
2.4.2	SRAA no tecido adiposo.....	27
2.5	DESNUTRIÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO.....	28
3	ARTIGO 1 – HIPERTENSÃO INDUZIDA NO DESENVOLVIMENTO PERINATAL E PLASTICIDADE FENOTÍPICA DO TECIDO ADIPOSEO.....	32
4	ARTIGO 2 – A DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA AUMENTA A ATIVIDADE DA NADPH OXIDASE E DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EM TECIDO RENAL E ADIPOSEO DE RATOS ADULTOS HIPERTENSOS.....	57
5	CONCLUSÃO.....	80
	REFERÊNCIAS.....	81
	APÊNDICE A – O MICOFENOLATO DE MOFETILA E A APOCININA PREVINEM AS ALTERAÇÕES INDUZIDAS PELA ISQUEMIA-REPERFUSÃO NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E NAS ATPASES TRANSPORTADORAS DE Na⁺ NO TÚBULO PROXIMAL EM RATOS.....	88
	APÊNDICE B - O CELECOXIBE ATENUA A EXPRESSÃO DO RNAM PARA O AT1AR E A ATIVIDADE DA NADPH OXIDASE NO CÓRTEX RENAL EM UM MODELO DE FIBROSE INDUZIDA POR OBSTRUÇÃO URETERAL UNILATERAL.....	89
	APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DO PAPEL DO SISTEMA IMUNE NA	

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA PELA SEPSE EM RATOS.....	91
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

O conceito DOHaD – Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença – explica como a suscetibilidade a doenças na vida adulta podem ter origens em condições adversas intrauterinas (GYÖRGY, 2020). Fatores ambientais, incluindo estilo de vida, nutrição materna, exposição à substâncias tóxicas e saúde psicológica dos pais podem ser determinantes no crescimento natural dos indivíduos (ARMENGAUD et al., 2020).

Eventos que ocorrem durante a gestação podem, então, interferir na saúde da prole, principalmente à partir da idade adulta. A hipótese do fenômeno econômico justifica a suscetibilidade a doenças crônicas por meio da adaptação metabólica e hormonal que o feto sofre após ser submetido à um insulto intrauterino (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). O meio hormonal e nutricional afetam a estrutura dos órgãos e a expressão gênica e se tornam determinantes na programação fetal (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019).

A interação complexa e desafiadora entre o ambiente perinatal e o componente genético obriga o feto a se adaptar aos insultos intrauterinos para garantir a sobrevivência, o que pode resultar como consequência imediata, por exemplo, o baixo peso ao nascer (BPN) e, como consequência em longo prazo, uma suscetibilidade aumentada para desenvolver doenças crônicas na vida adulta (BELKACEMI et al., 2010; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018). Dessa forma, a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) é um fator de risco para doenças como síndrome metabólica, obesidade, diabetes, disfunção comportamental e reprodutiva, doença hepática, pulmonar, renal e problemas cardiovasculares (ARMENGAUD et al., 2020; CASTRO-RODRÍGUEZ et al., 2020).

Em se tratando de nutrição, a adequada oferta de nutrientes influencia na programação do desenvolvimento das pessoas desde o período concepcional, conforme Barker descreveu que o BPN era um forte preditor de risco de doença cardiovascular (DCV) (BARKER et al., 1989). No contexto atual da pandemia de COVID-19, segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), 720 e 811 milhões de pessoas no mundo enfrentaram fome em 2020. A pandemia de COVID-19 foi responsável por um aumento na prevalência de desnutrição de 8,4 para cerca de 9,9 por cento em apenas um ano (FAO et al., 2021).

Há evidências em modelos animais que o desenvolvimento do rim é vulnerável a nutrição materna inadequada, pois pode ocorrer alterações na nefrogênese, com redução no número de néfrons, bem como alterações na reabsorção tubular de sódio e hemodinâmica renal (LEE et al., 2018). Esse conjunto de alterações na estrutura e função renal são

responsáveis, pelo menos parcialmente, pelo desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Disfunções do tecido adiposo também têm sido apontadas como relevantes para o desenvolvimento da HAS (SCHÜTTEN et al., 2017). O tecido adiposo branco está envolvido primariamente no metabolismo energético, contudo também apresenta ações regulatórias por meio da secreção de mediadores com ação endócrina e parácrina (BROWN et al., 2014; DAS et al., 2018). Além disso, pode regular a pressão arterial através de alterações no padrão de secreção de mediadores, que modulam a reatividade vascular, função cardíaca e função renal. Dentre os mediadores endócrinos/parácrinos do tecido adiposo, merecem relevância o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e as espécies reativas do oxigênio (EROs).

Considerando que a desnutrição intrauterina induz tardiamente o desenvolvimento de HAS, e considerando que o tecido adiposo é capaz de modular a função renal e impactar na regulação da pressão arterial através de mediadores relacionados ao SRAA e EROs, é possível estabelecer a hipótese de que eventos adversos intrauterinos programam HAS de forma parcialmente dependente de alterações do tecido adiposo. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi investigar o impacto da restrição dietética materna durante a gestação na expressão gênica do SRAA e na produção de EROs no tecido renal e tecido adiposo na prole adulta.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Investigar o impacto da desnutrição materna na indução de alterações do tecido renal e tecido adiposo em ratos adultos com a pressão arterial elevada.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Induzir desnutrição materna em ratos por restrição dietética total de 50%
- Avaliar o efeito da restrição dietética materna de 50% sobre a pressão arterial e parâmetros murinométricos da prole
- Avaliar o efeito da restrição dietética materna de 50% sobre a expressão de RNAm para componentes do SRAA no tecido adiposo e rins;
- Avaliar o efeito da restrição dietética materna de 50% sobre a produção basaal de ânions superóxido e a atividade da NADPH oxidase no tecido adiposo e rins;

- Realizar uma revisão de literatura que suporte a hipótese de que a hipertensão induzida por eventos adversos intrauterinos podem depender da programação de alterações da função do tecido adiposo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

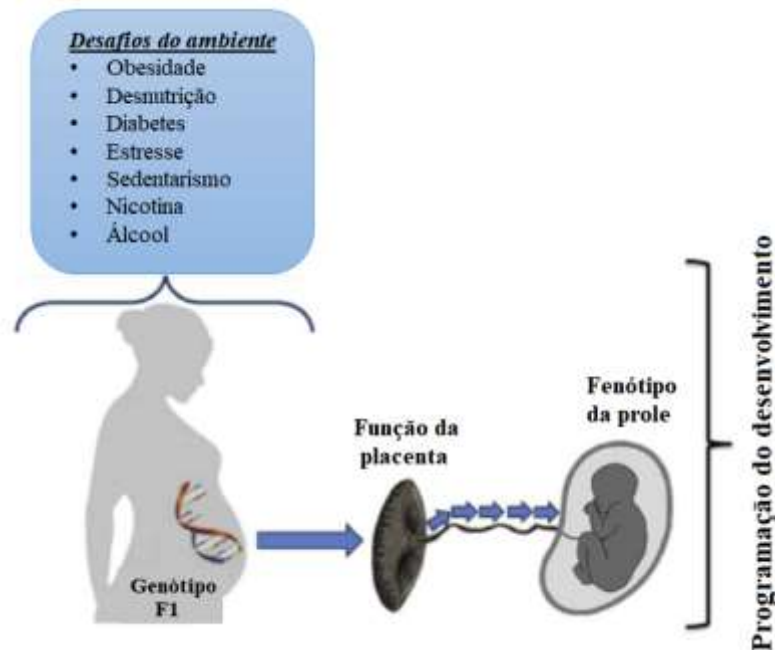
2.1 INSULTOS INTRAUTERINOS E HIPERTENSÃO

As DCV foram responsáveis por 29% dos óbitos em 2019 no continente americano, o que representou mais de dois milhões de mortes (CAMPBELL, 2022). Entre as causas de DCV, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o fator de risco reversível mais importante com mais de 50% dos eventos de DCV e 17% das mortes entre os países da América. Entre os países das Américas, mais de um quarto das mulheres e quatro em cada dez homens (30 a 79 anos) possuem HAS, caracterizada por valores pressóricos $\geq 140/90$ mmHg ou quando se faz uso de medicamentos anti-hipertensivos (CAMPBELL, 2022).

A origem da HAS tem caráter multifatorial e sofre influência de insultos pré e pós-natais pois os gatilhos patológicos afetam o desenvolvimento e crescimentos dos sistemas orgânicos e a homeostasia corporal (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019). Alterações e/ou adaptações fisiológicas que ocorrem no ambiente intrauterino podem ser determinantes para programação do desenvolvimento pois deixam uma memória dessa exposição (LANGLEY-EVANS, 2014). Há também genes-chaves envolvidos no controle cardiometabólico que através da modulação epigenética podem impactar na programação da HAS na vida adulta (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

Este processo tem sido abordado pelo termo conhecido como teoria das Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD, *Developmental Origins of Health and Disease*). A teoria DOHaD explica que condições perinatais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças na vida adulta (Figura 1), e explica como insultos intrauterinos, como desnutrição e o BPN, são fatores de risco para HAS na vida adulta (BERENDS et al., 2013; KANDA et al., 2020).

Figura 1. Relação entre condições ambientais maternas e a placenta no conceito DOHaD



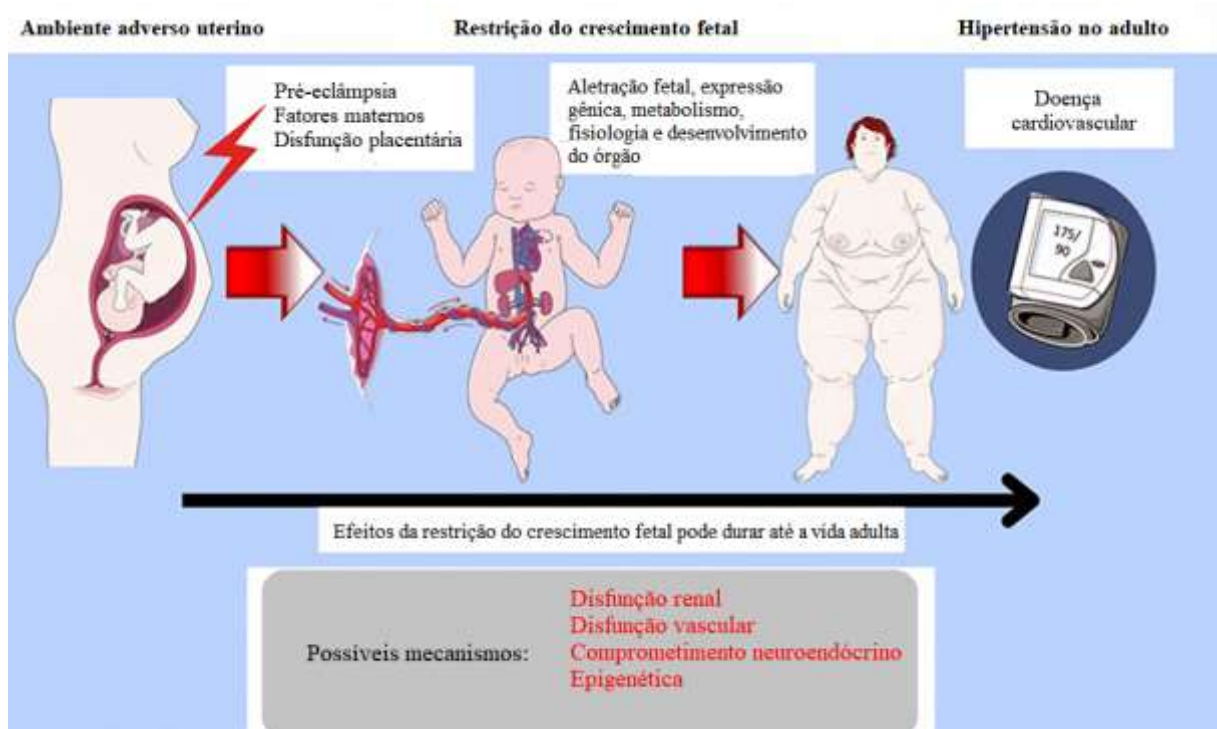
Fonte: Castro-rod r guez et al. (2020, p. 2) [adaptada].

Na perspectiva de verificar o aparecimento da HAS após insultos intrauterinos, vários ensaios já foram desenvolvidos. Um deles induziu diabetes materna através do uso de estreptozotocina, onde foi verificado que a prole adulta das ratas diabéticas apresentaram HAS associada com o aumento no nível de dimetilarginina assimétrica (ADMA), um inibidor endógeno da NO sintase (NOS). O mecanismo se explica pois a  o da ADMA, reduz os níveis de óxido nítrico e, conseqüentemente, promovem vasoconstrição sustentada e aumento da pressão arterial. Além da ação da ADMA,   possível afirmar que a HAS pode ser resultante de uma diminuição no número de néfrons que levam a hipertrofia e hiperfiltração dos néfrons (TAIN et al., 2013; BHUNU et al., 2021).

De maneira geral, eventos adversos ocorridos durante a gestação que induzem a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) podem determinar a programação da HAS na vida adulta através de vários mecanismos (Figura 2) (BHUNU et al., 2021). A RCIU promove no indivíduo um sistema de compensação chamado “catch up growth” onde, no período da infância, o indivíduo apresenta um estado hiperf gico que determina o desenvolvimento da síndrome metabólica e surgimento de doenças como diabetes, obesidade e HAS. Nesse caso, a HAS pode surgir em decorrência da falha hemodinâmica que ocorre pela RCIU, juntamente com alterações estruturais que levam a remodelação vascular (DEMICHEVA; CRISPI, 2014; AKAZAWA et al., 2016; YZYDORCZYK et al., 2017). Ademais, pode ocorrer hiperativação

do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal na mãe e desregulação do sistema de estresse, que acaba impactando na homeostase da pressão arterial da prole (ANWAR et al., 2016).

Figura 2. Mecanismos de programação fetal da hipertensão



Fonte: Bhunu et al. (2021, p. 147) [adaptada].

Os insultos nutricionais podem impactar as vias de detecção dos nutrientes a partir da cinase dependente de adenosina monofosfato cíclico (AMPK) e dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPARs). A cascata de ativação iniciada pela AMPK regulam os genes-alvos do PPARs que ativam a expressão do gene da renina. Isso caracteriza uma ativação do SRAA que pode induzir HAS por modificações da função renal e cardiovascular (HSU, TAIN, 2018). Filhos de mães que foram expostas durante a gestação à sobrecarga de sódio por meio da ingestão de solução salina também apresentam HAS na vida adulta (CABRAL et al., 2019), onde é descrito que há superexpressão da COX2, ativação do estresse oxidativo e da angiotensina II, com consequente disfunção endotelial (ROCHA et al., 2019).

Outro modelo de ensaio pré-natal para induzir a HAS na vida adulta é obtido pelo tratamento de ratos Sprague-Dawley com dexametasona durante a gestação: a prole masculina adulta apresenta aumento da expressão de RNAm do receptor de renina e pró-renina que sinaliza uma ativação da cascata do SRAA (TAIN, CHEN, 2014). Nessa mesma linha de indução da HAS, a administração de lipopolissacarídeo (LPS) materno durante a gestação

induz elevação do estresse oxidativo renal da prole dependente da ativação da NADPH oxidase, e consequentemente elevação da pressão arterial (VIEIRA-FILHO et al., 2018).

Pouco lembrado, mas também importante, é o desequilíbrio intestinal caracterizado como disbiose. A relação entre HAS e disbiose é complexa e as hipóteses são indiretas pois a disbiose contribui para síndrome metabólica e essa, por sua vez, a HAS (KHODOR, 2017). Acredita-se que haja uma interação entre dieta-microbiota que altera a acetilação e metilação de histonas e determina um ambiente para o desenvolvimento de HAS (CHU, MEYER, 2016; KIMBERLY, 2016).

2.2 DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA E HIPERTENSÃO

Distúrbios que afetam a unidade feto-placenta-mãe impactam diretamente no desenvolvimento do feto e podem ter origem em qualquer um desses três elos (CHEW, LI CHE; VERMA, 2020). O crescimento fetal sofre influência direta ou indireta da susceptibilidade genética, da função placentária e da saúde materna (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019). A desnutrição materna é a causa mais prevalente de desnutrição intrauterina que reflete em um ambiente deletério para o feto, e além disso, representa a causa não-genética ou placentária mais prevalente que está relacionada ao desenvolvimento de doenças ao longo da vida (ARMENGAUD et al., 2020).

A coorte com adultos que foram expostos às condições de desnutrição intrauterina devido a Fome Holandesa (1944/1945) mostrou que os adultos estavam mais propensos a HAS e doença renal (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006). De fato, a sobrevivência num ambiente nutricionalmente insuficiente pode predispor o indivíduo adulto a doenças como diabetes, dislipidemias, alterações na coagulação e HAS pois as condições estressoras promovem alterações duradouras na constituição estrutural e funcional do feto (ARMENGAUD et al., 2020).

Vários estudos já mostraram a relação consistente entre desnutrição intrauterina, peso ao nascer e HAS (JÄRVELIN et al., 2004; CHEN et al., 2012; TIKANMÄKI et al., 2017; ARIMA; FUKUOKA, 2020). Valores de peso ao nascimento menores do que 2,5 kg estão associados a um aumento de 30% no risco de HAS (KNOP et al., 2018). A vulnerabilidade à HAS é também maior quando o indivíduo apresenta obesidade, resistência à insulina e aumento do tônus vascular (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019).

Uma coorte francesa de mulheres expostas na infância ou adolescência à privação de alimentos durante a Segunda Guerra Mundial apresentaram um risco 0,7% maior de sofrer de diabetes tipo 2 e um risco 2,6% maior de sofrer de HAS na idade adulta (MINK, 2020).

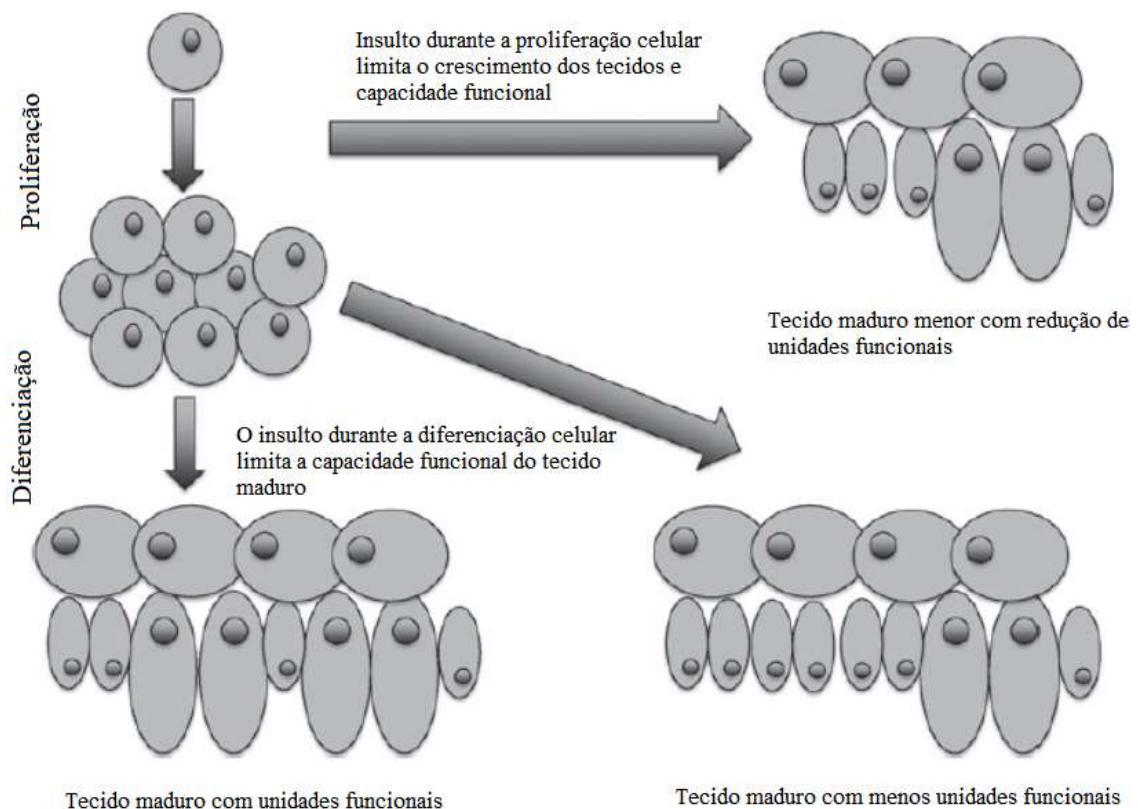
A coorte de Lwiro mostrou que adultos de meia-idade que haviam indicativos de desnutrição grave na infância, apresentaram maior prevalência e um risco elevado para desenvolver HAS (BATU, 2021).

Entretanto, os mecanismos pelos quais a restrição dietética se relaciona com efeitos em longo prazo não completamente elucidados. Dentre os mecanismos comuns subjacentes à programação nutricional da HAS, destaca-se o retardo na nefrogênese (COSTA-SILVA, et al., 2016; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018; AWAZU et al., 2019; HSU, TAIN, 2018; LEE et al., 2018; AWAZU et al., 2019).

2.3 DESNUTRIÇÃO E RIM

Para que um insulto nutricional no ambiente intrauterino tenha efeito a longo prazo, precisa interferir na estrutura de órgãos durante as fases de crescimento, diferenciação e maturação. Assim, no caso da nutrição inadequada, a consequência é a origem de tecidos menores e deficiências funcionais que impactam na resistência reduzida à degeneração tecidual relacionada à idade (Figura 3) (LANGLEY-EVANS, 2014).

Figura 3. Remodelação tecidual.



Fonte: Langley-Evans (2014, p. 9) [adaptada].

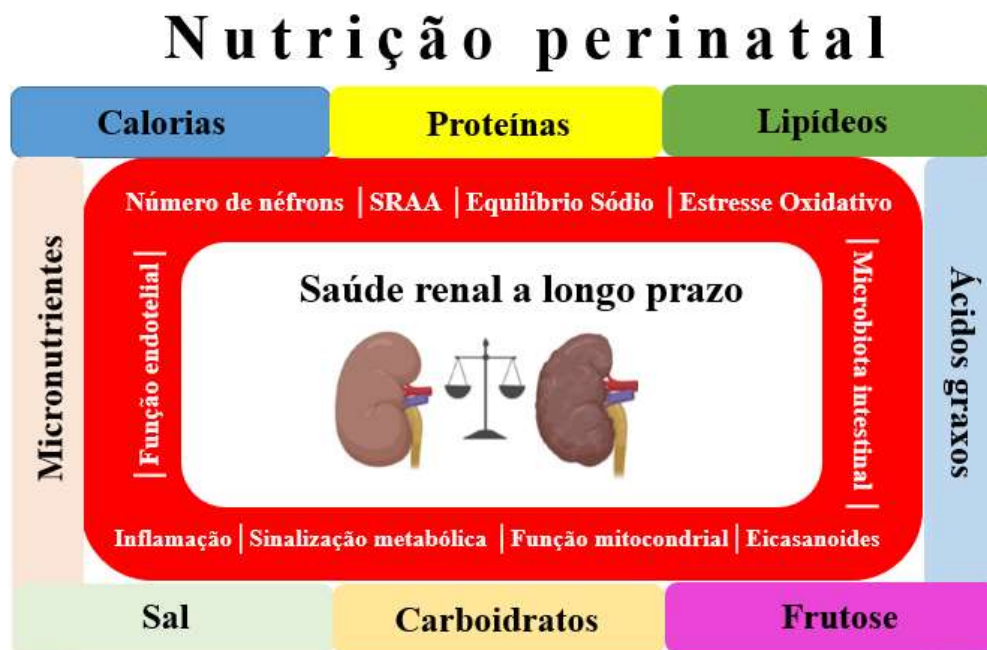
A desnutrição intrauterina pode levar à redução no número de néfrons, bem como a alterações na reabsorção tubular de sódio e na hemodinâmica renal (SIMÕES-ALVES; FERNANDES, 2016; COSTA-SILVA; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018; HSU, 2018; LEE et al., 2018; AWAZU et al., 2019). Durante a embriogênese se desenvolvem três estruturas sucessivas que vão dar origem aos rins: pronefros, mesonefros e metanefros. No ser humano, o desenvolvimento dos néfrons inicia na quinta semana de gestação, enquanto que em roedores se dá por volta do 11º-12º dia embrionário. A nefrogênese é concluída na 36ª semana de gestação em humanos e entre o 7º-10º dia pós natal em roedores (ALMEIDA et al., 2020). Assim, quando a restrição alimentar ocorre no período intrauterino, coincide com a nefrogênese e por isso tem impacto na remodelação do tecido renal (SWALI et al., 2011).

Além da já citada HAS, os indivíduos expostos à Fome Holandesa tiveram um risco elevado de sofrer de microalbuminúria durante a quinta e sexta décadas de vida (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006). Outra coorte de exposição à Fome Chinesa (1959-1961) mostrou que as mulheres adultas submetidas a esse insulto no período fetal apresentaram um risco aumentado de proteinúria três décadas depois (HUANG et al., 2014).

Brenner e Chertow (1994) estiveram entre os primeiros a explicar a associação do BPN, número reduzido de néfrons e hipertensão sistêmica e glomerular na vida adulta. A hipótese deles mostrou que alterações no desenvolvimento renal podem impactar na HAS e DCV (BRENNER; CHERTOW, 1994). A hipótese de Brenner e Chertow também foi verificada em um modelo murino (DIDION, 2017). O mecanismo que sustenta essa hipótese se baseia no fato que o número reduzido de néfrons promove uma hiperfiltração glomerular (HABIB; ZHANG; BAUM, 2011; FRANCO et al., 2012). Além disso, a excreção prejudicada de sódio, aumento da apoptose (FRANCO et al., 2012) e o aumento da ativação do SRAA podem explicar a programação intrauterina da hipertensão (HABIB; ZHANG; BAUM, 2011; PAIXÃO; ALEXANDER, 2013; FRANCO et al., 2012; LUMBERS et al., 2020).

Assim, em resumo, a restrição alimentar materna durante a gestação pode levar ao comprometimento da função renal com desenvolvimento de proteinúria e hipertensão. Entre os mecanismos envolvidos com essas disfunções, podemos citar redução no número de néfrons, estresse oxidativo e desregulação do SRAA na idade adulta (Figura 4) (NÜSKEN et al., 2020).

Figura 4. Visão geral da interação entre macro e micronutrientes e mecanismos de desenvolvimento envolvidos na doença renal.

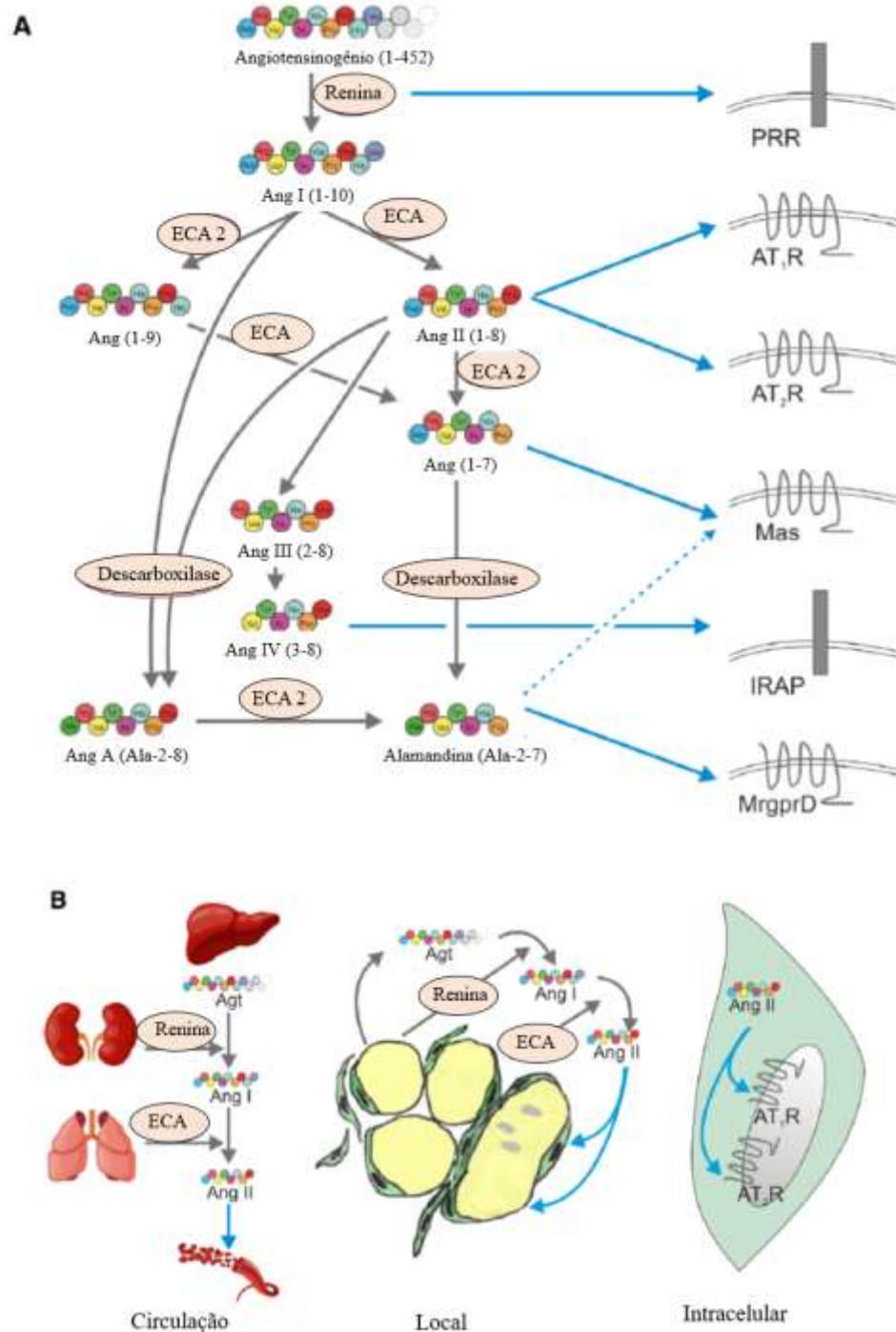


Fonte: Nüsken et al. (2020, p. 2) [adaptada].

2.3.1 SRAA no rim

O SRAA é responsável pelo controle em médio e longo prazo da pressão arterial a partir do controle do volume sanguíneo e da resistência vascular sistêmica. De maneira geral, quando há redução na pressão arterial ou redução da concentração de sódio na mácula densa, as células justaglomerulares são estimuladas a secretar vesículas contendo pró-renina e renina. A renina então atua clivando o angiotensinogênio (AGT) em angiotensina I (ANG I). Em seguida, ocorre atuação da enzima conversora da angiotensina (ECA) que catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II (ANG II) e se liga aos seus receptores tipo I (AT1R) para promover suas ações, inclusive estimulação da secreção de aldosterona pela glândula adrenal (FOUNTAIN; LAPPIN, 2020). Esses elementos representam a via clássica do SRAA, contudo outras enzimas para processamento da angiotensina foram descritos, incluindo a peptidase ECA 2 e descarboxilases que geram Ang (1-9), Ang (1-7), Ang A e alamandina, bem como Ang III e Ang IV, bem como receptores distintos, incluindo o receptor do tipo II (AT2R) e o receptor Mas (Figura 5) (TYURIN-KUZMIN et al., 2020).

Figura 5. Sistema renina-angiotensina



Fonte: Tyurin-Kuzmin et al. (2020, p. 1079) [adaptada].

O SRAA local ou sistêmico pode atuar de forma colaborativa ou independente e regular a atividade simpática, a hemodinâmica sistêmica e renal, o equilíbrio de sais e fluidos corporais e a homeostase da pressão arterial (LI et al., 2018). Além disso, o SRAA é um regulador importante do desenvolvimento renal nos estágios finais da nefrogênese. Porém, no rim imaturo, o SRAA se torna bastante ativo pela ingestão reduzida de sódio e baixa

circulação de glicocorticoides. Isso influencia negativamente a programação de doenças na vida adulta como a HAS (ALMEIDA et al., 2020).

No caso do SRAA intrarrenal, trata-se de um sistema autócrino e parácrino que possui todas as ferramentas necessárias para gerar ANG II de forma independente de outros órgãos (YANG; XU, 2017). No período pós-natal em roedores, há concentração aumentada de renina, ANG II e ECA. E no caso dos receptores AT2 há uma redução após o nascimento, enquanto que AT1 aumenta de expressão em ratos. Na ocasião da nefrogênese, foi verificada ativação do receptor AT1 (ALMEIDA et al., 2020).

No contexto da desnutrição, na prole adulta submetida a dieta lipoprotéica durante a gestação, foi demonstrado uma redução nos receptores AT1 e AT2 que resultou na dificuldade dos túbulos renais em manter o equilíbrio hidroeletrolítico e controlar a pressão arterial (MESQUITA; GONTIJO; BOER, 2010). Entretanto, em outro estudo, foi observado que aumento do conteúdo renal do AT1 aumentado em rins de ratos submetidos a insulto nutricional, enquanto que a expressão de AT2 foi reduzida (SAHAJPAL; ASHTON, 2005; ALWASEL et al., 2010).

Mais recentemente, estudo com ratos subnutridos mostrou que houve redução nos receptores AT2 aos 60 dias da prole e, após estabelecida a hipertensão (90 dias), houve aumento de células ANG II (VIEIRA-FILHO et al., 2014). A dieta hipoprotéica também foi associada ao aumento da concentração de ANG I e ANG II em ratos com 20 semanas (WATANABE et al., 2018). Esses achados indicam ativação do SRAA local no rim e a interferência na reabsorção de sódio responsáveis pelo estado hipertensivo da prole (VIEIRA-FILHO et al., 2014; WATANABE et al., 2018).

Assim, a sinalização ANGII-AT1R fetal e pós-natal é importante pois promove a maturação renal e mantém a homeostase cardiovascular, visto que, quando interrompida, pode levar a redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático, resultando em HAS no indivíduo adulto (ALMEIDA et al., 2020).

Disfunções do tecido adiposo também têm sido apontadas como relevantes para o desenvolvimento da HAS (SCHÜTTEN et al., 2017). O tecido adiposo branco está envolvido primariamente no metabolismo energético, contudo ele também apresenta ações regulatórias em outras funções orgânicas, através da secreção de mediadores com ação endócrina e parácrina (BROWN et al., 2014; DAS et al., 2018).

2.4 DESNUTRIÇÃO E TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo existe em dois tipos principais: tecido adiposo branco (TAB), encontrado subcutaneamente e ao redor de órgãos internos, e o tecido adiposo marrom (TAM), observado na região interescapular. O TAB é um tecido que armazena energia e funciona como órgão endócrino, pois libera moléculas como ácidos graxos, leptina, AGT, citocinas inflamatórias, espécies reativas do oxigênio (EROs) e moléculas vasoativas (BROWN et al., 2014; DAS et al., 2018). Essas moléculas atuam em diferentes estruturas e desencadeiam efeitos como vasoconstrição, retenção de fluidos e remodelação vascular que podem resultar em aumento da pressão arterial (JIANG et al., 2016; LEGGIO et al., 2017).

Ao contrário do TAB, o TAM funciona como órgão termogênico que queima energia e aumenta o gasto energético. Originalmente se acreditava que o TAM existia apenas em roedores e humanos recém-nascidos, mas foi verificado que em adultos é responsável pela produção de adipocinas (ou batocinas ou adipocitocinas) que mantêm a homeostase metabólica (CYPESS; KAHN, 2010). Hoje, se sabe ainda, que existe o tecido bege, parecido com o TAM, inclusive na atividade termogênica, porém localizado dentro do TAB. Esse tecido se tornou alvo para tratamento de doenças cardiometabólicas e obesidade (KAJIMURA; SPIEGELMAN; SEALE, 2015).

A adipogênese ocorre ainda durante a fase uterina e se estende até a fase pós-natal e pode, em alguns indivíduos, ocorrer até mesmo na idade adulta. Requer ativação de fatores de transcrição no pré-adipócito e pode passar por processos de hiperplasia (proliferação de adipócitos) e hipertrofia (acúmulo excessivo de triglicerídeos nos adipócitos) durante o crescimento (DESAI; ROSS, 2011).

O tecido adiposo está envolvido com as doenças no adulto por interferir no crescimento fetal e secretar as adipocitocinas que modulam o metabolismo e o crescimento fetal (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). A desregulação funcional do tecido adiposo está relacionada a redução da sensibilidade à insulina, inflamação, hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, aumento do risco de síndrome metabólica e DCV (CHOUCHANI; KAJIMURA, 2019). A restrição alimentar de 20% a 40% induz redução da expressão de IL-6, TNF- α e de componentes do SRAA, como AGT, receptor AT1 e ECA, melhorando o perfil inflamatório e metabólico, enquanto que desnutrição severa (60%), ao contrário, aumenta a expressão de AGT e ECA e ativa fatores inflamatórios (PINHEIRO et al., 2017).

Em se tratando de restrição alimentar no período concepcional, o tecido adiposo se desenvolve de forma anormal (DESAI; ROSS, 2011) em paralelo com a deficiência na

transferência mãe-feto de nutrientes como glicose, aminoácidos e minerais (CHEW; VERMA, 2020). A desnutrição proteica perinatal promove alterações no tecido adiposo perirrenal e subcutâneo em ovelhas, sendo os machos mais suscetíveis do que as fêmeas (AHMAD et al., 2020).

A disfunção do tecido adiposo pode promover retenção de sódio, excitação do sistema nervoso simpático e promover o enrijecimento arterial em consequência de níveis elevados de ANG II e aldosterona (SCHÜTTEN et al., 2017). Dessa forma, é provável que o tecido adiposo esteja envolvido na regulação da pressão arterial através do SRAA (PAHLAVANI et al., 2017; SCHÜTTEN et al., 2017).

2.4.1 Tecido adiposo como órgão endócrino

A função endócrina do tecido adiposo foi levantada primeiramente por G.C. Kenndey em 1953 que identificou um mecanismo de feedback negativo entre gasto energético e dieta (KENNEDY, 1953). O tecido adiposo pode regular a homeostase sistêmica a partir da produção e secreção de fatores que atuam em outros órgãos, a exemplo das adipocinas (LONGO et al., 2019).

Adipocinas são peptídeos ativos que possuem efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. Além das adipocinas, o adipócito sintetiza outras moléculas como angiotensinogênio, interleucina -6 (IL-6), fatores de crescimento transformador de crescimento (TGF- β), resistina, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (KERSHAW, FLIER, 2004), fator de crescimento do fibroblasto 21 (FGF21), proteína de ligação do retinol 4 (RBP4) (FASSHAUER, BLUHER, 2015).

As disfunções no tecido adiposo interferem diretamente na produção e liberação dessas moléculas. Na obesidade, por exemplo, ocorre aumento no número e volume dos adipócitos e, conseqüentemente, na síntese de adipocinas (NAKAMURA et al., 2014). Isso se relaciona com risco de desenvolver morbidades (FEIJÓO-BANDÍN, S et al, 2020), pois algumas dessas moléculas possuem efeitos inflamatórios (XIE, CHEN, 2019), facilitando doenças metabólicas e cardiovasculares (NAKAMURA et al., 2014) e promovendo remodelação tecidual (LONGO et al., 2019).

Entre as adipocinas com perfil pró-inflamatório, destaca-se a leptina. A leptina já foi relacionada com o aumento da pressão arterial associada à obesidade através de circuitos neuronais neuronais localizados no hipotálamo dorsomedial que ativam o sistema nervoso

simpático (SIMONDS et al, 2014). Camundongos que superexpressam leptina apresentaram pressão arterial mais elevada quando comparados com camundongos controles. Além disso, camundongos obesos deficientes em leptina, apresentaram pressão arterial menor que controles magros (CARLYLE et al., 2002).

A leptina pode modular a pressão arterial através da ação no tecido vascular. Estudo in vitro revelou que a leptina estimula a produção de endotelina e TNF- β , ambos com potentes ações vasoconstritoras (LU et al., 2020). Além disso, a leptina possui receptores presentes no sistema nervoso central que aumentam a atividade da janus tirosina quinase 2 (JAK2), que por sua vez, ativa outras vias intracelulares primárias e promovem elevação da pressão arterial (PAN, MYERS, 2017)

A adiponectina é outro hormônio protéico secretado pelo tecido adiposo e também por miócitos cardíacos e esqueléticos. Possui ação a partir da ligação à seus receptores, AdipoR1 e AdipoR2, e ativam uma cascata de transdução de sinais como a fosforilação do AMPK e aumento da atividade do PPAR α (FANG, JUDD, 2018). A adiponectina responde quando há um estado de energia celular reduzido, ativando vias para gerar energia como a oxidação de gordura e de ácidos graxos (YAMAUCHI et al., 2003).

Entre as funções da adiponectina, pode-se citar a manutenção da homeostase vascular através da síntese de NO e aumento da atividade da eNOS por meio da AMPK (ADAMCZAK et al., 2003). Em consequência desse mecanismo, ocorre proteção da vasculatura por meio da vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, adesão de monócitos e a proliferação de células musculares lisas (CHENG et al., 2007). A hipoadiponectomia está relacionada com a HAS pois ocorre comprometimento da síntese de NO e, conseqüente, redução da vasodilatação (ADAMCZAK et al., 2003), além disso, em camundongos nocautes para adiponectina foi percebido uma redução da atividade do sistema nervoso simpático e da pressão arterial (KIM et al., 2013).

O efeito endócrino do tecido adiposo pode influenciar diretamente os rins através da ação dos hormônios, como leptina e adiponectina, pois impactam no desenvolvimento do estresse oxidativo, inflamação e ativação do SRAA (KOVESDY et al., 2017). Em modelo experimental com ratos, foi possível observar que a hiperleptinemia levou à um aumento da pressão arterial associada com atividade aumentada do SRAA em paralelo com uma redução da taxa de filtração glomerular (OOSTERHUIS et al., 2017) e elevação da atividade da Na⁺,K⁺-ATPase (JAMROZ-WIŚNIEWSKA et al., 2008). Ratos obesos tratados com agonistas do receptor de adiponectina apresentaram redução da inflamação renal, melhora da

a insulina, responsável pela diferenciação adipogênica no corpo humano (TYURIN-KUZMIN et al., 2020). Assim, em curto prazo, ANG II pode se ligar ao AT1R e aumentar captação de glicose por meio da insulina (JUAN et al., 2005).

Outra ação do SRA no tecido adiposo tem relação com a diferenciação de novos adipócitos. A ativação do receptor AT1 inibe a adipogênese, enquanto que a ligação Ang II – AT2R ou receptor Mas promove ou inibe a diferenciação dos adipócitos. O AT1R pode ser encontrado em grande quantidade no TAB, enquanto que o AT2 é verificado em adipócitos maduros (BORGHI et al., 2020; TYURIN-KUZMIN et al., 2020).

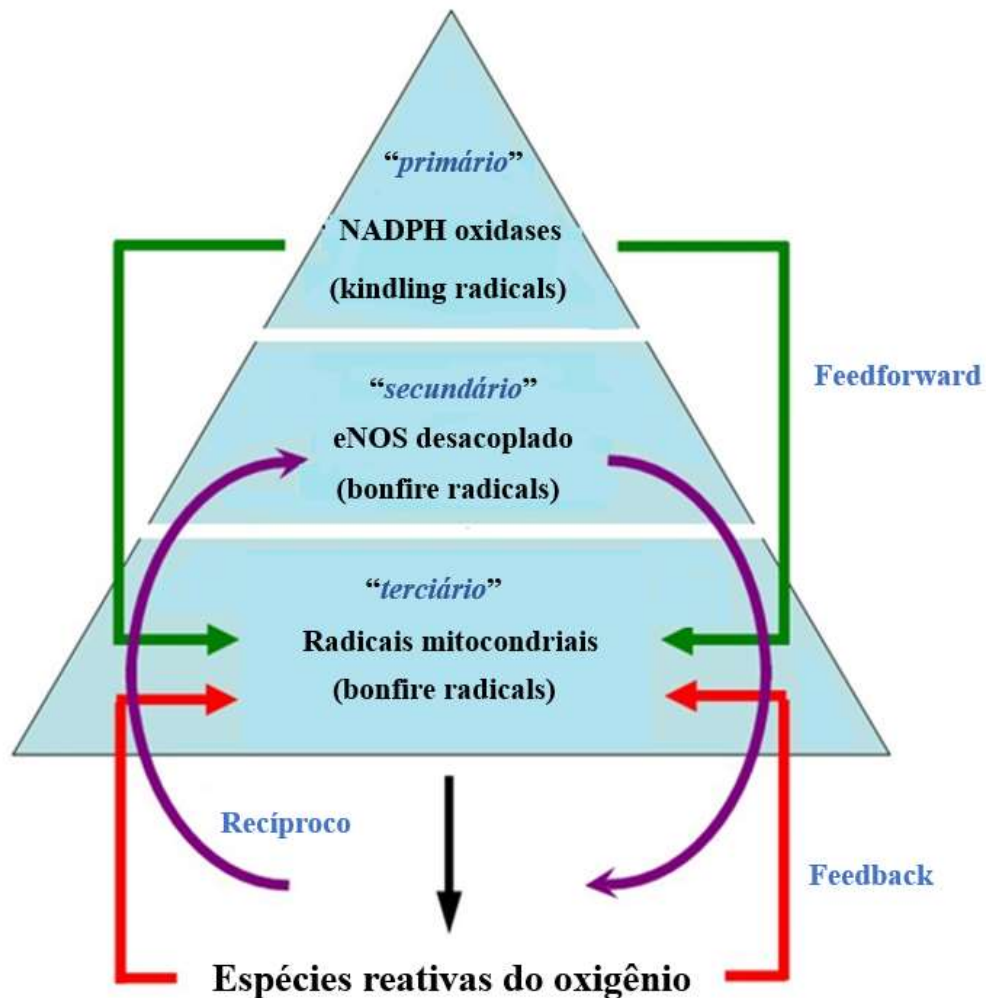
O TAB é a segunda fonte de AGT mais abundante do corpo, ficando atrás apenas da produção do fígado. A conversão de AGT por meio da ECA aumenta os níveis de ANG II e também de aldosterona (SCHÜTTEN et al., 2017). A superexpressão de AGT em camundongos promove aumento da pressão arterial e da adiposidade caracterizada por inflamação, hipertrofia de adipócitos e resistência à insulina (PAHLAVANI et al., 2017). Há também a produção de Ang (1-7) que induz a expressão de genes termogênicos no TAB e aumenta a respiração mitocondrial em adipócitos (VARGAS-CASTILLO et al., 2020).

2.5 DESNUTRIÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo ocorre por um desequilíbrio entre compostos antioxidantes e moléculas oxidantes, principalmente EROs e óxido nítrico (NO). Os EROs incluem ânion superóxido, ácido hipocloroso, peróxido de hidrogênio, hipoclorito, radical hidroxila e peróxidos lipídicos. Podem estar envolvidos com a patologia de algumas doenças e também com a progressão, crescimento, morte e diferenciação das células. Já o NO é tóxico, mas pode até ser protetor dependendo da concentração celular (TAN; NORHAIZAN; LIEW, 2018).

A NADPH oxidase é a fonte primária de superóxido e peróxido de hidrogênio e as EROs derivados da NADPH oxidase ativam outras fontes (secundárias e terciárias) de geração de oxidantes, como a mitocôndria (Figura 7) (MAJZUNOVA et al., 2013). A NADPH oxidase possui sete isoformas (Nox1-5, Duox1, Duox2), dentre as quais a Nox 4 e Nox 2 são as predominantes no rim. A ativação da Nox4 é relacionada ao estresse oxidativo e lesão renal e, por meio da produção das EROs e ações na reabsorção do sódio e hemodinâmica renal, pode ser reguladora da pressão arterial (SEDEEK et al., 2013).

Figura 7. Origem das Espécies Reativas do Oxigênio (EROs)



Fonte: Majzunova et al. (2013, p. 2) [adaptada].

A programação de doenças na vida adulta podem ser mediada pelo estresse oxidativo através da expressão gênica ou por meio de sinais dos EROs (BLACKMORE; OZANNE, 2015). O insulto nutricional que acontece no período intrauterino também pode programar doenças cardiovasculares e metabólicas por consequência do estresse oxidativo (THOMPSON; AL-HASAN, 2012; TAIN; HSU, 2017; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

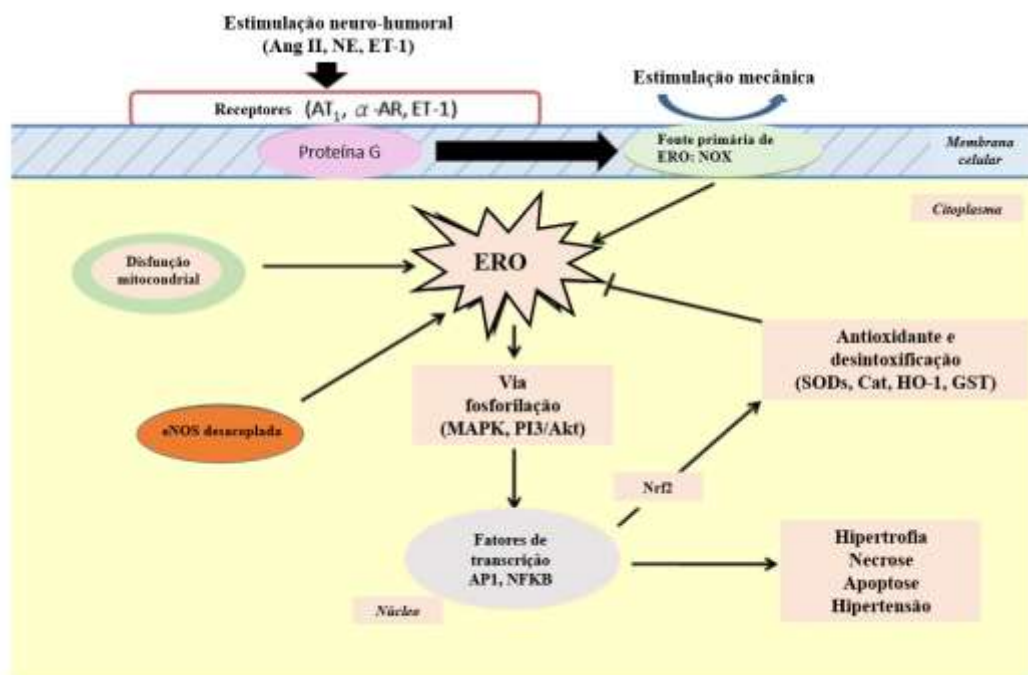
Entre outras coisas, a desnutrição intrauterina pode promover modificações mitocondriais fetais, inibir enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e atividades da glutathione redutase) e aumentar as EROs, promovendo um ambiente de estresse maternal e danos aos cardiomiócitos, néfrons e endotélio vascular

(FERREIRA et al., 2016; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018). Um grupo de roedores submetidos a dieta lipoprotéica apresentou níveis duas vezes mais altos de EROs em relação ao controle (WATANABE et al., 2018).

A desnutrição pode levar também a redução de micronutrientes que funcionam como cofatores enzimáticos antioxidantes ou como antioxidantes propriamente ditos. Dessa forma, uma exposição a uma dieta nutricionalmente carente leva ao estresse oxidativo pela falta de elementos que funcionem como antioxidantes (BAÑOS-GÓMEZ et al., 2017) e por haver também comprometimento da bioenergética mitocondrial (FERREIRA et al., 2016). Ademais, o estresse oxidativo pode exacerbar ainda mais as consequências da falta de nutrientes através da regulação epigenética e adaptação hormonal (CHRISTIAN; STEWART, 2010).

A etiologia da hipertensão pode estar relacionada também ao estresse oxidativo a partir da inativação do vasodilatador NO pelo superóxido (AMANSO; LYLE; GRIENDLING, 2017) e pela ativação do SRA e do sistema nervoso simpático (ALEXANDER, 2015). No sistema vascular, a produção de EROs é estimulada por vasoconstritores como endotelina, norepinefrina e ANG II. A ativação dos receptores AT1 pela ação da ANG II ativa a NADPH oxidase a produzir EROs e ativa a fosforilação celular e fatores de transcrição que estimulam a produção de proteínas que medeiam processos como inflamação, necrose, apoptose e hipertrofia (Figura 8) (MAJZUNOVA et al., 2013).

Figura 8. Sinalização redox da hipertensão



Fonte: Majzunova et al. (2013, p. 4) [adaptada].

O SRA tem papel fundamental no controle da pressão arterial associada à regulação do estresse oxidativo e ao ambiente intrauterino alterado. A prole adulta de mães que foram alimentadas com uma dieta hipoprotéica apresentaram produção de ânions superóxidos aumentada em resposta a ativação da NADPH oxidase pela ação da ANG II, e, consequentemente, apresentaram hipertensão e vasoconstrição exagerada na vida adulta (YZYDORCZYK et al., 2006). Adicionalmente, já foi observado que a desnutrição intrauterina induz um aumento das EROs e superexpressão de p47phox (subunidade reguladora da NADPH oxidase) em paralelo a um aumento dos níveis de ANG II (VIEIRA-FILHO et al., 2014).

3 ARTIGO 1 – HIPERTENSÃO INDUZIDA NO DESENVOLVIMENTO PERINATAL E PLASTICIDADE FENOTÍPICA DO TECIDO ADIPOSE

Leiliandry de Araújo Melo¹; Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro¹; Lucas Cristiano da Silva Siqueira¹; José Lucas de Medeiros Mariz¹; Luydson Richardson Silva Vasconcelos²; Leucio Duarte Vieira¹.

¹Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

²Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Brasil

Autor correspondente:

Leucio Duarte Vieira Filho

Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Av. Professor Moraes Rego, s/n - Campus da UFPE - Cidade Universitária | 50.670-901 | Recife/PE - Brasil

Telefone: +55 81 21268976

E-mail: leucio.vieirafo@ufpe.br

ABSTRACT

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte no mundo, e dentre os fatores de risco para o seu surgimento, destaca-se a hipertensão arterial, com maior evidência de causa e maior prevalência de exposição. A hipertensão é uma doença multifatorial que pode ser induzida por adaptações do desenvolvimento fetal e neonatal que ocorrem na presença de eventos adversos que afetam essas janelas de organogênese e maturação orgânica. Essa condição é defendida pela teoria das Origens Desenvolvimentista da Saúde e da Doença (DOHaD, *Developmental origins of Health and Disease*) que explica como situações que impactam o desenvolvimento perinatal podem ser determinantes para o aumento de risco do surgimento de doenças na vida adulta. Alterações funcionais cardiovasculares e renais e de seus mecanismos regulatórios são centrais na fisiopatologia da hipertensão arterial. Nesse contexto, o tecido adiposo é um mediador que tem despertado interesse na modulação fisiológica da pressão arterial e nos mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da hipertensão, principalmente por secretar diversos mediadores endócrinos e parácrinos capazes de modular a pressão arterial. Dentre essas substâncias, estão incluídas as adipocinas, a leptina, a adiponectina, o angiotensinogênio e espécies reativas do oxigênio. O desenvolvimento perinatal adverso está correlacionado com o surgimento de alterações estruturais e funcionais de órgãos como coração, vasos e rins. Também existem evidências de que o retardo do crescimento intrauterino promove alterações funcionais do tecido adiposo em longo prazo, aumentando o risco da obesidade e síndrome metabólica. A presente revisão tem o objetivo de discutir a literatura e fortalecer a hipótese de que eventos adversos intrauterinos programam hipertensão de forma parcialmente dependente de alterações do tecido adiposo, **Palavras-chave:** Desenvolvimento perinatal; Disfunção cardiovascular; Disfunção renal; Hipertensão; Tecido adiposo.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam a principal causa de morte no mundo (WHO, 2021). Estima-se que ocorra a morte de quase 18 milhões de pessoas por ano devido a problemas cardiovasculares, o que representa cerca de 32% das mortes em todo o mundo. São conhecidos diversos fatores de risco modificáveis para o surgimento de DCVs, contudo é notório que o aumento da pressão arterial representa o fator de risco com maior evidência de causa e maior prevalência de exposição. A prevalência de adulto hipertensos chega a valores de aproximadamente 1,3 bilhão, onde cerca de 46% desses indivíduos não sabem de sua condição médica (WHO, 2021).

A hipertensão, na grande maioria dos casos, surge como consequência de diversos fatores de risco combinados, sendo alguns deles modificáveis (GUARNER-LANS et al., 2020). Dentre esses, merece destaque a alimentação não-saudável, sedentarismo, consumo de etanol, tabagismo, e obesidade. Por outro lado, também existem fatores de risco não-modificáveis como fatores genéticos (histórico familiar), idade, etnia, sexo e doenças coexistentes. A qualidade do desenvolvimento do feto no ambiente perinatal representa um importante identificador de risco de desenvolvimento de hipertensão na vida adulta, e, dessa forma, o desenvolvimento adverso perinatal poderia ser considerado um fator de risco não-modificável para a hipertensão (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019). A literatura apresenta uma relevante quantidade de dados epidemiológicos e experimentais que demonstram a existência dessa relação.

A pressão arterial é uma variável hemodinâmica relacionada com o controle do débito cardíaco, resistência das artérias sanguíneas e com o volume circulatório efetivo. A homeostase do coração, vasos e rins é fundamental para o controle adequado da pressão arterial e para a manutenção de vias regulatórias neuro-endócrinas (LEGGIO et al., 2017). Nesse contexto, o tecido adiposo é um mediador que tem despertado interesse na modulação fisiológicas da pressão arterial e nos mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento da hipertensão (SCHUTTEN et al., 2017). O tecido adiposo tem como função primária ser um órgão de reserva de energia e termogênico, produz e secreta diversos mediadores endócrinos e parácrinos capazes de modular a pressão arterial (CYPESS; KAHN, 2010).

A literatura demonstra claramente que o desenvolvimento perinatal adverso está correlacionado com o surgimento de alterações estruturais e funcionais de órgãos como coração, vasos e rins. Contudo, ainda é pouco conhecido se o tecido adiposo é sensível a

alterações induzidas no desenvolvimento perinatal que possam contribuir para aumento do risco de hipertensão na vida adulta. O objetivo dessa revisão é analisar a literatura para demonstrar a importância do tecido adiposo e eventos adversos intrauterinos no controle da pressão arterial. Dessa forma, será possível fortalecer a hipótese de que eventos adversos intrauterinos programam hipertensão de forma parcialmente dependente de alterações do tecido adiposo.

PROGRAMAÇÃO INTRAUTERINA DE HIPERTENSÃO

O crescimento fetal sofre influência direta ou indireta da susceptibilidade genética, da função placentária e da saúde materna (CHATMETHAKUL; ROGHAI, 2019). Distúrbios que afetam a unidade feto-placenta-mãe impactam diretamente no desenvolvimento do feto, podem ter origem em qualquer um desses três elos (CHEW, LI CHE; VERMA, 2020), e promovem alterações e/ou adaptações fisiológicas no feto que aumentam o risco de surgimento de doenças tardiamente (LANGLEY-EVANS, 2014). Essas alterações resultam da interação complexa e desafiadora entre o ambiente perinatal e o componente genético que obriga o feto a se adaptar aos insultos intrauterinos para garantir a sobrevivência. O principal sinal dessa adaptação é o baixo peso ao nascer (BPN) (BELKACEMI et al., 2010; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

A hipótese do fenótipo econômico justifica a suscetibilidade a doenças crônicas por meio da adaptação metabólica e hormonal que o feto sofre após ser submetido a um insulto intrauterino (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). Os meios hormonal e nutricional afetam a estrutura dos órgãos e a expressão gênica e se tornam determinantes na programação fetal (CHATMETHAKUL; ROGHAI, 2019). Este processo tem sido abordado pelo termo conhecido como Origens de Desenvolvimento de Saúde e Doenças (DOHaD). O conceito DOHaD explica que condições adversas perinatais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças na vida adulta (BERENDS et al., 2013; KANDA et al., 2020).

A literatura já demonstrou que o retardo do crescimento intrauterino pode ser induzido por diversos fatores como desnutrição materna, diabetes gestacional, fármacos, inflamação, alterações na microbiota (GUARNER-LANS et al., 2020). O feto se torna susceptível a doenças como obesidade, diabetes, disfunção comportamental e reprodutiva, doença hepática, pulmonar, renal, síndrome metabólica e problemas cardiovasculares como a hipertensão (ARMENGAUD et al., 2020; CASTRO-RODRÍGUEZ et al., 2020; GYÖRGY, 2020).

Nas células as condições adversas intrauterinas podem induzir alterações na função, número e tamanho, alterando a proliferação, a seleção clonal e a remodelação apoptótica das populações celulares que, por sua vez, podem alterar a morfologia e fisiologia dos tecidos e órgãos como um todo (FOWDEN et al., 2006). Estudos em animais demonstram que o momento, a duração e a natureza exata do insulto durante a gravidez são determinantes importantes do padrão de crescimento intrauterino e dos resultados fisiológicos específicos (BERTRAM; HANSON, 2001). Como diferentes órgãos fetais crescem em taxas diferentes, o momento do insulto é importante para determinar a especificidade tecidual dos efeitos programados (FOWDEN et al., 1998; HARDING; JOHNSTON, 1995).

Eventos adversos que afetam o ambiente perinatal podem levar a alterações estruturais e funcionais em genes, células, tecidos e até órgãos inteiros (GLUCKMAN, 2004; MCMILLEN; ROBINSON, 2005). As adaptações na capacidade funcional programadas no útero podem, portanto, ser uma troca para manter o desenvolvimento de tecidos essenciais, como o cérebro e a placenta, e/ou um mecanismo para definir um fenótipo adequado para as condições ambientais oriundas do útero (BATESON, 2004; MCMILLEN; ROBINSON, 2005).

A hipertensão na vida adulta tem sido explicada por vários mecanismos ocorridos ainda durante a gestação do feto. A causa da hipertensão, porém, é multifatorial e sofre influência de insultos pré e pós-natais pois os gatilhos patológicos afetam o desenvolvimento e crescimentos dos sistemas orgânicos e a homeostasia corporal (CHATMETHAKUL; ROGHAIR, 2019).

Eventos adversos intrauterinos associados à hipertensão

Durante a gestação a mãe pode sofrer eventos e desenvolver um ambiente intrauterino adverso que resulta em restrição do crescimento fetal. Esse, por sua vez, pode determinar a programação da hipertensão na vida adulta através de vários mecanismos (BHUNU et al., 2021). A teoria de Barker descreve o baixo peso como um forte preditor de risco de doença cardiovascular, pois a nutrição adequada influencia na programação do desenvolvimento das pessoas desde o período periconcepcional (BARKER et al., 1989). A desnutrição materna é a causa mais prevalente de desnutrição intrauterina que reflete em um ambiente deletério para o feto. Ela representa a causa não-genética ou placentária mais prevalente do desenvolvimento de doenças ao longo da vida (ARMENGAUD et al., 2020). Adicionalmente, condições precárias de oxigenação, alterações hormonais, tabagismo, exposição ao etanol, exposição a

fármacos e enfermidades maternas são outros insultos que prejudicam o desenvolvimento fetal (FOWDEN et al., 2006).

Um importante estudo demonstrou o impacto da desnutrição durante o desenvolvimento na indução tardia de doenças estabeleceu uma relação entre a Fome Holandesa (1944/1945) e o risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão e doença renal em adultos que nasceram naquela época (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006). A coorte de Lwiro mostrou que adultos com média idade que na primeira infância foram tratados para desnutrição grave, apresentam maior prevalência e um risco elevado para desenvolver a pressão arterial elevada (BATU et al., 2021). Outra coorte francesa que acompanhou mulheres que sobreviveram à privação alimentar relacionada com a Segunda Guerra Mundial durante a infância ou adolescência tiveram um risco 0,7% maior de sofrer de diabetes tipo 2 e um risco 2,6% maior de sofrer de hipertensão na idade adulta (MINK et al., 2020).

Há diversos modelos experimentais animais que demonstra que o consumo excessivo ou insuficiente de um nutriente específico pode induzir a hipertensão. Por exemplo, a restrição calórica materna a partir de 30% já é suficiente para aumentar de forma significativa o risco de elevação da pressão arterial em ratos e em ovelhas (HSU, TAIN, 2021). Modelos animais de ratas alimentadas com uma dieta com alto teor de gordura e açúcar, tipicamente ocidental, também já foram relacionados a hipertensão na vida adulta. Além disso, dietas maternas com deficiências em micronutrientes, incluindo ferro, zinco, vitamina D, sódio e cálcio, assim como dietas ricas em sal, podem por mecanismos específicos levar a hipertensão na vida adulta (HSU, TAIN, 2021).

A manipulação direta de determinados hormônios, como o glicocorticóide e hormônios da tireóide, alteram o desenvolvimento fetal e também tem consequências na vida adulta (FOWDEN et al., 1998; RHIND et al., 2001). A prole de mães tratadas com glicocorticóides durante a gestação apresenta retardo do crescimento intrauterino e doenças cardiovasculares, renais e metabólicas (BENEDIKTSOON et al., 1993; DODIC et al., 1998; SECKL, 2001; VOGT, SCHMID-SCHONBEIN, 2001; BERTRAM, HANSON, 2002).

A elevação dos níveis de glicocorticóides faz parte do mecanismo de retardo do crescimento intrauterino induzido pela desnutrição materna. A desnutrição eleva a concentração de glicocorticóides maternos e fetais (BERTRAM et al., 2001), por outro lado, a programação induzida pela desnutrição pode ser abolida através do bloqueio da produção de glicocorticóides maternos (LANGLEY-EVANS et al., 1996).

A sobrecarga de sódio durante a vida fetal pode também programar alterações cardiovasculares e renais na vida adulta. Filhos de mãe que ingeriram solução salina durante a gestação apresentaram aumento da pressão arterial média e da frequência cardíaca. Houve também alteração da massa renal, sendo um indicativo de comprometimento e lesão renal (CABRAL et al., 2019). A exposição perinatal à uma dieta rica em sal programa a disfunção endotelial na prole adulta. Isso pode ocorrer pois a ingestão de NaCl pode levar à ativação da angiotensina II vascular ou promover expressão da COX2 e do estresse oxidativo (ROCHA et al., 2019).

A administração de lipopolissacarídeo (LPS) materno durante a gestação está ligada à regulação hemodinâmica vascular e renal periférica. A prole de mães submetidas ao LPS durante a gestação, ao redor das 16 semanas, apresentou hipertensão que foi comprovadamente relacionada ao estresse oxidativo ocasionado pelo LPS (VIEIRA-FILHO et al., 2018). A hipertensão também é verificada na prole adulta de ratas que tiveram diabetes gestacional induzida por estreptozotocina. A pressão arterial elevada na vida adulta da prole masculina de mães diabéticas foi associada com o aumento no nível de dimetilarginina assimétrica (ADMA), um inibidor endógeno da NO sintase (NOS) e, por conseguinte, diminuição da produção de óxido nítrico e inibição da vasodilatação. Ademais, a diabetes gestacional também promove uma redução no número de néfrons (TAIN et al., 2013), o que pode levar à hipertrofia e hiperfiltração dos néfrons glomerulares e consequente diminuição da função renal e hipertensão (BHUNU et al., 2021).

Importância das alterações renais para a programação da hipertensão

Vários estudos já mostraram a relação consistente entre desnutrição intrauterina, peso ao nascer e hipertensão (JÄRVELIN et al., 2004; CHEN et al., 2012; TIKANMÄKI et al., 2017; ARIMA; FUKUOKA, 2020). Dentre os mecanismos comuns subjacentes à programação de hipertensão na vida adulta, os impactos na nefrogênese se destacam, principalmente porque resultam em redução do número de néfrons (HSU, TAIN, 2018; LEE et al., 2018). Brenner e Chertow (1994) estiveram entre os primeiros a explicar a associação do baixo peso ao nascimento, número reduzido de néfrons e hipertensão sistêmica e glomerular na vida adulta. A hipótese deles mostrou que alterações no desenvolvimento renal podem impactar na hipertensão e doenças cardiovasculares (BRENNER; CHERTOW, 1994). Essa alteração no número de néfrons é um elo importante com doenças na vida adulta e fatores de estresse no período embrionário (LUYCKX; BRENNER, 2015).

Recentemente a hipótese de Brenner e Chertow também foi verificada em um modelo murino (DIDION, 2017). O mecanismo que sustenta essa hipótese se baseia no fato que o número reduzido de néfrons promove uma hiperfiltração glomerular (HABIB; ZHANG; BAUM, 2011; FRANCO et al., 2012). Além disso, a excreção prejudicada de sódio, aumento da apoptose (FRANCO et al., 2012) e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podem explicar a programação intrauterina da hipertensão (HABIB; ZHANG; BAUM, 2011; PAIXÃO; ALEXANDER, 2013; FRANCO et al., 2012; LUMBERS et al., 2020). Além da já citada hipertensão, os indivíduos expostos à Fome Holandesa tiveram um risco elevado de sofrer de microalbuminúria durante a quinta e sexta décadas de vida (ROSEBOOM; DE ROOIJ; PAINTER, 2006). Outra coorte de exposição à Fome Chinesa (1959-1961) mostrou que as mulheres adultas submetidas a esse insulto no período fetal apresentaram um risco aumentado de proteinúria três décadas depois (HUANG et al., 2014).

Já foi demonstrado também que a alteração na morfologia dos néfrons, assim como redução no número néfrons (COSTA-SILVA et al., 2016; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018; AWAZU et al., 2019) afetam a densidade capilar e a resposta ao estresse oxidativo (AWAZU et al., 2019). As alterações na barreira placentária levam ao estresse oxidativo por meio do desequilíbrio redox e isso impacta no BPN e DCV no adulto (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018). A hiperatividade simpática, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a expressão de gênica também são mecanismos que se alteram pela desnutrição materna e estão envolvidos na programação fetal da hipertensão (COSTA-SILVA et al., 2016; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

Importância das alterações cardiovasculares para a programação da hipertensão

A remodelação cardíaca que ocorre secundariamente no período intrauterino progride ao longo da vida e provoca hipertensão, além de doença cardíaca isquêmica e redução do débito cardíaco (DEMICHEVA; CRISPI, 2014; AKAZAWA et al., 2016). Há também genes-chaves envolvidos no controle cardiometabólico que através da modulação epigenética podem impactar na programação da hipertensão na vida adulta (RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ et al., 2018).

Nos indivíduos sujeitos à retardo do crescimento fetal, a hipertensão surge como consequência da falha hemodinâmica e remodelação cardíaca que ocorrem na vida fetal (DEMICHEVA; CRISPI, 2014). A restrição do crescimento fetal promove uma remodelação vascular durante o período gestacional que impacta em redução na elasticidade arterial e no

volume das células endoteliais. Isso promove um aumento das células musculares lisas, acompanhado com o aumento da espessura da íntima média, resultando em hipertensão (YZYDORCZYK et al., 2017). Além disso, a restrição do crescimento fetal pode levar também a hiperativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal na mãe e promover uma desregulação do sistema de estresse, impactando na homeostase da pressão arterial da prole (ANWAR et al., 2016).

Ademais, os indivíduos que sofreram restrição do crescimento fetal, acabam por desenvolver um fenômeno de compensação denominado “catch up growth”. Durante a infância ocorre a expressão de vias orexígenas e caracterização de um fenótipo hiperfágico. Isso se torna determinante para o desenvolvimento da síndrome metabólica na vida adulta, que incluem, mas não se limita ao surgimento de resistência à insulina, hipertensão, obesidade central, hiperglicemia e dislipidemia (BARKER et al., 1993; BHUNU et al., 2021).

TECIDO ADIPOSEO E CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Disfunções do tecido adiposo também têm sido apontadas como relevantes para o desenvolvimento da hipertensão arterial (SCHÜTTEN et al., 2017). O tecido adiposo branco está envolvido primariamente no metabolismo energético, contudo ele também apresenta ações regulatórias através da secreção de mediadores com ação endócrina e parácrina (BROWN et al., 2014; DAS et al., 2018). A composição do tecido adiposo é variada, formada por diversos tipos celulares: adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, macrófagos, monócitos (FRIGOLET, GUTIÉRREZ-AGUILAR, 2020). Ele está distribuído sob a pele e também envolve órgãos como o intestino, rim, coração e a vasculatura. Sua localização está relacionada com sua função, dentre tantas estão suporte a estruturas de órgãos e participação no metabolismo (FRIGOLET, GUTIÉRREZ-AGUILAR, 2020). Através de alterações no padrão de secreção de mediadores endócrinos e parácrinos, o tecido adiposo é capaz de influenciar a regulação da pressão arterial, incluindo modulação da reatividade vascular, função cardíaca e função renal. (DAS, et al., 2018).

O tecido adiposo existe em dois tipos principais: tecido adiposo branco (TAB), encontrado subcutaneamente e ao redor de órgãos internos, e o tecido adiposo marrom (TAM), observado na região interescapular. O TAB é um tecido que armazena energia e funciona como órgão endócrino pois libera moléculas como ácidos graxos, leptina, angiotensinogênio, citocinas inflamatórias, espécies reativas do oxigênio (EROs) e moléculas

vasoativas (BROWN et al., 2014; DAS et al., 2018). Essas moléculas atuam em diferentes estruturas e desencadeiam efeitos como vasoconstrição, retenção de fluidos e remodelação vascular que podem resultar em aumento da pressão arterial (JIANG et al., 2016; LEGGIO et al., 2017).

Ao contrário do TAB, o TAM funciona como órgão termogênico que queima energia e aumenta o gasto energético. Originalmente se acreditava que o TAM existia apenas em roedores e humanos recém-nascidos, mas foi verificado que em adultos é responsável pela produção de adipocinas (ou batocinas ou adipocitocinas) que mantêm a homeostase metabólica (CYPESS; KAHN, 2010). Hoje, se sabe ainda, que existe o tecido bege, parecido com o TAM, inclusive na atividade termogênica, porém localizado dentro do TAB. Esse tecido se tornou alvo para tratamento de doenças cardiometabólicas e obesidade (KAJIMURA et al., 2015).

O tecido adiposo está envolvido com as doenças no adulto por interferir no crescimento fetal e secretar as adipocitocinas que modulam o metabolismo e o crescimento fetal (BRIANA; MALAMITSI-PUCHNER, 2009). A disfunção do tecido adiposo pode promover retenção de sódio, excitação do sistema nervoso simpático e promover o enrijecimento arterial em consequência de níveis elevados de ANG II e aldosterona (SCHÜTTEN et al., 2017). Dessa forma, é provável que o tecido adiposo esteja envolvido na regulação da pressão arterial através do SRAA (PAHLAVANI et al., 2017; SCHÜTTEN et al., 2017).

O tecido adiposo como órgão endócrino

Sabemos que o tecido adiposo apresenta uma importante função fisiológica na homeostase dos ácidos graxos por todo organismo, tanto como no seu armazenamento na forma de triglicerídeos, bem como na sua função energética através do glicerol. No entanto, a descoberta do tecido adiposo como um órgão endócrino é uma descoberta relativamente nova, G.C.Kennedy (1953) levantou essa hipótese sobre a presença de feedback negativo agindo na alteração do gasto energético e da dieta.

Adipocinas

Dentre as substâncias produzidas pelo tecido adiposo, pode-se destacar as adipocinas, peptídeos ativos que atuam exercendo efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. A leptina

foi a primeira adipocina descoberta, mas o adipócito sintetiza inúmeras outras moléculas que compreendem: angiotensinogênio, interleucina -6 (IL-6), fatores de crescimento transformador de crescimento (TGF- β), resistina, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (KERSHAW, FLIER, 2004) fator de crescimento do fibroblasto 21 (FGF21), proteína de ligação do retinol 4 (RBP4) (FASSHAEUER, BLUHER, 2015). Algumas dessas moléculas têm efeitos inflamatórios, e uma disfunção no tecido adiposo promove um aumento na produção dessas citocinas (XIE, CHEN, 2019). Na obesidade, quando ocorre aumento do número e do volume celular, essas adipocinas funcionam facilitando as doenças metabólicas e cardiovasculares (NAKAMURA et al., 2014), além disto, promovem a remodelação tecidual adiposa, pois sinalizam a diferenciação dos adipócitos em adipócitos maduros (LONGO et al., 2020). Este aumento do peso corporal também leva a um desequilíbrio na produção de adipocinas, estando relacionado com elevado risco de desenvolver morbidades (FEIJÓO-BANDÍN, S et al, 2020).

Além do risco aumentado de DCV, o perfil pro-inflamatório de algumas adipocinas podem levar a doença renal crônica (DRC), a leptina produzida no TA disfuncional está envolvida neste processo (CZAJA-STOLC, 2022). Ela atua estimulando a proliferação das células mensangiais renais por aumentar a expressão do TGF- β 1, colágeno IV e fibronectina (ZHU, SCHERER, 2018) Nas células endoteliais, induz o estresse oxidativo e regula moléculas de adesão (POETSCH et al., 2020).

A leptina é responsável pelo aumento da pressão arterial associada à obesidade, esses efeitos na pressão arterial são mediados por circuitos neuronais localizados no hipotálamo dorsomedial, que ativa o sistema nervoso simpático (SIMONDS et al, 2014). O receptor de leptina (LepR) é expresso em várias regiões do sistema nervoso central, e sua ativação está implicada no aumento da atividade simpática renal. Camundongos que foram submetidos a infusões crônicas de leptina apresentaram aumento da atividade simpática renal, porém a exclusão do LepR no núcleo arqueado reduziu consideravelmente a atividade do sistema nervoso simpático renal (HARLAN et al., 2011). Um outro experimento demonstra que injeções agudas de leptina no núcleo do trato solitário (NTS) dobraram a atividade simpática renal e aumentaram significativamente a PA, isto sugere que os LepRs no cérebro tem impacto no SNA (MARK et al., 2009).

Outro estudo confirma que existe um importante elo entre leptina e aumento da atividade adrenérgica e hipertensão, onde foi demonstrado que camundongos que superexpressam leptina apresentam pressão arterial mais elevadas. Por outro lado,

camundongos obesos deficientes em leptina não apresentam elevação dos níveis pressóricos, que são inclusive menores do que ratos controle magro (CARLYLE et al., 2002). Estudos in vitro revelam que a leptina agindo no tecido vascular modula o controle da PA ao estimular a produção de endotelina e TNF- β , que têm potentes ações vasoconstritoras e tem efeito aterogênico, aumentando de metaloproteinases de matriz (LU et al., 2020).

Adiponectina

Adiponectina é um hormônio protéico secretado pelo tecido adiposo, miócitos esqueléticos e cardíacos e células endoteliais, sua concentração plasmática em indivíduos obesos está reduzida, especialmente aqueles com excesso de gordura visceral (ARITA et al., 1999; YAMAUCHI et al., 2002; ACHARI, JAIN, 2017). Ela tem sua ação ao se ligar nos seus receptores AdipoR1 e AdipoR2, promovendo uma série de eventos de transdução de sinal, como a fosforilação do AMPK e do g38 MAPK (ver o que é) e aumento da atividade do PPAR α (FANG, JUDD, 2018).

A maior parte dos efeitos da adiponectina se dá pela ativação do AMPK, que é uma enzima que responde a diminuição do estado de energia celular ativando as vias que geram energia como exemplo a oxidação de gordura e inibindo vias que consomem energia. Ela também promove a oxidação de ácidos graxos através do aumento da expressão e atividade do PPAR α (YAMAUCHI et al., 2003).

AdipoR1 é encontrado abundante no músculo esquelético e a AdipoR2 é predominantemente expressa no fígado, eles são receptores transmembranares e possuem uma ligação a uma proteína localizada no citosol, a APPL1, que media positivamente a sinalização de adiponectina em mamíferos. Dentre suas funções, o APPL1 atua na de via de sinalização com adiponectina e insulina, e interage diretamente com substratos dos receptores de insulina (ACHARI, JAIN, 2017).

A adiponectina participa de diversas funções, dentre elas está a regulação do metabolismo de carboidratos, da homeostase vascular, atuando em diversas vias de sinalização em células endoteliais e modulando respostas inflamatórias no espaço subendotelial (ADAMCZAK et al., 2003), ela tem um papel protetor no endotélio dos vasos sanguíneos, pois participa da síntese de NO, aumentando a atividade da eNOS através da AMPK. Estudo em humanos demonstra a relação da hipoadiponectina e hipertensão (ADAMCZAK et al., 2003)

Além de sua ação no endotélio vascular e liberação de NO, a adiponectina pode impactar na PA através de mecanismos centrais. Foram injetados adiponectina em cérebros de camundongos nocaute para adiponectina e foi percebido uma redução da atividade do sistema nervoso simpático e da PA (KIM et al., 2013). A adiponectina também possui efeito antiaterogênico, através da inibição da via de sinalização ERK ela promove a redução da proliferação e migração celular das células musculares lisas, também inibe o NF- κ B repercutindo na redução do TNF- α , da adesão de monócitos e da expressão de moléculas de adesão de células vasculares, dessa forma desacelerando a progressão da aterosclerose (ROJAS et al., 2014).

SRAA

O tecido adiposo possui toda maquinaria necessária para produzir os peptídeos ativos do SRAA (SCHÜTTEN et al., 2017). No TAB de roedores, porém, a renina é observada em níveis reduzidos, mas expressa em níveis semelhantes a outros componentes no tecido adiposo humano.

O SRAA local do tecido adiposo regula a adipogênese de múltiplas maneiras, de acordo com o receptor ativado: a angiotensina II se ligando ao AT2R ativa a lipogênese, enquanto que se ligada ao AT1R inativa essa via. Além disso, o SRA local pode controlar liberação de hormônios, como a insulina, responsável pela diferenciação adipogênica no corpo humano (TYURIN-KUZMIN et al., 2020). Assim, em curto prazo, ANG II pode se ligar ao AT1R e aumentar captação de glicose por meio da insulina (JUAN et al., 2005).

Outra ação do SRA no tecido adiposo tem relação com a diferenciação de novos adipócitos. A ativação do receptor AT1 inibe a adipogênese, enquanto que a ligação angiotensina II – AT2R ou receptor Mas promove ou inibe a diferenciação dos adipócitos. O AT1R pode ser encontrado em grande quantidade no TAB, enquanto que o AT2 é verificado em adipócitos maduros (BORGHI et al., 2020; TYURIN-KUZMIN et al., 2020).

O TAB é a segunda fonte de angiotensinogênio mais abundante do corpo, ficando atrás apenas da produção do fígado. A conversão de angiotensinogênio por meio da ECA aumenta os níveis de angiotensina II e também de aldosterona (SCHÜTTEN et al., 2017). A superexpressão de angiotensinogênio em camundongos promove aumento da pressão arterial e da adiposidade caracterizada por inflamação, hipertrofia de adipócitos e resistência à insulina (PAHLAVANI et al., 2017). Há também a produção de Ang (1-7) que induz a

expressão de genes termogênicos no TAB e aumenta a respiração mitocondrial em adipócitos (VARGAS-CASTILLO et al., 2020).

ROS

As ROS também estão entre as moléculas bioativas secretadas pelo tecido adiposo, e são particularmente controladas pela angiotensina II via AT1R. Normalmente, as EROs estão envolvidas na sinalização homeostática e são mensageiros secundários em várias vias importantes de sinalização intracelular (ZHU, SCHERER, 2018), contudo o desbalanço na sua produção ou na defesa antioxidante ocasiona o estresse oxidativo, que é um potencial mecanismo fisiopatológico subjacente a hipertensão, doenças cardiovasculares e renais (CZAJA-STOLC et al., 2022; HARLAN et al., 2015; MARK et al., 2016)

Evidências crescentes sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel como o fator crítico que liga a obesidade a essas complicações (39, 40). Vários sistemas enzimáticos foram identificados que podem gerar ROS em adipócitos. No tecido adiposo, as ROS podem ser produzidas pela NADPH oxidase (Nox), XO e pelo sistema de fosforilação oxidativa mitocondrial.

Na obesidade, a produção de ROS por esses sistemas pode estar superativada, e ainda podem ser provenientes de outras vias, a auto-oxidação de gliceraldeído, ativação de proteína quinase C e vias de poliol e hexosamina. A obesidade está correlacionada com o aumento da atividade da NADPH oxidase no TAB, simultânea à diminuição da expressão de mRNA e as atividades de enzimas antioxidantes como SOD, catalase (CAT) e GPx, que potencializam o estresse oxidativo. Além disso, o acúmulo de gordura excessiva no TAB promove um aumento no próprio tecido (FURUKAWA et al., 2018). Outros fatores que também contribuem para o estresse oxidativo na obesidade incluem hiperleptinemia e a baixa defesa antioxidante,

Impacto do tecido adiposo na função renal e cardiovascular

Na obesidade o tecido adiposo pode atingir sua capacidade máxima de armazenamento de nutrientes, quando isso ocorre os ácidos graxos livres irão inundar o fígado, causando a esteatose hepática. À medida que a obesidade progride a lipotoxicidade se expande além do fígado, atingindo todos os tecidos, de modo que a incidência de doenças renais e doenças

vasculares são mais susceptíveis no contexto da obesidade em virtude do estresse celular (O'ROURKE, 2018).

A relação entre o tecido adiposo/obesidade e o declínio da função renal é persistente mesmo sem os possíveis mediadores dos efeitos cardiovasculares e metabólicos da obesidade, como a hipertensão e a diabetes, isso sugere que a obesidade pode afetar os rins de maneira direta sem a relação dos mecanismos mencionados. O mecanismo pelo qual o tecido adiposo pode influenciar os rins diretamente pode está ligado ao seu efeito endócrino, isto é, pela adiposidade através da produção de adiponectina, leptina e resistina, todos esses hormônios terão ação no desenvolvimento da inflamação, estresse oxidativo, ativação do SRAA (KOVESDY, et al, 2017).

A adiponectina é secretada principalmente pelos adipócitos e apresenta ação anti-inflamatória e sensibilizadora de insulina (ZHA et al., 2017). Estudos com ratos obesos tratados com agonistas do receptor de adiponectina mostraram efeitos renoprotetores ao atenuar a inflamação renal induzida por obesidade, além de melhorar a hipertrofia glomerular, o acúmulo de fibronectina e a redução de podócitos (LINDFORS et al., 2021).

A adiponectina é normalmente encontrada em níveis mais baixos nos distúrbios metabólicos, mas curiosamente seus níveis são encontrados aumentados em pacientes com doença renal crônica, isso sugere que a adiponectina não tem apenas relação com o aumento da massa gorda, mas também são afetados diretamente pela disfunção renal (ZHU, SCHERER, 2018). Adicionalmente, a adiponectina em níveis elevados está associada a melhora da albuminúria, hipertrofia glomerular e redução da resposta inflamatória renal. Em parte, esses efeitos estão associados, a melhora da disfunção endotelial e na redução do estresse oxidativo (ZHA et al., 2017). Estudo com camundongos fêmeas obesas grávidas mostraram que a normalização dos níveis de adiponectina também tem relação com a proteção do tecido cardíaco ao prevenir disfunções cardiovasculares na prole adulta, através da prevenção da dilatação ventricular, normalização da sinalização Akt-mTOR e redução da espessura da parede ventricular (VAUGHAN et al., 2019).

No contexto de obesidade, é possível observar a hiperleptinemia que está relacionada com uma resistência à leptina (LIM et al., 2015). Estudos com ratos neonatal demonstraram que a hiperleptinemia tem relação com os parâmetros cardíacos nos ratos adultos, é possível observar aumento na pressão arterial sistólica e na frequência cardíaca (TREVENZOLI et al., 2007). Em um modelo animal de hiperleptinemia, é possível observar hiperatividade do SRAA, conjuntamente com redução da taxa de filtração glomerular, dano tubulointersticial

(OOSTERHUIS et al., 2017), maior atividade da Na⁺,K⁺-ATPase e consequentemente a hipertensão (JAMROZ-WIŚNIEWSKA et al., 2008).

O sistema renina-angiotensina renal (SRA) pode ser ativada pelo tecido adiposo no contexto da obesidade, um estudo em uma prole servida com dieta rica em gordura demonstrou alterações precoces nos componentes do SRA no tecido adiposo com aumento da adiposidade e da pressão arterial (GUBERMAN et al., 2013). Ratos com maior atividade do SRAA são acometidos normalmente por albuminúria, espessamento da arteríola aferente, fibrose intersticial renal, hiperfiltração glomerular e dano renal (XU et al., 2021).

PROGRAMAÇÃO DE ALTERAÇÕES DO TECIDO ADIPOSEO POR EVENTOS INTRAUTERINOS

Em se tratando de restrição alimentar no período concepcional, o tecido adiposo se desenvolve de forma anormal (DESAI; ROSS, 2011) em paralelo com a deficiência na transferência mãe-feto de nutrientes como glicose, aminoácidos e minerais (CHEW; VERMA, 2020). Em consequência dessa desregulação do tecido adiposo, pode ocorrer redução da sensibilidade à insulina, inflamação, hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, aumento do risco de síndrome metabólica e DCV (CHOUCHANI; KAJIMURA, 2019).

A dieta hipoprotéica promove alterações no tecido adiposo perirrenal e subcutâneo em ovelhas, sendo os machos mais suscetíveis do que as fêmeas (AHMAD et al., 2020). Camundongos submetidos a desnutrição alimentar apresentaram redução do peso corporal e tecido adiposo, evidenciados pela redução na área de adipócitos. Além disso, a restrição alimentar de 20% e 40% induz redução da expressão de IL-6, TNF- α e de componentes do SRA, como AGT, receptor AT1 e ECA, melhorando o perfil inflamatório e metabólico. A desnutrição severa (60%), ao contrário, aumenta a expressão de AGT e ECA e ativa fatores inflamatórios (PINHEIRO et al., 2017).

A adipogênese ocorre ainda durante a fase uterina e se estende até a fase pós-natal e pode, em alguns indivíduos, ocorrer até mesmo na idade adulta. Requer ativação de fatores de transcrição no pré-adipócito e pode passar por processos de hiperplasia (proliferação de adipócitos) e hipertrofia (acúmulo excessivo de triglicerídeos nos adipócitos) durante o crescimento (DESAI; ROSS, 2011). Eventos adversos intrauterinos podem alterar o desenvolvimento do tecido adiposo e levar a uma série de consequências na vida adulta. Um modelo de obesidade materna induzida por deficiência do receptor de leptina em

camundongos fêmeas observou que a prole, desde os primeiros dias de vida até a vida adulta, apresentou adipogênese acelerada, maior hipertrofia de adipócitos e hiperlipidemia (MIKOLAJCZAK et al., 2021). Outro estudo dividiu camundongos fêmeas C57BL/6J em grupo controle e grupo que recebeu dieta hiperlipídica (60% de gordura) antes e durante a gestação. Neste último grupo foi observado no final da gestação maior quantidade de triglicerídeos em relação ao controle, assim como foi verificado maior expressão de marcadores relacionados ao tecido adiposo branco. Em contrapartida, o tecido adiposo marrom foi reduzido e isso pode ser explicado pela regulação negativa da miogênese, pois as células desse tecido adiposo são derivados de precursores miogênicos (WANG et al. 2019). Zhang et al. (2021) encontraram maiores níveis de metilação de genes (*Acaa2*, *Acs11* e *Cox7a1*) envolvidos na termogênese e oxidação de ácidos graxos em tecido adiposo marrom na prole de mães submetidas a dieta rica em gordura. Quando observamos o efeito do consumo materno de bebidas ricas em adoçantes não nutritivos, foi observado aumento da adiposidade e resistência a insulina na prole de 12 semanas de camundongos C57bl6j. Além disso, foi observado em adipócitos cultivados, como também da prole de camundongos, aumento do acúmulo de lipídios e expressão de genes de diferenciação de adipócitos (*C/EBP- α* , *FABP4* e *FASN*). (AZAD et al. 2016).

Além da dieta hipercalórica, sabe-se que a desnutrição no período gestacional também é capaz de alterar o tecido adiposo da prole. Ovelhas submetidas à dieta hipocalórica apresentaram maior deposição de gordura na região pélvica e maior deposição de tecido adiposo renal quando comparadas a prole controle (FORD et al 2007). Em ratos, a desnutrição gestacional na idade adulta promove aumento da adiposidade e da resistência à insulina. Houve também disfunção mitocondrial que afetou inicialmente a função hepática pós-natal, e, posteriormente, por meio das alterações metabólicas resultantes em outros órgãos, levou a um fenótipo semelhante ao da síndrome metabólica (MORRIS et al. 2009).

Além da desnutrição gestacional, níveis hormonais inadequados, sensibilidade tecidual modificada (especialmente ao sistema glicocorticóides) e mecanismos epigenéticos também são fatores-chave para a programação do tecido adiposo durante o período perinatal. Esses insultos intrauterinos podem levar a prole a desenvolver resistência à leptina, inflamação de baixo grau, atividade simpática modificada com redução da inervação noradrenérgica e termogênese. Essas modificações reprogramam o metabolismo do tecido adiposo, alterando a distribuição e composição da gordura e aumentando a adipogênese, predispondo a prole ao acúmulo de gordura. (LUKASZEWSKI et al 2013).

Como reflexo de eventos adversos intrauterinos, é possível observar também alterações em enzimas essenciais que favorecem a lipogênese. Em um modelo de restrição calórica gestacional, foi observado na prole que a expressão do gene hepático da acetil-coenzima A carboxilase e da ácido graxo sintase foi aumentada em duas vezes quando comparado ao controle. Isso influencia na expressão gênica de enzimas lipogênicas no fígado da prole que pode predispor a adipogênese (MALONEY et al 2013).

Embora a restrição calórica materna seja um fator importante na programação do tecido adiposo da prole, a deficiência de vitamina D também é capaz de causar essas alterações. Em um estudo realizado por Wen et al. (2018) foi observado que a deficiência de vitamina D durante o período gestacional causou aumento do peso da prole das ratas desde as 10 semanas de idade. Às 14 semanas foi verificado hiperglicemia, maior adiposidade e maiores níveis de lipídios no sangue. Nesse estudo, os autores concluíram que a maior proliferação e diferenciação de pré-adipócitos estão relacionadas a alterações de metilação de genes. Ainda nessa perspectiva, outro estudo verificou que a deficiência materna de vitamina D impactam o peso corporal e no gasto energético da prole (SEIPELT et al. 2020).

Além do baixo aporte nutricional e deficiência de vitaminas para o feto, outro insulto que pode levar à alterações no tecido adiposo da prole é a insuficiência uteroplacentária. Esta é definida como um comprometimento da perfusão placentária que leva a prejuízos para o feto (WARDINGER et al. 2021). A insuficiência uteroplacentária pode induzir a prole a ter maiores níveis de TNF- α circulante e no tecido adiposo (RIDDLE et al. 2014), além de promover aumento da adiposidade e dos níveis de corticosterona em torno de 10 vezes (ZINKHAN et al. 2018).

Joss-Moore et al. (2010) observou o aumento da quantidade de tecido adiposo visceral em ratos jovens, em conjunto com um aumento do RNAm e proteína do PPAR γ 2. Essas alterações no tecido adiposo podem se relacionar com as alterações genéticas encontradas na prole de ratas que passaram por restrição intrauterina, onde foi observado alterações de genes do tecido adiposo branco relacionados com anormalidades metabólicas e expansão de gordura visceral. Os genes Ccl21, Npr3, Serpina3n, Pnpla3, Slc2a4 e Serpina12 foram regulados positivamente nesta prole (LIZARRAGA-MOLLINEDO et al. 2022).

Outras causas do baixo peso ao nascer, além da insuficiência uteroplacentária, são a hipertensão arterial sistêmica e a inflamação materna, quando presentes durante a gestação, podem alterar a programação do tecido adiposo da prole. Em um modelo de hipertensão materna induzida por bloqueio de óxido nítrico, foi observado na prole redução do depósito de

tecido adiposo marrom e aumento da expressão do RNAm UCP-1 neste tecido. A UCP1 é uma proteína associada à termogênese, regulação do gasto energético e proteção contra o estresse oxidativo. Possivelmente, o aumento do seu RNAm foi devido a um mecanismo compensatório (BUTRUILLE et al. 2013).

Quando observamos a inflamação materna induzida por LPS em camundongos C57BL/6J, é possível verificar que a prole masculina de meia-idade apresentou obesidade com aumento do percentual de gordura, diminuição do gasto energético e metabolismo lipídico anormal (NI et al. 2022). A exposição materna a anti-inflamatórios esteroides também altera o tecido adiposo da prole (CHEN et al. 2020). A administração de dexametasona sintética em camundongos fêmeas durante o período gestacional induz na prole hiperglicemia, resistência à insulina e maior adiposidade, e também aumenta a sensibilidade ao frio após a exposição ao frio, o que indica menor densidade de tecido adiposo marrom (CHEN et al 2020).

CONCLUSÃO

Dessa forma, podemos concluir que o tecido adiposo é sensível a eventos adversos intrauterinos, e suas alterações funcionais devem ser consideradas no estudo e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em indivíduos com histórico de retardo do crescimento intrauterino.

REFERÊNCIAS

- ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 6, p. 1321, 2017.
- AHMAD, S. et al. Depot and sex-specific implications for adipose tissue expandability and functional traits in adulthood of late prenatal and early postnatal malnutrition in a precocial sheep model. **Physiological Reports**, v. 8, n. 19, p. 1–18, 2020.
- AKAZAWA, Y. et al. Cardiovascular remodeling and dysfunction across a range of growth restriction severity in small for gestational age infants - Implications for fetal programming. **Circulation Journal**, v. 80, n. 10, p. 2212–2220, 2016.
- ANWAR, M. A. et al. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. **Vascul Pharmacol**, v. 82, p. 41-50, 2016.
- ARIMA, Y.; FUKUOKA, H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. **Journal of Cardiology**, v. 76, n. 1, p. 14–17, 2020.
- Arita, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.
- ARMENGAUD, J. B. et al. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. **Reproductive Toxicology**, n. October, 2020.
- AWAZU, M. et al. Maternal undernutrition aggravates renal tubular necrosis and

interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction in male rat offspring. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, p. 1–15, 2019.

AZAD, M. B. et al. Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study Investigators. Association Between Artificially Sweetened Beverage Consumption During Pregnancy and Infant Body Mass Index. **JAMA Pediatr**, v. 170, n. 7, p. 662-70, 2016.

BARKER, D. J. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, n. 1, p. 62-7, 1993.

BARKER, D. J. P. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **British Medical Journal**, v. 298, n. 6673, p. 564–567, 1989.

BATESON, P. O Papel Ativo do Comportamento na Evolução. **Biologia e Filosofia**, v. 19, p. 283-298, 2004.

BATU, M. P. et al. Association between severe acute malnutrition during childhood and blood pressure during adulthood in the eastern Democratic Republic of the Congo: the Lwiro cohort study. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 847, 2021.

BELKACEMI, L. et al. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. **Biology of Reproduction**, v. 83, n. 3, p. 325–331, 2010.

BERENDS, L. M. et al. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an insulin-resistant phenotype in adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 8, p. 1051–1057, 2013.

BERTRAM, C. E.; HANSON, M. A. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. **Reproduction**, v. 124, n. 4, p. 459-67, 2002.

BERTRAM, C. et al. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. **Endocrinology**, v. 147, n. 7, p. 2841-53, 2001.

BERTRAM, E. C.; HANSON, M. A. Animal models and programming of the metabolic syndrome. **British Medical Bulletin**, v. 60, p. 103-121, 2001

BHUNU, B. et al. Insights into the Mechanisms of Fetal Growth Restriction-Induced Programming of Hypertension. **Integr Blood Press Control**, v. 9, n. 14, p. 141-152, 2021.

BORGHI, F. et al. The influence of angiotensin II and RAAS blockers on lipolytic and glycolytic activity in isolated adipocytes from Wistar, Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 520, n. November 2020, p. 111086, 2020.

BRENNER, B. M.; CHERTOW, G. M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. **Am J Kidney Dis**, v. 23, n. 2, p. 171–5, 1994.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Intrauterine growth restriction and adult disease: The role of adipocytokines. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 3, p. 337–347, 2009.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Intrauterine growth restriction and adult disease: The role of adipocytokines. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 3, p. 337–347, 2009.

BROWN, N. K. et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 34, n. 8, p. 1621–1630, 2014.

BUTRUILLE L. et al. Maternal hypertension induced by NO blockade does not program adult metabolic diseases in growth-restricted rat fetuses. **Metabolism**, v. 62, n. 3, p. 442-5, 2013.

CABRAL, E. V. et al. Alpha-Tocopherol during lactation and after weaning alters the programming effect of prenatal high salt intake on cardiac and renal functions of adult male offspring. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 46, n. 12, p. 1151-1165, 2019.

CARLYLE, M. et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. **Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 496-501, 2002.

CASTRO-RODRÍGUEZ, D. C. et al. Maternal interventions to prevent adverse fetal programming outcomes due to maternal malnutrition: Evidence in animal models. **Placenta**, v. 102, n. February, p. 49–54, 2020.

CHATMETHAKUL, T.; ROGHAIR, R. D. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T21–T32, 2019.

CHEN Y. T. et al. Excessive Glucocorticoids During Pregnancy Impair Fetal Brown Fat Development and Predispose Offspring to Metabolic Dysfunctions. **Diabetes**, v. 69, n. 8, p.1662-1674, 2020.

CHEN, W. et al. Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from childhood to young adulthood. **American Journal of Epidemiology**, v. 176, n. SUPPL. 7, p. 99–105, 2012.

CHEW, L. C.; VERMA, R. **Fetal Growth Restriction**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>>. Acesso em 15 Agu. 2022.

CHOUGHANI, E.; KAJIMURA, S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. **Nat Metab**, v. 1, n. 2, p. 189–200, 2019.

COSTA-SILVA, J. H. et al. Developmental origins of cardiometabolic diseases: Role of the maternal diet. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. NOV, p. 1–8, 2016.

CYPESS, A. M.; KAHN, C. R. The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 22, n. 4, p. 478–484, 2010.

CZAJA-STOLC, S. et al., Inflammatory Profile of Adipokines in Obesity Contributes to Pathogenesis, Nutritional Disorders, and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v.14, p.1457, 2022.

DAS, E. et al. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 11, p. 17–19, 2018.

DEMICHEVA, E.; CRISPI, F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: Cardiovascular disorders. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 36, n. 2, p. 143–153, 2014.

DESAI, M.; ROSS, M. G. Fetal programming of adipose tissue: Effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 29, n. 3, p. 237–245, 2011.

DIDION, S. P. A novel genetic model to explore the Brenner hypothesis: Linking nephron endowment and number with hypertension. **Medical Hypotheses**, v. 106, p. 6–9, 2017.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. Wiley Online Library, v. 8, n. 3, 2018.

FASSHAUER, M.; BLUHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends Pharmacol Sci**, v.36, n. 7, p. 461-70, 2015.

FEIJÓO-BANDÍN, S et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 20, p. 7711, 2020.

FORD, S. P. et al. Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. **J Anim Sci**, v. 85, n. 5, p.1285-94, 2007.

FOWDEN, A. L. et al. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? **Proc Nutr Soc**, v. 57, n. 1, p. 113-22, 1998.

FOWDEN, A. L. et al. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. **Physiology (Bethesda)**, v. 21, p. 29–37, 2006.

FRANCO, M. C. P. et al. Influence of birth weight on the renal development and kidney

diseases in adulthood: Experimental and clinical evidence. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, 2012.

FRIGOLET, M. E.; GUTIÉRREZ-AGUILAR, R. The colors of adipose tissue. **Gac Med Mex**, v. 156, n. 2, p. 142-149, 2020.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. **Science**, v. 305, n. 5691, p. 1733-6, 2004.

GUARNER-LANS, V. et al. Early programming of adult systemic essential hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1–28, 2020.

GUBERMAN, C. et al. Maternal high-fat diet programs rat offspring hypertension and activates the adipose renin-angiotensin system. **Am J Obstet Gynecol**, v. 209, n. 3, p. 262.e1-8, 2013.

GYÖRGY, C. DOHaD: A disease-oriented, epoch-making, British-originated theory with Hungarian roots. **Orvosi Hetilap**, v. 161, n. 16, p. 603–609, 2020.

HABIB, S.; ZHANG, Q.; BAUM, M. Prenatal Programming of Hypertension in the Rat: Effect of Postnatal Rearing. **Nephron Extra**, v. 1, n. 1, p. 157–165, 2011.

HARDING, J. E.; JOHNSTON, B.M. Nutrition and fetal growth. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 7, p. 539–547, 1995.

HARLAN, S. M. et al. Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation. **Circ Res**, v. 108, n. 7, p. 808-12, 2011.

HSU, C. N.; TAIN, Y. L. Animal Models for DOHaD Research: Focus on Hypertension of Developmental Origins. **Biomedicines**, v. 9, n. 6, p. 623, 2021.

HSU, C. N.; TAIN, Y. L. The Double-Edged Sword Effects of Maternal Nutrition in the Developmental Programming of Hypertension. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p.1917, 2018.

HUANG, C. et al. Elevated levels of protein in urine in adulthood after exposure to the Chinese famine of 1959-61 during gestation and the early postnatal period. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 6, p. 1806–1814, 2014.

JAMROZ-WIŚNIEWSKA, A. et al. Transactivation of epidermal growth factor receptor in vascular and renal systems in rats with experimental hyperleptinemia: Role in leptin-induced hypertension. **Biochemical Pharmacology**, v. 75, n. 8, p. 1623-1368, 2008.

JÄRVELIN, M. R. et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 Northern Finland birth cohort. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 838–846, 2004.

JIANG, S. Z. et al. Obesity and hypertension. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 4, p. 2395–2399, 2016.

JUAN, C. C. et al. Angiotensin II enhances insulin sensitivity in vitro and in vivo. **Endocrinology**, v. 146, n. 5, p. 2246–2254, 2005.

KAJIMURA, S. et al. Brown and beige fat: Physiological roles beyond heat generation. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 546–559, 2015.

KANDA, T. et al. Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease. **Hypertension Research**, v. 43, n. 9, p. 859–868, 2020.

KENNEDY, G. C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. **Proc R Soc Lond B Biol Sci**, v. 140, n. 901, p. 578-96, 1953.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

KIM, D. H. et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension**, v. 62, n. 1, p. 27-32, 2013.

KOVESDY, C. P. et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. **J Nephrol**, v. 30, n. 1, p. 1-10, 2017.

- LANGLEY-EVANS, S. C. et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. **Placenta**, v. 17, n. 2-3, p. 169-72, 1996.
- LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 28, n. s1, p. 1–14, 2014.
- LEE, Y. Q. et al. The relationship between maternal nutrition during pregnancy and offspring kidney structure and function in humans: A systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018.
- LEGGIO, M. et al. The relationship between obesity and hypertension: An updated comprehensive overview on vicious twins. **Hypertension Research**, v. 40, n. 12, p. 947–963, 2017.
- LIM, C. C. et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0122009, 2015.
- LINDFORS S. et al. Adiponectin receptor agonist AdipoRon ameliorates renal inflammation in diet-induced obese mice and endotoxin-treated human glomeruli ex vivo. **Diabetologia**, v. 64, n. 8, p. 1866-1879, 2021.
- LONGO, M. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019.
- LU, S. C.; AKANJI, A. O. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 18, n. 9, p. 399-405, 2020.
- LUKASZEWSKI, M. A. et al. Nutritional manipulations in the perinatal period program adipose tissue in offspring. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 305, n. 10, p. E1195-207, 2013.
- LUMBERS, E. R. et al. Programming of Renal Development and Chronic Disease in Adult Life. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. July, p. 1–16, 2020.
- LUYCKX, V. A.; BRENNER, B. M. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes - A global concern. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 135–149, 2015.
- MALONEY, C. A. et al. Site-specific changes in the expression of fat-partitioning genes in weanling rats exposed to a low-protein diet in utero. **Obes Res**, v. 11, n. 3, p. 461-8, 2003.
- MARK, AL. et al. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. **Hypertension**, v. 53, n. 2, p. 375-80, 2009.
- MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiol Ver**, v. 85, n. 2, p. 571-633, 2005.
- MINK, J. et al. Associations between early-life food deprivation during World War II and risk of hypertension and type 2 diabetes at adulthood. **Sci Rep**, n. 5741, 2020.
- MORRIS, T. J. Et al. Transcriptional profiling of rats subjected to gestational undernourishment: implications for the developmental variations in metabolic traits. **PLoS One**, v. 4, n. 9, p. e7271, 2009.
- NAKAMURA, K, et al. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. **J Cardiol**, v. 63, n. 4, p. 250-9, 2014.
- OOSTERHUIS, N. R et al. Extravascular renal denervation ameliorates juvenile hypertension and renal damage resulting from experimental hyperleptinemia in rats. **J Hypertens**, v. 35, n. 12, p. 2537-2547, 2017.
- PAHLAVANI, M. et al. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose tissue. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 4, p. 1137–1150, 2017.
- PAIXÃO, A. D.; ALEXANDER, B. T. How the kidney is impacted by the perinatal maternal environment to develop hypertension. **Biology of Reproduction**, v. 89, n. 6, p. 1–10, 2013.
- PINHEIRO, T. DE A. et al. Obesity and malnutrition similarly alters the renin–angiotensin

system and inflammation in mice and human adipose. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 48, p. 74–82, 2017.

POETSCH, M. S., et al. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 11, p. 354, 2020.

RIDDLE, E. S. Et al. Intrauterine growth restriction increases TNF α and activates the unfolded protein response in male rat pups. **J Obes**, v. 2014, p. 829862, 2014..

ROCHA, J. S. et al. Maternal high-sodium intake affects the offspring' vascular renin-angiotensin system promoting endothelial dysfunction in rats. **Vascul Pharmacol**, v. 115, p. 33-45, 2019.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, P. et al. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p.1–13, 2018.

ROJAS, E. et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 8, p. 463, 2014.

ROSEBOOM, T.; DE ROOIJ, S.; PAINTER, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, v. 82, n. 8, p. 485–491, 2006.

SCHÜTTEN, M. T. J. et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. **Physiology**, v. 32, n. 3, p. 197–209, 2017.

SEIPELT, E. M. et al. Prenatal maternal vitamin D deficiency sex-dependently programs adipose tissue metabolism and energy homeostasis in offspring. **FASEB J**, v. 34, n. 11, p. 14905-14919, 2020.

SIMONDS, S. E. et al. Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 1404-1416, 2014.

TAIN, Y. L. et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with developmental programming of adult kidney disease and hypertension in offspring of streptozotocin-treated mothers. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. 55420, 2013.

TAIN, Y. L. et al. Maternal Melatonin Therapy Attenuates Methyl-Donor Diet-Induced Programmed Hypertension in Male Adult Rat Offspring. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p.1407, 2018.

TAIN, Y. L. et al. Melatonin attenuates prenatal dexamethasone-induced blood pressure increase in a rat model. **J Am Soc Hypertens**, v. 8, n. 4, p. 216-26, 2014.

TIKANMÄKI, M. et al. Prenatal determinants of physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescence - Northern Finland Birth Cohort 1986 study. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.

TREVENZOLI, I. H. et al. Neonatal hyperleptinaemia programmes adrenal medullary function in adult rats: effects on cardiovascular parameters. **J Physiol**, v. 580, n. 2, p. 629-37, 2007.

TYURIN-KUZMIN, P. A. et al. Angiotensin receptor subtypes regulate adipose tissue renewal and remodelling. **FEBS Journal**, v. 287, n. 6, p. 1076–1087, 2020.

VARGAS-CASTILLO, A. et al. Angiotensin-(1-7) induces beige fat thermogenesis through the Mas receptor. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 103, p. 154048, 2020.

VAUGHAN, O. R. et al. Normalisation of circulating adiponectin levels in obese pregnant mice prevents cardiac dysfunction in adult offspring. **Int J Obes (Lond)**, v. 44, n. 2, p. 488-499, 2020.

VIEIRA-FILHO, L. et al. D. Oxidative stress induced by prenatal LPS leads to endothelial dysfunction and renal haemodynamic changes through angiotensin II/NADPH oxidase pathway: Prevention by early treatment with α -tocopherol. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1894, n. 12. p. 3577-3587, 2018.

VOGT, C. J.; SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W. Microvascular endothelial cell death and rarefaction in the glucocorticoid-induced hypertensive rat. **Microcirculation**, v. 8, n. 2, p.129-39, 2001.

WANG, H. et al. Maternal obesity impairs fetal mitochondriogenesis and brown adipose tissue development partially via upregulation of miR-204-5p. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1865, n. 10, p. 2706-2715, 2019.

WORLD Health Organization: the United Nations specialized agency for health, established on 7 April 1948. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>>. Acesso em: 24 set. 2022.

XIE, C.; CHEN, Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? **Curr Rheumatol Rep**, v. 21, n. 12, p. 71, 2019.

XU, L. et al. High Fructose-Induced Hypertension and Renal Damage Are Exaggerated in Dahl Salt-Sensitive Rats via Renal Renin-Angiotensin System Activation. **J Am Heart Assoc**, v. 10, n. 14, p. e016543, 2021.

YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat Med**, v. 8, n. 11, p. 1288-95, 2002.

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, n. 6941, p. 762-9, 2003.

ZZYDORCZYK, C. et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. **J Dev Orig Health Dis**, v. 8, n. 4, p. 448-464, 2017.

ZHA, D.; WU, X., GAO, P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. **Endocrinology**, v. 158, n. 7, p. 2022-2034, 2017.

ZHANG, Q. et al. Maternal High-Fat Diet Disturbs the DNA Methylation Profile in the Brown Adipose Tissue of Offspring Mice. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 705827, 2021.

ZHU, Q.; SCHERER, P. E. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v. 14, n. 2, p. 105-120, 2018.

ZINKHAN, E. K. et al. Intrauterine growth restriction combined with a maternal high-fat diet increased adiposity and serum corticosterone levels in adult rat offspring. **J Dev Orig Health Dis**, v. 9, n. 3, p. 315-328, 2018.

4 ARTIGO 2 – A DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA AUMENTA A ATIVIDADE DA NADPH OXIDASE E DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EM TECIDO RENAL E ADIPOSE DE RATOS ADULTOS HIPERTENSOS

Leiliandry de Araújo Melo¹; Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro¹; Josias Pereira Cavalcante Júnior¹; Linaldo Francisco Silva Filho¹; Laryssa Beatriz Silva Nascimento¹; Jennyfer Martins Carvalho¹; Ana Durce Oliveira da Paixão¹; Luydson Richardson Silva Vasconcelos²; Leucio Duarte Vieira¹.

¹*Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil*

²*Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Brasil*

Autor correspondente:

Leucio Duarte Vieira Filho

Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Av. Professor Moraes Rego, s/n - Campus da UFPE - Cidade Universitária | 50.670-901 | Recife/PE - Brasil

Telefone: +55 81 21268976

E-mail: leucio.vieirafo@ufpe.br

Agradecimentos

Os autores agradecem a Profa. Dayane Aparecida Gomes pelo acesso aos equipamentos em seu laboratório (Plataforma Multiusuário em Biologia Celular e Molecular – FACEPE 16/2012; APQ-1133-2.07/2012). Os autores também agradecem a Nielson T. Mello e Danielle Dutra pelo suporte técnico.

Este trabalho foi financiado por bolsas de pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil (474004/2013-9 e 432468/20161); a Agência Federal de Apoio e Avaliação da Pós-Graduação (CAPES), Brasil; e a Instituição Financiadora do Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado de Pernambuco (FACEPE), Brasil (APQ-0409-2.07/2014; APQ-1072-2.07/2015). No entanto, as fontes de financiamento não tiveram envolvimento na pesquisa e elaboração do artigo.

Resumo

Objetivo: Confirmar se a desnutrição intrauterina induz alterações na expressão gênica dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) do tecido adiposo branco subcutâneo (sWAT) em paralelo a alterações nos rins e na pressão arterial em ratos adultos.

Métodos: Ratas Wistar foram divididas em mães que receberam dieta padrão ad libitum e fêmeas submetidas a 50% de restrição alimentar ao longo da gestação. O grupo Controle (Controle) (n = 11) e o grupo restrição dietética (RD) (n = 12), aos 120 dias de idade, foram submetidos à avaliação da pressão arterial sistólica e foram eutanasiados por decapitação sob anestesia. Os tecidos foram rapidamente congelados em nitrogênio líquido e então mantidos a -80°C . Em todo o rim e sWAT, os níveis de produção de ânions superóxido, atividade de NADPH e o conteúdo de mRNA dos componentes do RAAS foram medidos.

Resultados: Os filhotes de mães com dieta restrita apresentaram menor (10%, $P < 0,01$) peso corporal ao nascimento e maior (10%, $P < 0,001$) pressão arterial sistólica aos 120 dias de idade em comparação aos ratos Controle. Em todo o rim, observou-se aumento da produção de ânions superóxido (100%, $P < 0,001$) e atividade da NADPH oxidase (82%, $P < 0,01$) no grupo RD em comparação ao Controle. Além disso, foi observada maior expressão de mRNA renal para angiotensinogênio (AGT; 100%, $P < 0,05$) e enzima conversora de angiotensina 1 (ECA1; 135%, $P < 0,05$) e menor expressão para enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2; 60 %, $P < 0,01$) no grupo RD. Da mesma forma, como observado no rim, o sWAT do rato RD apresentou níveis aumentados de produção de ânion superóxido (90%, $P < 0,01$) e atividade NADPH oxidase (65%, $P < 0,01$). A expressão de mRNA de sWAT para ECA1 e ECA2 foi diminuída (90%, $P < 0,05$), e para AT1aR foi aumentada (150%, $P < 0,05$) no grupo RD em comparação com os ratos Controle.

Conclusão: A restrição alimentar materna altera a expressão de mRNA dos componentes do RAAS e a produção de ROS no rim e sWAT na prole adulta em um conjunto que pode favorecer o aparecimento da hipertensão.

Palavras-chave: Hipertensão; Rim; Desnutrição; sistema renina-angiotensina-aldosterona; Tecido adiposo branco.

Introdução

De acordo com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), 720 e 811 milhões de pessoas no mundo enfrentaram fome em 2020. A pandemia de COVID-19 foi responsável por um aumento na prevalência de desnutrição de 8,4 para cerca de 9,9 por cento em apenas um ano [1]. Embora os países desenvolvidos tenham vasta segurança alimentar, o surto de COVID-19 afeta negativamente as economias nacionais e espera-se que aumente a fome, principalmente em pessoas que vivem em extrema pobreza [2]. Além disso, quando ocorre durante a gestação, a desnutrição afeta o intrauterino e prejudica o crescimento fetal e o desenvolvimento de órgãos [3], fenômeno conhecido por aumentar o risco de desenvolver doenças crônicas na vida adulta [4]. A hipertensão é um problema clínico que pode ser induzido pela desnutrição intrauterina [5]. É uma das principais causas de morte em todo o mundo, estimando-se que cause até 7,1 milhões de mortes anuais [6].

O rim tem um papel central na homeostase da pressão arterial a longo prazo. Foi demonstrado que a desnutrição materna prejudica a nefrogênese e reduz a dotação de néfrons, levando ao aparecimento de hipertensão [7]. Na vida adulta, observa-se também que a desnutrição materna leva a alterações da hemodinâmica renal e dos transportadores tubulares de Na^+ compatíveis com a retenção de sódio [8]. Essas alterações são parcialmente dependentes da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona renal (SRAA) e do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pela NADPH oxidase [9]. Já demonstramos que a desnutrição materna leva à ativação do SRA renal e à regulação positiva da p47phox (subunidade reguladora da NADPH oxidase) [10]. Além disso, há uma interação entre RAAS e NADPH oxidase em que a angiotensina II estimula a NADPH oxidase via receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), e ROS ativa componentes pró-hipertensivos do RAAS [11].

Mais recentemente, o tecido adiposo branco (TAB) também foi reconhecido como um regulador endócrino da pressão arterial e, assim, sua participação tem sido estudada na fisiopatologia da hipertensão [12]. Além de representar uma reserva energética e participar da termogênese, o TAB pode secretar diversas moléculas bioativas, como substâncias vasoativas e citocinas [13]. O WAT expressa vários elementos do SRAA e é uma das fontes mais abundantes de angiotensinogênio circulante. No entanto, a expressão do gene RAAS pode ser regulada diferencialmente em comparação com outros tecidos [14]. As ROS também estão entre as moléculas bioativas secretadas pelo WAT e são parcialmente controladas pela angiotensina II via AT1R. Essas moléculas podem aumentar a pressão arterial,

comprometendo a estrutura e função das arteríolas e capilares e estimulando o transporte de sódio em múltiplos segmentos do néfron [15], alterando o feedback tubuloglomerular e contraindo arteríolas eferentes [16].

Embora o conhecimento da importância do TAB no controle da pressão arterial tenha avançado recentemente, o impacto da desnutrição intrauterina na função endócrina do TAB ainda é obscuro, principalmente no que diz respeito à modulação da produção dos componentes ROS e SRAS. É possível supor que a desnutrição intrauterina altera a expressão do gene RAAS e aumenta a produção de ROS no WAT, e essas alterações, por sua vez, contribuem para o aparecimento da hipertensão na idade adulta. Assim, objetivamos avaliar a expressão gênica dos componentes do RAAS e a produção de ROS no TAB subcutâneo (sWAT) em ratas com hipertensão induzida por desnutrição intrauterina, bem como, investigar um possível cross-talk dessas alterações com a modulação da produção de RAAS e ROS no rim.

Materiais e métodos

Materiais

Cocktail de inibidores de protease (S8820), β -nicotinamida adenina dinucleotídeo 2'-fosfato reduzido hidrato de sal tetrassódico (NADPH, N1630), dinitrato de N,N'-dimetil-9,9'-biacridínio (lucigenina, M8010), base Trizma, bovino albumina sérica (BSA), reagente Folin e fenol de Ciocalteu e componentes para inibidor de coquetel de fosfatase (pirofosfato decahidratado de sódio, fluoreto de sódio, ortovanadato de sódio) foram adquiridos da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Além disso, Trizol, kits de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade e ensaios de expressão gênica TAQMAN® foram adquiridos da Thermo Fisher Scientific (MA, EUA), bem como as sondas para angiotensinogênio (ANG; ID do ensaio: Rn00593114_m1), enzima conversora da angiotensina 1 (ECA1; ID do ensaio: Rn00561094_m1), enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2; ID do ensaio: Rn01416293_m1), receptor de angiotensina-II tipo 1a (AT1aR; ID do ensaio: Rn00578456_m1), receptor de angiotensina-II tipo 2 (AT2R; ensaio id: Rn00560677_s1) e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH; id do ensaio: Rn01775763_g1).

Desenho experimental

O protocolo experimental com animais foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pernambuco (nº23076.017536/2015-71)

e conduzido de acordo com as diretrizes do Conselho Brasileiro de Experimentação Animal (CONCEA), que atende à Pesquisa: Diretrizes de Relatório de Experimentos In Vivo (ARRIVE) e guia do National Institutes of Health para o cuidado e uso de animais de laboratório (NIH Publications No. 8023, revisado em 1978).

Todos os animais foram mantidos a 23°C em ciclos claro/escuro de 12/12 h. Ratas Wistar (200-250 g; $225,6 \pm 4,4$) foram acasaladas com diferentes machos na idade de 90 dias. Após a observação dos espermatozoides no esfregaço vaginal (dia 0 de prenhez), as ratas foram divididas em dois grupos: matrizes recebendo dieta padrão ad libitum (Presença, Paulínia, SP, Brasil) e fêmeas com 50% de restrição alimentar. Após o nascimento, a ninhada foi reduzida para oito filhotes por mãe e desmamada aos 21 dias de idade. Os filhotes machos foram mantidos com livre acesso à água e ração até os 120 dias de idade. A prole feminina não foi incluída no protocolo experimental para minimizar a interferência hormonal nos experimentos. Para evitar os efeitos da ninhada, um máximo de dois ratos por ninhada foi selecionado aleatoriamente para análises de dados de peso ao nascer e outros ensaios experimentais, outros camundongos foram sacrificados [17]. A desnutrição intrauterina foi induzida pela restrição alimentar materna de 50%, uma vez que este modelo leva ao aumento da adiposidade e hiperleptinemia [18] e hipertensão [19] na idade adulta.

O grupo Controle (Controle) (n = 11) foi formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita (RV) (n = 12) compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão de dieta controle. Aos 120 dias de vida, os animais foram submetidos à avaliação da pressão arterial sistólica, coleta de sangue e eutanásia por decapitação sob anestesia (cetamina e xilazina, 80 e 10 mg/kg i.p.). O rim inteiro e o sWAT foram separados, congelados em nitrogênio líquido e mantidos a -80°C. Foi medida a produção de ânions superóxido, a atividade da NADPH oxidase e a expressão de mRNA em todo o rim e sWAT dos componentes do RAAS: angiotensinogênio (ANG), enzima conversora de angiotensina 1 (ACE1), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), receptor tipo 1 (AT1aR) e receptor tipo 2 (AT2R).

Pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida por pletismografia cauda-cuff (IITC Life Science B60-7/16", Life Science Instruments, Victory Blvd Woodland Hills, CA, EUA) aos 90 e 120 dias de idade como estudos anteriores [10, 20]. Os ratos foram aclimatados às condições de medição por três dias consecutivos antes da avaliação da PAS. Os dados de PAS foram uma média de 5 medições.

Produção de ânion superóxido e atividade da NADPH oxidase em rim e sWAT

O ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) foi medido usando o método de quimioluminescência aprimorada com lucigenina. As amostras de rim inteiro e sWAT foram homogeneizadas em tampão de Radio-Immunoprecipitation Assay (RIPA) suplementado com inibidores de protease (1 g: 7 mL para rim inteiro e 1 g: 4 mL para sWAT). As amostras foram descongeladas em banho de gelo e homogeneizadas em tubo triturador de tecido com pilão de Teflon (Kimble Chase, Rockwood, TN, EUA) imerso em banho de gelo e acoplado a um rotor (IKA®RW20, Staufen, Alemanha) a 1500 rpm até completa homogeneização. Os homogeneizados foram centrifugados a 4°C por 12 min a $12.000 \times g$. O teor de proteína no sobrenadante foi medido usando o método do reagente Folin fenol. O sobrenadante (1 mg/ml de proteína) foi incubado em solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4). A luminescência foi medida em um luminômetro (Varioskan Flash, Thermo Scientific, Vantaa, Finlândia) em intervalos de 30s por 5 min a 37°C, após a adição de 10 μ M de lucigenina. O ensaio foi realizado na ausência de NADPH para avaliar a produção de ânions superóxido basal, enquanto foi adicionado NADPH 100 μ M para avaliar a atividade da NADPH oxidase. Os ensaios foram executados em triplicado. O resultado foi representado pela soma da luminescência média obtida nas dez medidas e expressa em unidades relativas de luz (URL) corrigidas para a quantidade de proteína na amostra.

Componentes do SRASA no rim e sWAT

Amostras de rim inteiro e sWAT foram usadas para extrair RNA com Trizol de acordo com as instruções do fabricante. Após a extração, o mRNA foi quantificado por espectrofotometria com o equipamento NanoDrop 2000 (Thermo Scientific). Imediatamente após a quantificação, o cDNA foi obtido usando kits de transcrição reversa de cDNA de alta capacidade de acordo com as instruções do fabricante. O cDNA foi quantificado por espectrofotometria com o equipamento NanoDrop 2000 (ThermoScientific). Finalmente, o cDNA foi armazenado a -20°C até a análise de PCR em tempo real. A quantificação relativa dos mRNAs foi realizada pela técnica de RT-PCR utilizando Ensaios de Expressão Gênica TAQMAN®. Foram empregadas sondas específicas para ANG, ECA1, ECA2, AT1aR e AT2R. Além disso, o GAPDH foi usado como o gene endógeno para normalização. O equipamento utilizado para análise da expressão gênica foi o Quantstudio 5 (Thermo Scientific, CA, EUA). O Rq (quantificação relativa) foi obtido pelo método $\Delta\Delta C_t$ pelo software de expressão Suite v3.3 (Life Technologies, CA, EUA).

Análise estatística

Os resultados são expressos como a média $\pm$ SEM. A distribuição de cada conjunto de dados foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk e pela observação da distribuição dos dados de cada parâmetro biológico em histogramas. As diferenças entre as médias dos grupos foram avaliadas usando o teste t de Student não pareado ou ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Bonferroni. A diferença estatística foi considerada significativa em $P < 0,05$. A análise estatística e a representação gráfica foram realizadas usando o software GraphPad Prism (versão 6.0, La Jolla, CA, EUA).

Resultados

Parâmetros maternos e da prole

A variação do peso corporal materno foi calculada pela diferença entre o peso no dia 0 e o peso no dia 21. As mães submetidas à restrição alimentar apresentaram ganho de peso corporal durante a gestação menor (72%, $P < 0,001$) do que o grupo Controle (Tabela 1). O tamanho da ninhada não foi diferente entre os grupos; entretanto, a prole com peso ao nascer foi 10% menor ($P < 0,01$) no grupo RD nos filhotes de mães com restrição alimentar. Aos 30 dias de idade, o peso corporal não foi diferente entre os grupos, e isso persistiu até os 120 dias de idade. O peso do rim foi quase 10% menor ($P < 0,01$) nos ratos RD com 120 dias de idade; no entanto, a relação peso do rim/peso corporal não foi diferente entre os grupos.

Pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica foi aferida aos 90 e 120 dias de idade (Figura 1). O grupo desnutrido intrauterino (RD) apresentou pressão arterial sistólica quase 15% maior ($P < 0,001$) do que os ratos Controle em 90 dias. Trinta dias depois, a pressão arterial sistólica permaneceu elevada (10%, $P < 0,01$) no grupo RD.

Produção de EROs e conteúdo de mRNA dos componentes do SRAA no rim

A produção de ânions superóxido basal e a atividade da NADPH oxidase foram medidas em todo o rim de ratos com 120 dias de idade (Figura 2A e B). A produção de ânions superóxido foi duas vezes maior ($P < 0,001$) no grupo RD do que nos ratos Controle (Figura 2A). Além disso, todo o rim de ratas de mães submetidas à restrição alimentar apresentou

atividade da NADPH oxidase aumentada (82%, $P < 0,01$) em relação às ratas Controle (Figura 2B).

A expressão gênica dos componentes do RAAS em todo o rim é mostrada na Figura 3A-E. A análise revelou que os níveis de mRNA de AGT foram duas vezes ($P < 0,05$) maiores nos ratos nascidos de mães com dieta restrita do que no grupo Controle (Figura 3A). Os efeitos da restrição alimentar materna foram opostos nos níveis de mRNA das duas isoformas da ECA: o ACE1 foi 135% maior ($P < 0,05$) (Figura 3B), enquanto o ACE2 foi 62% reduzido ($P < 0,01$) no grupo RD do que o Controle um (Figura 3C). Os níveis de mRNA AT1aR e AT2R não foram diferentes entre os grupos (Figura 3D e E).

Produção de EROs e conteúdo de mRNA dos componentes do SRAA no sWAT

The production of ROS was also evaluated in sWAT in adult rats (Figure 4A and B). In the same way, as observed in the whole kidney, the basal superoxide anion production and NADPH oxidase activity were higher ($P < 0,01$; 90% and 65%, respectively) in sWAT of the offspring from diet-restricted dams in comparison to the Control group.

Differently from renal tissue, there was no difference in AGT mRNA level between the groups in the adipose tissue (Figure 5A). However, the gene expression analysis revealed that mRNA levels for both ACE and ACE2 were around 90% lower ($P < 0,05$) in the undernourished group in comparison to Control rats (Figure 5B and C). On the other side, the AT1aR mRNA level was 156% elevated ($P < 0,05$) in the sWAT of the rats submitted to intrauterine malnutrition. The AT2R was not different between groups (Figure 5D and E).

Discussão

O ambiente intrauterino é fundamental na programação de doenças crônicas adultas que afetam a função cardiovascular e renal. A restrição do crescimento intrauterino aumenta o risco de aparecimento de hipertensão na vida adulta. O envolvimento do rim nesse processo é razoavelmente conhecido; no entanto, vários estudos têm demonstrado que o tecido adiposo também pode contribuir para a fisiopatologia da hipertensão. O presente estudo mostrou que a restrição alimentar materna aumenta a produção de ânions superóxido e a atividade da NADPH oxidase no tecido adiposo da prole adulta, paralelamente à elevação da produção de ROS no rim e no aparecimento da hipertensão. Além disso, esses efeitos oxidativos foram concomitantes com alterações na expressão de mRNA dos componentes do RAAS em ambos os tecidos.

Atualmente, o conceito de programação intrauterina é muito consistente [21-23]. O risco de aparecimento de várias doenças crônico-degenerativas pode ser reflexo do desenvolvimento inadequado durante a gravidez. Por exemplo, a qualidade e a quantidade da dieta da mãe são fatores de risco para impactar negativamente o crescimento fetal [24], principalmente quando o ambiente enfrentado na vida adulta é incompatível com a condição nutricional do início da vida [25]. O baixo peso ao nascer apresentado pela prole RD confirma o retardo do crescimento intrauterino [26-28]. Outros desafios nutricionais maternos também podem afetar o desenvolvimento intrauterino, incluindo restrição de proteínas [29] e aminoácidos específicos [30]. Além da restrição de nutrientes, outras alterações contribuem para as alterações morfológicas e fisiológicas na prole induzidas pela restrição alimentar, principalmente nos rins [26].

O peso ao nascer da prole diminuiu simultaneamente com uma diminuição maciça no ganho de peso corporal materno, embora o número de filhotes não tenha sido alterado. Esse achado indica que as mães sofreram um impacto catabólico significativo e que o metabolismo materno pode ativar mecanismos compensatórios que garantem a viabilidade fetal. Além disso, o peso materno é menor em ovelhas gêmeas do que em ovelhas solteiras submetidas à restrição alimentar, e elas não apresentaram pesos de nascimento diferentes [31]. Assim, reforça que o metabolismo materno se adapta para garantir a entrega nutricional ao feto. Esses mecanismos compensatórios podem envolver adaptações cardiovasculares, metabólicas e de crescimento que aumentam o suprimento de energia e reduzem o gasto de energia [32].

Uma estratégia adaptativa adicional para aumentar a sobrevivência pós-natal após a restrição do crescimento fetal pode ser o aumento do ganho de peso corporal pelo desmame [31]. Um catch-up do peso corporal RD foi observado aos 30 dias de vida, o que indica que essa estratégia adaptativa ocorreu. O mecanismo pode depender do aumento do consumo alimentar do grupo desnutrido quando a produção de leite atinge os mesmos níveis de controle [33] e pode ser dependente da estimulação dos níveis de grelina e hormônio do crescimento durante o crescimento pós-natal [34]. Embora a recuperação do crescimento após a restrição seja benéfica e esperada, pode ser um fator de risco adicional para a programação de outras doenças crônico-degenerativas [35].

A restrição alimentar materna durante a gravidez predispõe à programação fetal de doenças cardiovasculares e hipertensão [36]. Neste estudo, observamos que a hipertensão programada intrauterina ocorreu paralelamente à ativação da NADPH oxidase. A NADPH oxidase está presente em todo o rim e medula e, juntamente com as mitocôndrias, são as principais produtoras de EROs [37]. O desequilíbrio de ROS está envolvido no aparecimento

e progressão de várias alterações na função renal relacionadas ao aumento da pressão arterial [38]. Além disso, o aumento da expressão da subunidade renal NADPH oxidase e a peroxidação lipídica são observados em filhotes adultos nascidos de mães desnutridas [10].

A ativação do SRAA no tecido renal é uma das consequências de um ambiente com alta produção de EROs. Aqui, foi demonstrado que a expressão de mRNA de AGT foi maior em todo o rim do grupo RD, o que poderia indicar um aumento na produção de angiotensina II e início da hipertensão. Além disso, esta hipótese é reforçada pelo aumento de mRNA para ACE. O aumento da expressão de AGT também é observado em ratos espontaneamente hipertensos, juntamente com o aumento da expressão de mRNA da ECA [39]. Os presentes dados também indicam que a restrição da dieta materna afeta negativamente os componentes anti-hipertensivos do SRAA no rim. A expressão diminuída de mRNA para ECA2 pode ser entendida como produção reduzida de angiotensina-(1-7) [40].

A ativação do SRAA pode contribuir para a hipertensão através de ações oxidativas [11]. As infusões de angiotensina II se ligam ao AT1R e aumentam a expressão do mRNA cortical renal de p22phox e Nox-1, subunidades do NADPH, estimulando assim o estresse oxidativo [41]. Além disso, observa-se que ratos espontaneamente hipertensos apresentam níveis aumentados de mRNA para AT1aR [39]. No entanto, no presente estudo, podemos especular que o papel do SRAA renal na ativação da NADPH oxidase está restrito ao aumento da produção de angiotensina II, uma vez que não houve alteração no conteúdo de mRNA de AT1aR e AT2R.

O WAT expressa vários componentes do RAAS [42], produz ROS [15] e contribui para a regulação de muitas funções orgânicas, incluindo a pressão arterial [43]. Além do tecido renal, este estudo demonstrou que a restrição alimentar materna altera o TAB na prole adulta, levando à ativação da produção de EROs e alterações que tornam o SRAA tecidual mais sensível. Animais submetidos a uma dieta pobre em proteínas durante o desenvolvimento intrauterino apresentam aumento da massa gorda, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hiperleptinemia [44]. Além disso, já foi demonstrado que a restrição alimentar materna leva à disfunção do tecido adiposo [45] que está subjacente a alterações como redução da sensibilidade à insulina, inflamação e hipertrofia e hiperplasia de adipócitos na vida adulta [46].

A ativação da NADPH oxidase e o aumento da produção de ROS no WAT podem ser um mecanismo subjacente da programação da hipertensão pela restrição alimentar materna. As EROs podem induzir um aumento da pressão arterial através da combinação de vasoconstrição, vasodilatação prejudicada e retenção de líquidos. Além disso, o aumento da

produção de ROS no WAT está associado à obesidade, que é um risco independente de doenças cardiometabólicas [15].

A ativação do RAAS seria um mecanismo envolvido na geração de estresse oxidativo no WAT. A segunda fonte mais significativa de AGT circulante é o WAT [42]. A expressão aumentada de AGT no tecido adiposo pode levar à resistência sistêmica à insulina e hipertensão [14]; no entanto, não encontramos níveis elevados de mRNA de AGT no presente estudo. Por outro lado, considerando que um aumento na expressão de mRNA para AT1R foi observado no grupo RD, é possível propor que a ativação desta via promove hipertrofia de adipócitos, induz a geração de ROS e a expressão das subunidades NADPH oxidase [47]. Assim, a regulação da expressão gênica pode ocorrer como resultado de mecanismos epigenéticos e promover a expressão exagerada ou silenciamento de genes. Essas alterações epigenéticas podem ser devidas a exposições ambientais perinatais e resultar em alterações fenotípicas e doenças ao longo da vida [48].

Conclusão

A restrição alimentar intrauterina leva a um aumento da expressão dos componentes do SRAA em todo o rim e WAT de ratos adultos machos, sendo essas alterações possíveis mecanismos subjacentes à programação da hipertensão. Embora o estudo tenha limitações quanto ao impacto na prole feminina e quanto à extrapolação direta para humanos, ele lança luzes sobre uma relação plausível entre a ativação do RAAS e o aumento da geração de ROS através da NADPH oxidase no WAT e no rim, o que seria um feedback positivo mecanismo que alimenta o estabelecimento da hipertensão.

DECLARAÇÕES

Financiamento

Este trabalho foi financiado por bolsas de pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil (474004/2013-9 e 432468/20161); a Agência Federal de Apoio e Avaliação da Pós-Graduação (CAPES), Brasil; e a Instituição Financiadora do Desenvolvimento Científico e Tecnológico de Pernambuco (FACEPE), Brasil (APQ-0409-2.07/14; APQ-1072-2.07/15). No entanto, as fontes de financiamento não tiveram envolvimento na pesquisa e elaboração do artigo.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Disponibilidade de dados e material

Os dados que suportam os achados deste estudo estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Contribuições dos autores

Conceituação: Leiliandry de Araújo Melo, Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro, Ana Durce Oliveira da Paixão, Luydson Richardson Silva Vasconcelos, Leucio Duarte Vieira; Metodologia: Leiliandry de Araújo Melo, Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro, Josias Pereira Cavalcante Júnior, Linaldo Francisco Silva Filho, Laryssa Beatriz Silva Nascimento, Jennyfer Martins Carvalho, Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Análise formal e investigação: Leiliandry de Araújo Melo, Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro, Josias Pereira Cavalcante Júnior, Linaldo Francisco Silva Filho, Laryssa Beatriz Silva Nascimento, Jennyfer Martins Carvalho, Leucio Duarte Vieira; Redação - elaboração do projeto original: Leiliandry de Araújo Melo; Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro; Leucio Duarte Vieira; Redação - revisão e edição: Leiliandry de Araújo Melo; Ana Durce Oliveira da Paixão; Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio Duarte Vieira; Aquisição de financiamento: Ana Durce Oliveira da Paixão; Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio Duarte Vieira; Recursos: Ana Durce Oliveira da Paixão; Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio Duarte Vieira; Orientação: Ana Durce Oliveira da Paixão; Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio Duarte Vieira. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito. Os autores declaram que todos os dados foram gerados internamente e que nenhuma fábrica de papel foi utilizada.

Padrões éticos

Confirmamos que todos os procedimentos experimentais com animais neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pernambuco (nº23076.017536/2015-71) e conduzidos de acordo com o Conselho Brasileiro de Experimentação Animal (CONCEA), que está em conformidade com as diretrizes Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) e o guia do National Institutes of Health para o cuidado e uso de animais de laboratório (NIH Publications No. 8023, revisado em 1978).

Referências

1. The Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2020). The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. FAO, Rome. <https://doi.org/10.4060/cb4474en>.
2. Briguglio M, Pregliasco FE, Lombardi G, Perazzo P, Banfi G (2020) The Malnutritional Status of the Host as a Virulence Factor for New Coronavirus SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)* 7:146. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00146>
3. Belkacemi L, Nelson MD, Desai M, Ross MG (2010) Maternal undernutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod* 83:325–231. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084517>
4. Mandy M, Nyirenda M (2018) Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health* 10:66–70. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihy006>
5. Guarner-Lans V, Ramírez-Higueras A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Pérez-Torres I (2020) Early programming of adult systemic essential hypertension. *Int J Mol Sci* 21:1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21041203>
6. Malta DC, Gonçalves RF, Machado IE, Freitas MF, Azeredo C, Szwarcwald CL (2018) Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* 21:1-15. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1>
7. Luyckx VA, Brenner BM (2015) Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes - A global concern. *Nat Rev Nephrol* 11:135–149. <https://doi.org/10.1038 / nrneph.2014.251>
8. Banday AA, Lokhandwala MF (2008) Oxidative stress-induced renal angiotensin AT1 receptor upregulation causes increased stimulation of sodium transporters and hypertension. *Am J Physiol Ren Physiol* 295:F698–F706. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90308.2008>
9. Nüsken E, Dötsch J, Weber LT, Nüsken K (2018) Developmental Programming of Renal Function and Re-Programming Approaches. *Front Pediatr* 6:36. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00036>
10. Vieira-Filho LD, Cabral E V, Farias JS, Silva PA, Muzi-filho H, Vieyra A, Paixao AD (2014) Renal molecular mechanisms underlying altered Na⁺ handling and genesis of

- hypertension during adulthood in prenatally undernourished rats. *Br J Nutr* 111:1932–1944. <https://doi.org/10.1017/S0007114513004236>
11. Rincón J, Correia D, Arcaya JL, Finol E, Fernández A, Pérez M, Yaguas K, Talavera E, Chávez M, Summer R, Romero F (2015) Role of Angiotensin II type 1 receptor on renal NAD(P)H oxidase, oxidative stress and inflammation in nitric oxide inhibition induced-hypertension. *Life Sci* 124:81–90. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.005>
 12. Manna P, Jain SK (2015) Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 13:423–444. <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
 13. Proenca AR, Sertie RL, Oliveira AC, Campan AB, Caminhotto RO, Chimin P, Lima FB (2014) New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res* 47:192–205. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20132911>
 14. Pahlavani M, Kalupahana NS, Ramalingam L, Moustaid-Moussa N (2017) Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose tissue. *Compr Physiol* 7:1137–1150. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160031>
 15. Das E, Moon JH, Lee JH, Thakkar N, Pausova Z, Sung HK (2018) Adipose tissue and modulation of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 20:17–19. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0894-7>
 16. Burns KD, Li N. (2003) The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5:165–171. <https://doi.org/10.1007 / s11906-003-0074-1>
 17. Agnish ND, Keller KA (1997) The Rationale for Culling of Rodent Litters. *Fundam Appl Toxicol* 38: 2–6. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2318>
 18. Howie GJ, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal undernutrition during critical windows of development results in differential and sex-specific effects on postnatal adiposity and related metabolic profiles in adult rat offspring (2012) *Br. J. Nutr* 108:298-307. <https://doi.org/10.1017/S000711451100554X>
 19. Gutierrez-Arzapalo PY, Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Pablo ALL, López-Giménez MR, Hoyos LC, Greenwald SE, González MDC, Arribas SM. Role of fetal nutrient restriction and postnatal catch-up growth on structural and mechanical alterations of rat aorta (2018) *J Physiol* 596(23):5791-5806. <https://doi.org/10.1113/JP275030>
 20. Silva PA, Monnerat-Cahli G, Acácio AP, Luzardo R, Sampaio LS, Luna-Leite MA, Lara LS, Einicker-Lamas M, Panizzuti R, Madeira C, Vieira-Filho LD, Castro-Chaves

- C, Ribeiro VS, Paixão ADO, Medei E, Vieyra A. Mechanisms Involving Ang II and MAPK/ERK1/2 Signaling Pathways Underlie Cardiac and Renal Alterations during Chronic Undernutrition (2014) PLoS One 9(7):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100410>
21. Barker DJP (2007) The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 261:412–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
 22. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ (2008) The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol* 20:439–450. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01663.x>
 23. Paixão AD, Alexander BT (2013) How the kidney is impacted by the perinatal maternal environment to develop hypertension. *Biol Reprod* 89:144. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.111823>
 24. Langley-Evans SC (2014) Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet* 28:1–14. <https://doi.org/10.1111/jhn.12212>
 25. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM, Hanson MA (2019) Evolutionary and developmental mismatches are consequences of adaptive developmental plasticity in humans and have implications for later disease risk. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 374:20180109. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0109>
 26. Fangru J, Kazue H, Kazuki M, Toshinao G (2019) Undernutrition in pregnant rats induces glucose intolerance with enhanced expression of inflammation-related genes in peripheral leukocytes of the offspring. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 65:534–540. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.534>
 27. Ellis-hutchings RG, Zucker AM, Grey BE, Norwood J, Richards JH, Lau C, Rogers JM (2010) Altered health outcomes in adult offspring of Sprague Dawley and Wistar rats undernourished during early or late pregnancy. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 89:396–407. <https://doi.org/10.1002/bdrb.20265>
 28. de Souza AP, Pedroso AP, Lúcia R, Watanabe H, Paula A, Dornellas S, Boldarine VT, Laure HJ, do Nascimento CM, Oyama LM, Rosa JC, Ribeiro EB (2015) Gender-specific effects of intrauterine growth restriction on the adipose tissue of adult rats: a proteomic approach. *Proteome Sci* 13:32. <https://doi.org/10.1186/s12953-015-0088-z>
 29. Tsukuda K, Mogi M, Iwanami J, Min L, Jing F, Ohshima K, Horiuchi M (2012) Influence of angiotensin II type 1 receptor-associated protein on prenatal development and adult hypertension after maternal dietary protein restriction during pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 6:324–330. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2012.07.001>

30. Barnett C, Nnoli O, Abdulmahdi W, Nesi L, Shen M, Zullo JA, Payne DL, Azar T, Dwivedi P, Syed K, Gromis J, Lipphardt M, Jules E, Maranda EL, Patel A, Rabadi MM, Ratliff BB (2017) Low birth weight is associated with impaired murine kidney development and function. *Nat Publ Gr* 82:340–348. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.53>
31. Cleal JK, Poore KR, Newman JP, Noakes DE, Hanson MA, Green LR. The effect of maternal undernutrition in early gestation on gestation length and fetal and postnatal growth in sheep. *Pediatr Res.* 2007;62(4):422–427. <https://doi.org/10.1203 / PDR.0b013e31813cbe60>
32. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ, Fowden AL, Dino A, Forhead AJ (2006). Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)* 21:29–37. <https://doi.org/10.1152/physiol.00050.2005>
33. Suzuki M, Shibnuma M, Kimura S (2010) Effect of severe maternal dietary restriction on growth and intra-abdominal adipose tissue weights in offspring rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 56:293–298. <https://doi.org/10.3177/jnsv.56.293>
34. Griffin IJ (2015) Catch-up growth: basic mechanisms. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 81:87–97. <https://doi.org/10.1159 / 000365806>
35. Shi H, Yang X, Wu D, Wang X, Li T, Liu H, Guo C, Wang J, Hu X, Yu G, Chen J (2018) Insights into infancy weight gain patterns for term small-for-gestational-age babies. *Nutr J* 17:97. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0397-z>
36. Rodríguez-Rodríguez P, Luis A, Pablo L, Condezo-Hoyos L, Martín-Cabrejas MA, Aguilera Y, Ruiz-Hurtado G, Gutierrez-Arzapalo PY, Ramiro-Cortijo D, Fernández-Alfonso MS, González Mdel C, Arribas SM (2015) Fetal undernutrition is associated with perinatal sex-dependent alterations in oxidative status. *J Nutr Biochem* 26:1650–1659. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.004>
37. Gill P, Wilcox C (2006) NADPH Oxidases in the kidney. *Antioxid Redox Signal* 8:1597–1607. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012111112>
38. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS (2016) Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal* 2016 25:119–146. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>
39. Williamson CR, Khurana S, Nguyen P, Byrne CJ, Tai TC (2017) Comparative analysis of Renin-Angiotensin System (RAS) related gene expression between hypertensive and normotensive rats. *Med Sci Monit Basic Res* 23:20–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.004>

40. Tyurin-Kuzmin PA, Kalinina NI, Kulebyakin KY, Balatskiy AV, Sysoeva VY, Tkachuk VA. (2020) Angiotensin receptor subtypes regulate adipose tissue renewal and remodelling. *FEBS J* 287:1076–87. <https://doi.org/10.1111/febs.15200>
41. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS (2003) Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R117–R124. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00476.2002>
42. Schütten MJ, Houben AM, De Leeuw PW, Stehouwer CA (2017) The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology (Bethesda)* 32:197–209. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2016>
43. Briana DD, Malamitsi-Puchner A (2009) Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 160:337–347. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0621>
44. Bol VV, Delattre A, Reusens B, Raes M, Remacle C (2009) Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297:R291–R299. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90497.2008>
45. Desai M, Ross MG (2011) Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin Reprod Med* 29:237–345. <https://doi.org/10.1055 / s-0031-1275517>
46. Chouchani ET, Kajimura S (2019) Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nat Metab* 1:189–200. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0021-8>.
47. Yzydorczyk C, Gobeil F Jr, Cambonie G, Lahaie I, Lê NL, Samarani S, Ahmad A, Lavoie JC, Oligny LL, Pladys P, Hardy P, Nuyt AM (2006) Exaggerated vasomotor response to ANG II in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet during gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R1060–R1068. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00798.2005>
48. Linnér A, Almgren M (2020) Epigenetic programming-the important first 1000 days. *Acta Paediatr* 109:443–452. <https://doi.org/10.1111/apa.15050>

Tabelas

Tabela 1. Parâmetros maternos e da prole

	Controle	Restrição dietética
Peso corporal materno DG0 (g)	225,3 ± 5,4 (n=11)	226,0 ± 7,0 (n=12)
Variação do peso corporal materno (g)	93.7 ± 4.5 (n=11)	20.0 ± 6.8 *** (n=12)
Número de filhotes	9.00 ± 0.66 (n=11)	7.83 ± 0.69 (n=12)
Peso corporal da prole (g)	6.12 ± 0.15 (n=11)	5.43 ± 0.15** (n=12)
Peso corporal aos 30 dias (g)	85 ± 3 (n=11)	80 ± 4 (n=12)
Peso corporal aos 120 dias (g)	366 ± 8 (n=11)	349 ± 9 (n=12)
Peso renal aos 120 dias (g)	1.22 ± 0.03 (n=11)	1.12 ± 0.03* (n=12)
Razão peso renal/ peso corporal (%)	0.67 ± 0.01 (n=11)	0.65 ± 0.02 (n=12)

Os valores são média ± SEM. O grupo Controle é formado pelas crias e mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole e as mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética de controle. O n experimental é apresentado entre parênteses. DG0 = dia gestacional zero. As médias foram comparadas pelo teste t de Student não pareado: *P<0,05; ** P < 0,01 e *** P < 0,001.

Figuras

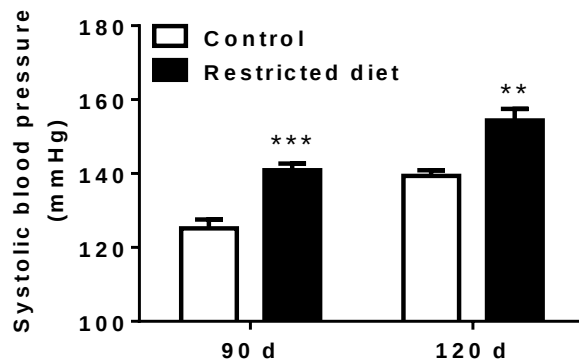


Fig. 1 Pressão arterial sistólica avaliada na prole adulta nas idades de 90 e 120 dias. O grupo Controle é formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética controle. O n experimental variou entre 7-11. Os valores são média $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA de duas vias seguida do teste de Bonferroni: *** $P < 0,001$ e ** $P < 0,01$ versus grupo controle pareado por idade.

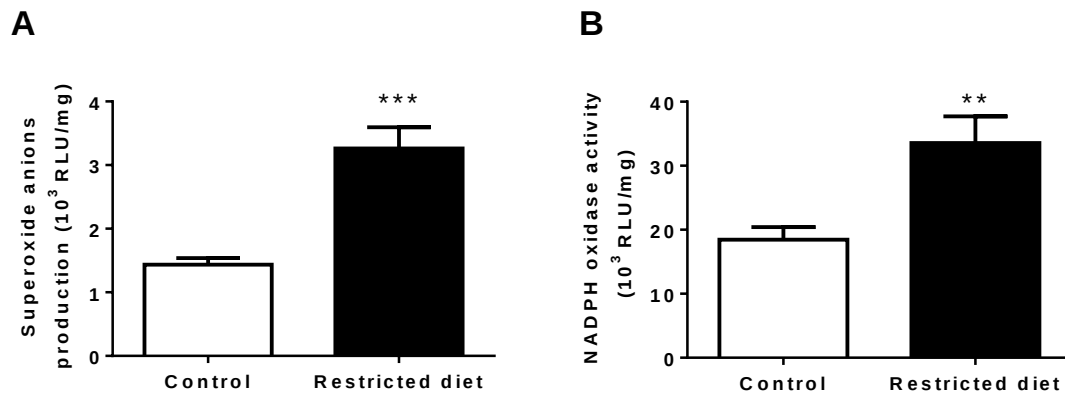


Fig. 2 Produção de ânion superóxido basal (a) e atividade da NADPH oxidase (b) avaliadas em todo o rim obtido de ratos com 120 dias de idade. O grupo Controle é formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética controle. O n experimental variou entre 6-7. As barras representam média $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas usando o teste t de Student não pareado: *** $P < 0,001$ e ** $P < 0,01$ versus grupo controle.

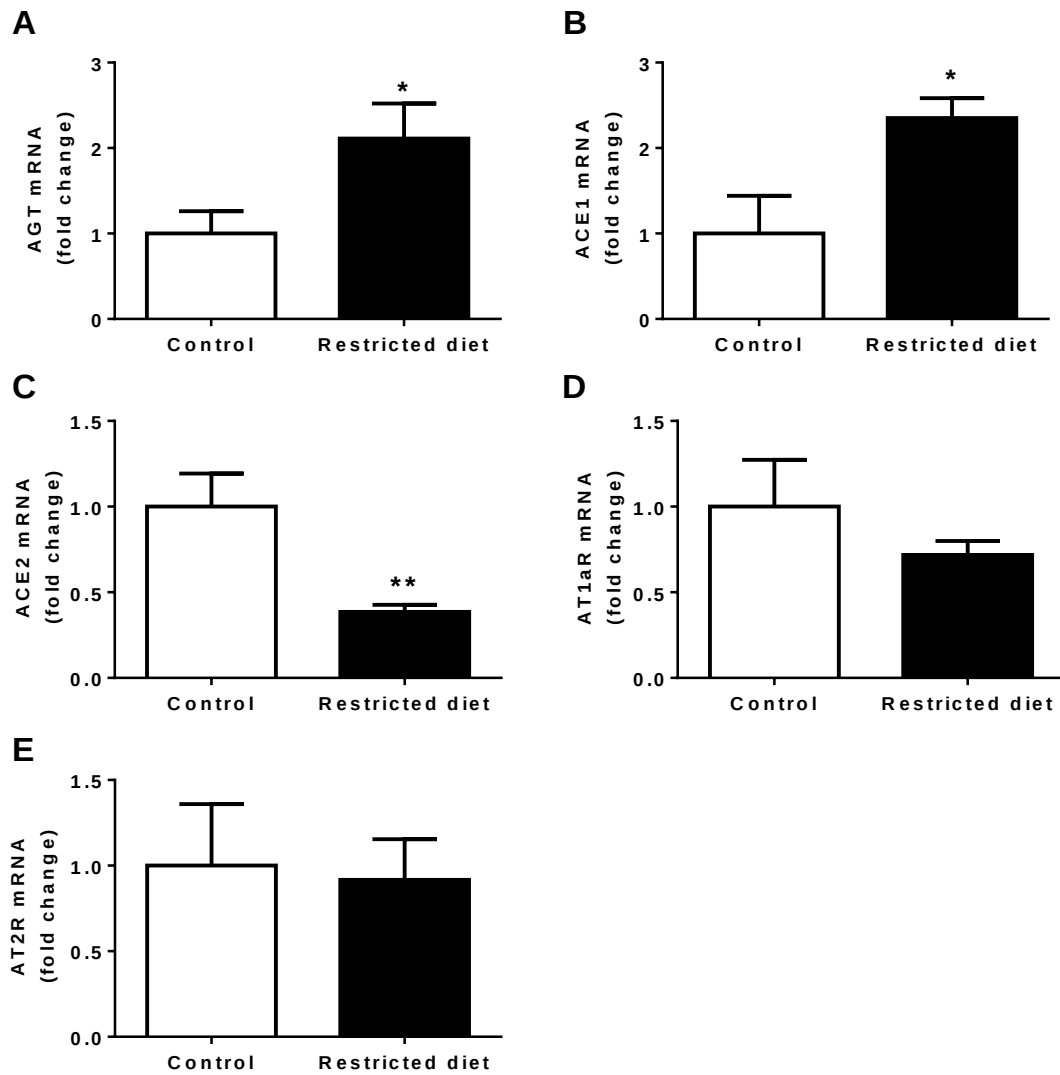


Fig. 3 Níveis de mRNA para componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em todo o rim de ratos com 120 dias de idade: angiotensinogênio (a), ACE1 (b), ACE2 (c), AT1aR (d) e AT2R (e). O grupo Controle é formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética controle. O n experimental variou entre 5-8. As barras representam média $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas usando o teste t de Student não pareado: ** $P < 0,01$ e * $P < 0,05$ versus grupo Controle.

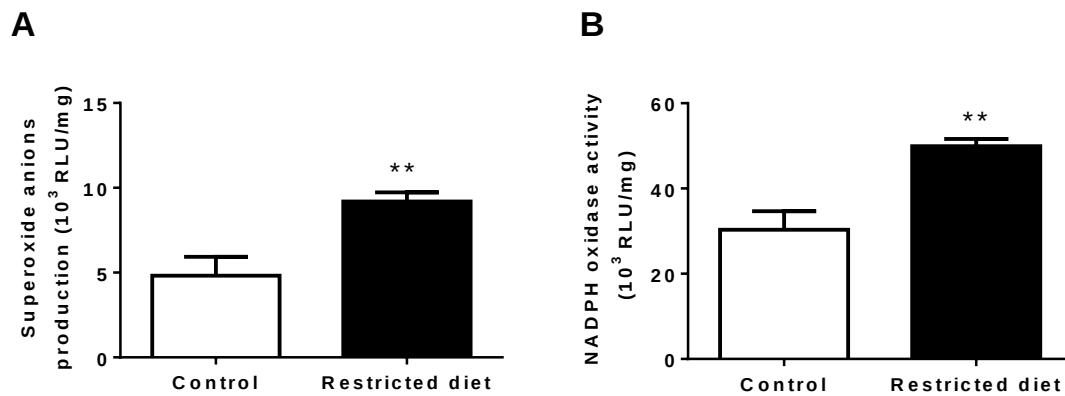


Fig. 4 Produção de ânion superóxido basal (a) e atividade de NADPH oxidase (b) avaliada em tecido adiposo branco subcutâneo (sWAT) obtido de ratos com 120 dias de idade. O grupo Controle é formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética controle. O n experimental variou entre 6-7. As barras representam média $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas usando o teste t de Student não pareado: **P < 0,01 versus grupo controle.

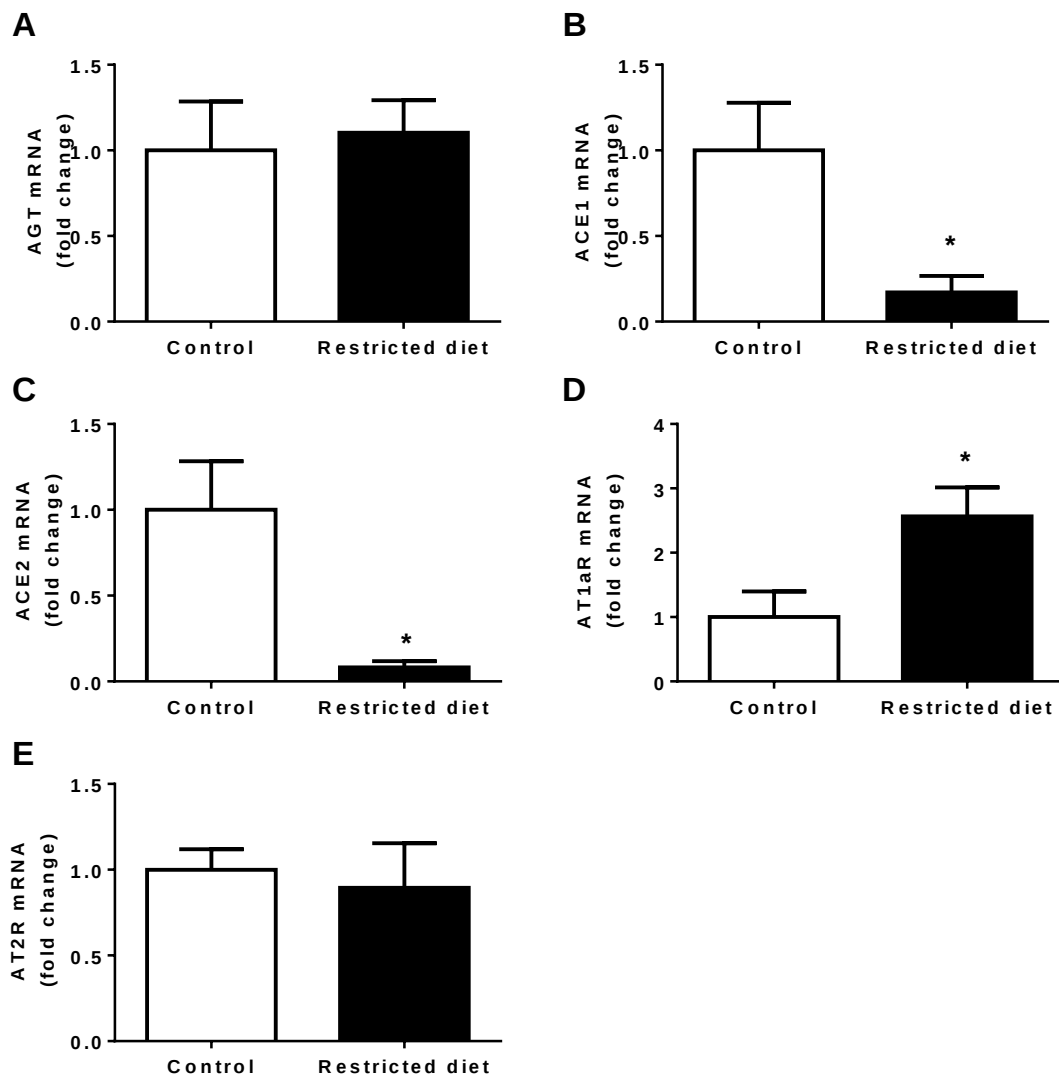


Fig. 5 Níveis de mRNA para componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em tecido adiposo branco subcutâneo (sWAT) de ratos com 120 dias de idade: angiotensinogênio (a), ACE1 (b), ACE2 (c), AT1aR (d) e AT2R (e). O grupo Controle é formado por ratas obtidas de mães mantidas com dieta ad libitum durante a gestação. O grupo de dieta restrita compreende a prole de mães mantidas com restrição de 50% da ingestão dietética controle. O n experimental variou entre 4-5. As barras representam média $\pm$ SEM. As análises estatísticas foram realizadas usando o teste t de Student não pareado: * $P < 0,05$ versus grupo controle.

5 CONCLUSÃO

A desnutrição intrauterina programa um aumento da expressão de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona no córtex renal e no tecido adiposo branco de ratos adultos, sendo essas alterações possíveis mecanismos subjacentes a programação da hipertensão. Além disso, é possível que essas alterações apresentem uma importante interação com a NADPH oxidase, induzindo sua ativação em ambos tecidos e um mecanismo de retroalimentação positiva na ativação do SRAA.

Dessa forma, podemos concluir que o tecido adiposo é sensível a eventos adversos intrauterinos, e suas alterações funcionais devem ser consideradas no estudo e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em indivíduos com histórico de retardo do crescimento intrauterino.

REFERÊNCIAS

- ADAMCZAK, M. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. **Am J Hypertens**, v. 16, n. 1, p. 72-5, 2003.
- AHMAD, S. et al. Depot and sex-specific implications for adipose tissue expandability and functional traits in adulthood of late prenatal and early postnatal malnutrition in a precocial sheep model. **Physiological Reports**, v. 8, n. 19, p. 1–18, 2020.
- AKAZAWA, Y. et al. Cardiovascular remodeling and dysfunction across a range of growth restriction severity in small for gestational age infants - Implications for fetal programming. **Circulation Journal**, v. 80, n. 10, p. 2212–2220, 2016.
- ALEXANDER, B. T. The impact of nutritional insults during fetal life on blood pressure. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 61, p. S5–S6, 2015.
- ALMEIDA, L. F. et al. Role of the renin-angiotensin system in kidney development and programming of adult blood pressure. **Clinical Science**, v. 134, n. 6, p. 641–656, 2020.
- ALWASEL, S. H. et al. Maternal protein restriction reduces angiotensin II AT1 and AT2 receptor expression in the fetal rat kidney. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 33, n. 4, p. 251–259, 2010.
- AMANSO, A.; LYLE, A.; GRIENDLING, K. NADPH Oxidases and Measurement of Reactive Oxygen Species. In: MEDIA, S. S. (Ed.). **Hypertension: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology**. [s.l: s.n.]. v. 1527p. 219–232.
- ANWAR, M. A. et al. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. **Vascul Pharmacol**, v. 82, p. 41-50, 2016.
- ARIMA, Y.; FUKUOKA, H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. **Journal of Cardiology**, v. 76, n. 1, p. 14–17, 2020.
- ARMENGAUD, J. B. et al. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. **Reproductive Toxicology**, n. October, 2020.
- AWAZU, M. et al. Maternal undernutrition aggravates renal tubular necrosis and interstitial fibrosis after unilateral ureteral obstruction in male rat offspring. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, p. 1–15, 2019.
- BAÑOS-GÓMEZ, R. et al. Undernutrition in the parental and first generation provokes an organ-specific response to oxidative stress on neonates of second filial generation of Wistar rats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 101, n. 2, p. 267–274, 2017.
- BARKER, D. J. P. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **British Medical Journal**, v. 298, n. 6673, p. 564–567, 1989.
- BATU, M. P. et al. Association between severe acute malnutrition during childhood and blood pressure during adulthood in the eastern Democratic Republic of the Congo: the Lwiro

cohort study. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, p. 847, 2021.

BELKACEMI, L. et al. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. **Biology of Reproduction**, v. 83, n. 3, p. 325–331, 2010.

BERENDS, L. M. et al. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an insulin-resistant phenotype in adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 8, p. 1051–1057, 2013.

BHUNU, B. et al. Insights into the Mechanisms of Fetal Growth Restriction-Induced Programming of Hypertension. **Integr Blood Press Control**, v. 9, n. 14, p. 141-152, 2021.

BLACKMORE, H. L.; OZANNE, S. E. Programming of cardiovascular disease across the life-course. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 83, p. 122–130, 2015.

BORGHI, F. et al. The influence of angiotensin II and RAAS blockers on lipolytic and glycolytic activity in isolated adipocytes from Wistar, Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 520, n. November 2020, p. 111086, 2020.

BRENNER, B. M.; CHERTOW, G. M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. **Am J Kidney Dis**, v. 23, n. 2, p. 171–5, 1994.

BRIANA, D. D.; MALAMITSI-PUCHNER, A. Intrauterine growth restriction and adult disease: The role of adipocytokines. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 3, p. 337–347, 2009.

BROWN, N. K. et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 34, n. 8, p. 1621–1630, 2014.

CABRAL, E. V. et al. Alpha-Tocopherol during lactation and after weaning alters the programming effect of prenatal high salt intake on cardiac and renal functions of adult male offspring. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 46, n. 12, p. 1151-1165, 2019.

CAMPBELL, N. R. C. et al. Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la Región de las Américas. **Rev Panam Salud Publica**, v. 46, n. e54, 2022.

CARLYLE, M. et al. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. **Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 496-501, 2002

CASTRO-RODRÍGUEZ, D. C. et al. Maternal interventions to prevent adverse fetal programming outcomes due to maternal malnutrition: Evidence in animal models. **Placenta**, v. 102, n. February, p. 49–54, 2020.

CHATMETHAKUL, T.; ROGHAI, R. D. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 1, p. T21–T32, 2019.

CHEN, W. et al. Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from

childhood to young adulthood. **American Journal of Epidemiology**, v. 176, n. SUPPL. 7, p. 99–105, 2012.

CHENG, K. K. et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. **Diabetes**, v. 56, n. 5, p. 387–94, 2007.

CHEW, L. C.; VERMA, R. **Fetal Growth Restriction**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>>. Acesso em 09 Jan. 2020.

CHOUCHANI, E.; KAJIMURA, S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. **Nat Metab**, v. 1, n. 2, p. 189–200, 2019.

CHRISTIAN, P.; STEWART, C. P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. **Journal of Nutrition**, v. 140, n. 3, p. 437–445, 2010.

COSTA-SILVA, J. H. et al. Developmental origins of cardiometabolic diseases: Role of the maternal diet. **Frontiers in Physiology**, v. 7, n. NOV, p. 1–8, 2016.

CYPESS, A. M.; KAHN, C. R. The role and importance of brown adipose tissue in energy homeostasis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 22, n. 4, p. 478–484, 2010.

DAS, E. et al. Adipose Tissue and Modulation of Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 11, p. 17–19, 2018.

DEMICHEVA, E.; CRISPI, F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: Cardiovascular disorders. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 36, n. 2, p. 143–153, 2014.

DESAI, M.; ROSS, M. G. Fetal programming of adipose tissue: Effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 29, n. 3, p. 237–245, 2011.

DIDION, S. P. A novel genetic model to explore the Brenner hypothesis: Linking nephron endowment and number with hypertension. **Medical Hypotheses**, v. 106, p. 6–9, 2017.

FAO, et. al. **The State of Food Security and Nutrition in the World 2021**. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. Rome, 2021.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. **Wiley Online Library**, v. 8, n. 3, 2018.

FASSHAUER, M.; BLUHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends Pharmacol Sci**, v. 36, n. 7, p. 461–70, 2015.

FEIJÓO-BANDÍN, S et al. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 20, p. 7711, 2020.

FERREIRA, D. J. S. et al. Mitochondrial bioenergetics and oxidative status disruption in brainstem of weaned rats: Immediate response to maternal protein restriction. **Brain**

Research, v. 1642, p. 553–561, 2016.

FOUNTAIN, J. H.; LAPPIN, S. L. **Physiology, Renin Angiotensin System**. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>>. Acesso em 09 Jan. 2021.

FRANCO, M. C. P. et al. Influence of birth weight on the renal development and kidney diseases in adulthood: Experimental and clinical evidence. **International Journal of Nephrology**, v. 2012, 2012.

GUARNER-LANS, V. et al. Early programming of adult systemic essential hypertension. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1–28, 2020.

GYÖRGY, C. DOHaD: A disease-oriented, epoch-making, British-originated theory with Hungarian roots. **Orvosi Hetilap**, v. 161, n. 16, p. 603–609, 2020.

HABIB, S.; ZHANG, Q.; BAUM, M. Prenatal Programming of Hypertension in the Rat: Effect of Postnatal Rearing. **Nephron Extra**, v. 1, n. 1, p. 157–165, 2011.

HOFFMAN, D. J.; REYNOLDS, R. M.; HARDY, D. B. Developmental origins of health and disease: Current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 12, p. 951–970, 2017.

HSU, C. N.; TAIN, Y. L. The Double-Edged Sword Effects of Maternal Nutrition in the Developmental Programming of Hypertension. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1917, 2018.

HUANG, C. et al. Elevated levels of protein in urine in adulthood after exposure to the Chinese famine of 1959-61 during gestation and the early postnatal period. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 6, p. 1806–1814, 2014.

JÄRVELIN, M. R. et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 Northern Finland birth cohort. **Hypertension**, v. 44, n. 6, p. 838–846, 2004.

JIANG, S. Z. et al. Obesity and hypertension. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 12, n. 4, p. 2395–2399, 2016.

JUAN, C. C. et al. Angiotensin II enhances insulin sensitivity in vitro and in vivo. **Endocrinology**, v. 146, n. 5, p. 2246–2254, 2005.

KAJIMURA, S.; SPIEGELMAN, B. M.; SEALE, P. Brown and beige fat: Physiological roles beyond heat generation. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 546–559, 2015.

KANDA, T. et al. Low birth weight trends: possible impacts on the prevalences of hypertension and chronic kidney disease. **Hypertension Research**, v. 43, n. 9, p. 859–868, 2020.

KENNEDY, G. C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. **Proc R Soc Lond B Biol Sci**, v. 140, n. 901, p. 578-96, 1953.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 6, p. 2548-56, 2004.

KIM, D. H. et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension**, v. 62, n. 1, p. 27-32, 2013.

KNOP, M. R. et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 23, 2018.

LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 28, n. s1, p. 1–14, 2014.

LEE, Y. Q. et al. The relationship between maternal nutrition during pregnancy and offspring kidney structure and function in humans: A systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018.

LEGGIO, M. et al. The relationship between obesity and hypertension: An updated comprehensive overview on vicious twins. **Hypertension Research**, v. 40, n. 12, p. 947–963, 2017.

LI, X. et al. Intratubular and Intracellular Renin-Angiotensin System in The Kidney: A Unifying Perspective in Blood Pressure Control. **Clin Sci (Lond)**, v. 132, n. 13, p. 1383–1401, 2018.

LONGO, M. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019.

LU, S. C. et al. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 18, n. 9, p. 399-405, 2020

LUMBERS, E. R. et al. Programming of Renal Development and Chronic Disease in Adult Life. **Frontiers in Physiology**, v. 11, n. July, p. 1–16, 2020.

LUYCKX, V. A.; BRENNER, B. M. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes - A global concern. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 3, p. 135–149, 2015.

MAJZUNOVA, M. et al. Redox signaling in pathophysiology of hypertension. **Journal of Biomedical Science**, v. 20, n. 1, p. 1, 2013.

MESQUITA, F. F.; GONTIJO, J. A. R.; BOER, P. A. Expression of renin-angiotensin system signalling compounds in maternal protein-restricted rats: Effect on renal sodium excretion and blood pressure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 2, p. 380–388, 2010.

MINK, J. et al. Associations between early-life food deprivation during World War II and risk of hypertension and type 2 diabetes at adulthood. **Sci Rep**, n. 5741, 2020.

NAKAMURA, K, et al. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. **J Cardiol**, v. 63, n. 4, p. 250-9, 2014.

NÜSKEN, E. et al. Impact of early-life diet on long-term renal health. **Molecular and Cellular Pediatrics**, v. 1, p. 1–9, 2020.

PAHLAVANI, M. et al. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose tissue. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 4, p. 1137–1150, 2017.

PAN, W. W.; MYERS, M. G. Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. **Nat Rev Neurosci**, v. 19, n. 2, p. 95-105, 2018.

PAIXÃO, A. D.; ALEXANDER, B. T. How the kidney is impacted by the perinatal maternal environment to develop hypertension. **Biology of Reproduction**, v. 89, n. 6, p. 1–10, 2013.

PINHEIRO, T. DE A. et al. Obesity and malnutrition similarly alters the renin–angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 48, p. 74–82, 2017.

ROCHA, J. S. et al. Maternal high-sodium intake affects the offspring' vascular renin-angiotensin system promoting endothelial dysfunction in rats. **Vascul Pharmacol**, v. 115, p. 33-45, 2019.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, P. et al. Implication of oxidative stress in fetal programming of cardiovascular disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. MAY, p. 1–13, 2018.

ROSEBOOM, T.; DE ROOIJ, S.; PAINTER, R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. **Early Human Development**, v. 82, n. 8, p. 485–491, 2006.

SAHAJPAL, V.; ASHTON, N. Increased glomerular angiotensin II binding in rats exposed to a maternal low protein diet in utero. **Journal of Physiology**, v. 563, n. 1, p. 193–201, 2005.

SCHÜTTEN, M. T. J. et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. **Physiology**, v. 32, n. 3, p. 197–209, 2017.

SEDEEK, M. et al. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: Friend and foe. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 10, p. 1512–1518, 2013.

SIMONDS, S. E. et al. Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity. **Cell**, v. 159, n. 4, p. 1404-1416, 2014

SWALI, A. et al. Cell cycle regulation and cytoskeletal remodelling are critical processes in the nutritional programming of embryonic development. **PLoS ONE**, v. 6, n. 8, p. 1–10, 2011.

TAIN, Y. L.; HSU, C. N. Interplay between oxidative stress and nutrient sensing signaling in the developmental origins of cardiovascular disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, 2017.

TAIN, Y. L. et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with developmental programming of adult kidney disease and hypertension in offspring of streptozotocin-treated mothers. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. 55420, 2013.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E.; LIEW, W. P. P. Nutrients and oxidative stress: Friend or foe? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018.

THOMPSON, L. P.; AL-HASAN, Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. **Journal of Pregnancy**, v. 2012, 2012.

TIKANMÄKI, M. et al. Prenatal determinants of physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescence - Northern Finland Birth Cohort 1986 study. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.

TYURIN-KUZMIN, P. A. et al. Angiotensin receptor subtypes regulate adipose tissue renewal and remodelling. **FEBS Journal**, v. 287, n. 6, p. 1076–1087, 2020.

VARGAS-CASTILLO, A. et al. Angiotensin-(1-7) induces beige fat thermogenesis through the Mas receptor. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 103, p. 154048, 2020.

VIEIRA-FILHO, L. D. et al. Renal molecular mechanisms underlying altered Na⁺ handling and genesis of hypertension during adulthood in prenatally undernourished rats. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 11, p. 1932–1944, 2014.

VIEIRA-FILHO, L. D. Oxidative stress induced by prenatal LPS leads to endothelial dysfunction and renal haemodynamic changes through angiotensin II/NADPH oxidase pathway: Prevention by early treatment with α -tocopherol. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, v. 1894, n. 12, p. 3577-3587, 2018.

WATANABE, I. K. M. et al. Up-regulation of renal renin-angiotensin system and inflammatory mechanisms in the prenatal programming by low-protein diet: Beneficial effect of the post-weaning losartan treatment. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 9, n. 5, p. 530–535, 2018.

XIE, C.; CHEN, Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? **Curr Rheumatol Rep**, v. 21, n. 12, p. 71, 2019.

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, n. 6941, p. 762-9, 2003.

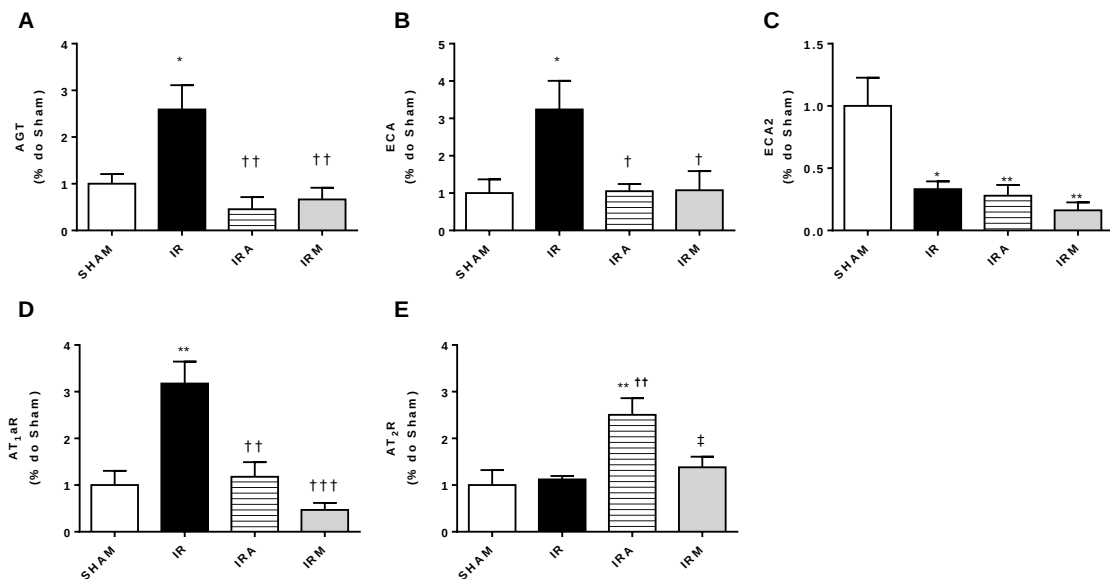
YANG, T.; XU, C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: An update. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 1040–1049, 2017.

YZYDORCZYK, C. et al. Exaggerated vasomotor response to ANG II in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet during gestation. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 291, n. 4, p. 1060–1068, 2006.

YZYDORCZYK, C. et al. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches. **J Dev Orig Health Dis**, v. 8, n. 4, p. 448-464, 2017

APÊNDICE A – O MICOFENOLATO DE MOFETILA E A APOCININA PREVINEM AS ALTERAÇÕES INDUZIDAS PELA ISQUEMIA-REPERFUSÃO NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E NAS ATPASES TRANSPORTADORAS DE Na⁺ NO TÚBULO PROXIMAL EM RATOS

Jéssica S. S. Albuquerque, Shirley M. Sousa, **Leiliandry A. Melo**, Natália K. S. Lima, Jeoadã L. Silva, Gabriella R. Almeida, Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio D. Vieira

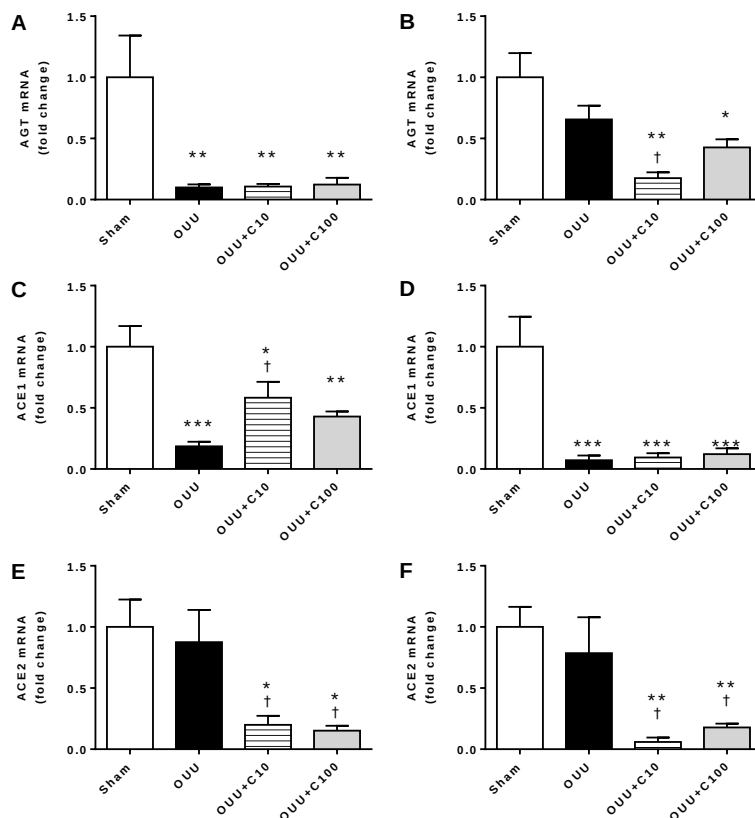


Expressão renal de RNAm dos componentes do sistema renina-angiotensina no *cortex corticis* de ratos submetidos a isquemia-reperfusão renal: angiotensinogênio (A), ECA (B), ECA2 (C), AT_{1a}R (D) e AT₂R (E). Dados expressos como média ± EPM. Sham = ratos submetidos a simulação da cirurgia (n=8); IR = ratos submetidos a isquemia/reperfusão (IR) renal (n=8); IRM = ratos submetidos a isquemia/reperfusão (IR) renal tratados com micofenolato de mofetila (n=8); IRA = ratos submetidos a isquemia/reperfusão (IR) renal tratados com apocinina. A comparação entre as medias dos grupos foi realizada pela ANOVA seguida do teste de Tukey: *P<0,05; e **P<0,01 vs. Sham; ††P<0,01; e †††P<0,001 Vs. IR; †P<0,05 vs. IRA.

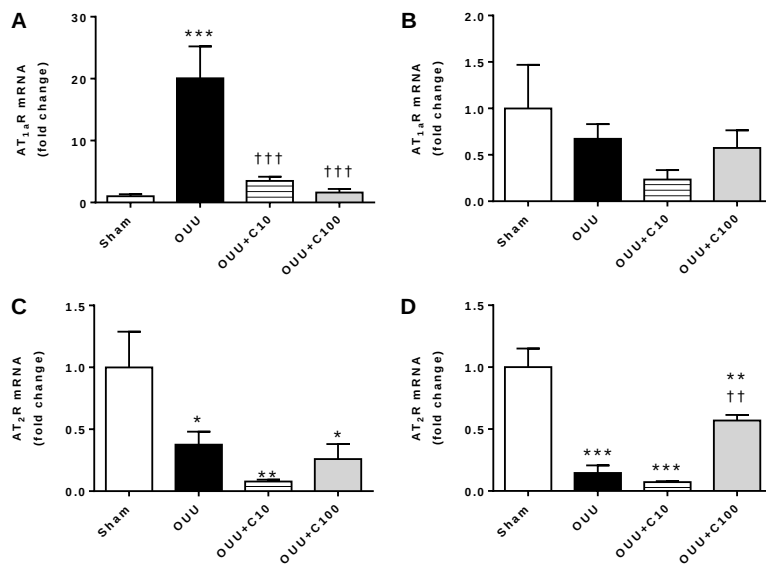
A isquemia-reperfusão renal induzida em ratos adultos induz uma ampla alteração na expressão do RNAm para os componentes do SRA. Os ratos submetidos a IR apresentaram maior expressão de RNAm do AGT (150%, P<0,05), da ECA (200%, P<0,05) e do AT_{1a}R (200%, P<0,01) do que o grupo Sham. Por outro lado, a expressão da ECA2 foi cerca de 70% menor (P<0,05) no grupo IR em relação ao grupo Sham. Os tratamentos com o imunossupressor micofenolato de mofetila e o inibidor da NADPH oxidase apocinina previnem as alterações induzidas pela IR na expressão do RNAm desses componentes do SRA. A IR não afeta a expressão do RNAm do AT₂R, contudo o tratamento com a apocinina aumentou sua expressão.

APÊNDICE B - O CELECOXIBE ATENUA A EXPRESSÃO DO RNAM PARA O AT1AR E A ATIVIDADE DA NADPH OXIDASE NO CÓRTEX RENAL EM UM MODELO DE FIBROSE INDUZIDA POR OBSTRUÇÃO URETERAL UNILATERAL

Gabriela Rodrigues Almeida, Leiliandry de Araújo Melo, Jeoadã Karollyne Silva, Jessica Santos Schirato Albuquerque, Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro, Natalia Kryzia dos Santos Lima, Marry Aneyts de Santana Cirilo, Luydson Richardson Silva Vasconcelos; Leucio Duarte Vieira



Efeito do celecoxibe na expressão de RNAm para angiotensinogênio (AGT), isoforma 1 da enzima conversora de angiotensina (ACE1), e isoforma 2 da enzima conversora de angiotensina (ACE2) em ratos submetidos obstrução ureteral unilateral (OUU). Painéis A, C, e E apresentam dados do rim obstruído, enquanto que os painéis B, D, e F apresentam dados do rim contralateral. Sham: ratos submetidos ao procedimento cirúrgico da OUU com exceção da obstrução do ureter; OUU: ratos submetidos ao procedimento de OUU; OUU+C10: ratos submetidos ao procedimento de OUU e tratamento com celecoxibe (10 mg/kg de peso corpóreo); e OUU+C100: ratos submetidos ao procedimento de OUU e tratamento com celecoxibe (100 mg/kg de peso corpóreo). O número experimental variou entre 4-6 ensaios por grupo. Dados expressos como média $\pm$ EPM. A comparação entre as médias dos grupos foi realizada pela análise de variância de uma-via seguida pelo teste de Tukey: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, e *** $P < 0,001$ vs. Sham; † $P < 0,05$ vs. OUU.



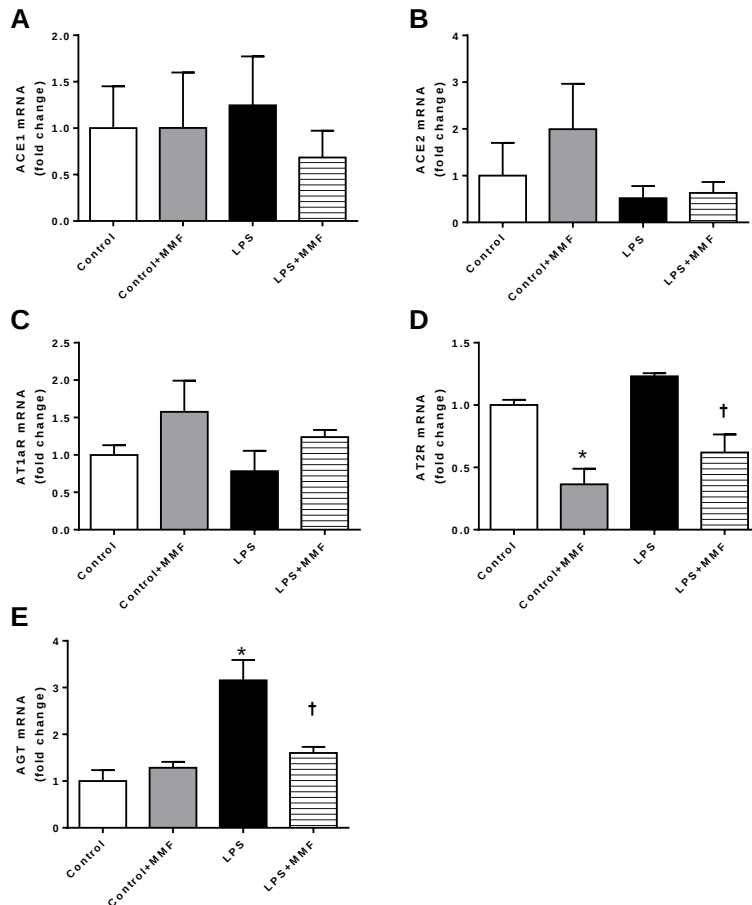
Efeito do celecoxibe na expressão de RNAm para o receptor AT1a receptor (AT1aR) e receptor AT2 (AT2R) em ratos submetidos à obstrução ureteral unilateral (UO). Painéis A, C, e E apresentam dados do rim obstruído, enquanto que os painéis B, D, e F apresentam dados do rim contralateral. Sham: ratos submetidos ao procedimento cirúrgico da OUU com exceção da obstrução do ureter; OUU: ratos submetidos ao procedimento de OUU; OUU+C10: ratos submetidos ao procedimento de OUU e tratamento com celecoxibe (10 mg/kg de peso corpóreo); e OUU+C100: ratos submetidos ao procedimento de OUU e tratamento com celecoxibe (100 mg/kg de peso corpóreo). O número experimental variou entre 4-6 ensaios por grupo. Dados expressos como média $\pm$ EPM. A comparação entre as médias dos grupos foi realizada pela análise de variância de uma-va seguida pelo teste de Tukey: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ e *** $P < 0,001$ vs. Sham; †† $P < 0,01$ e ††† $P < 0,001$ vs. OUU.

A obstrução ureteral unilateral induzida em ratos adultos diminuiu a expressão de RNAm para angiotensinogênio (90%, $P < 0,01$) e para ACE1 (80%, $P < 0,001$) no rim obstruído em comparação com o grupo Sham. No rim contralateral, apenas a expressão de RNAm para ACE1 foi diminuída (90%, $P < 0,001$) por UUO. Ambas as doses de celecoxibe (antagonista da COX-2) não influenciaram os níveis de RNAm para AGT ou ACE1 no rim obstruído, nem os níveis de ACE1 no rim contralateral. Por outro lado, ambos os grupos tratados com celecoxibe apresentaram redução ($P < 0,05$) da expressão de RNAm para AGT no rim contralateral. O tratamento com celecoxibe também diminuiu a expressão de RNAm para ACE2 no rim obstruído ou no rim contralateral.

A OUU aumentou a expressão de RNAm para AT1aR em aproximadamente 20 vezes ($P < 0,001$) no rim obstruído comparado ao grupo Sham. Em contraste, no rim contralateral, não foi alterada. Por outro lado, o grupo UUO apresentou menor expressão de RNAm para AT2R do que os ratos Sham tanto no rim obstruído quanto no rim contralateral. O rim obstruído de ambos os grupos que receberam celecoxib apresentou menor conteúdo de RNAm para AT1aR do que os grupos não tratados. Por outro lado, a expressão de RNAm para AT2R no rim obstruído não foi influenciada pelo tratamento com celecoxib; porém, foi estimulado no grupo que recebeu a droga na maior dose.

APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DO PAPEL DO SISTEMA IMUNE NA LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA PELA SEPSE EM RATOS

Lucas C. S. Siqueira, **Leiliandry A. Melo**, Luís O. M. C. Lima, Marry A. S. Cirilo, Natália K. S. Lima, Luydson R. S. Vasconcelos, Leucio D. Vieira



Expressão renal de RNAm dos componentes do sistema renina-angiotensina no *cortex corticis* de ratos submetidos a indução de sepse por administração de LPS: (A) ECA, (B) ECA2, (C) AT1aR, (D) AT2R, e (E) angiotensinogênio (AGT). Dados expressos como média $\pm$ EPM. Control = ratos Controle (n=8); Control+MMF = ratos Controle tratados com o imunossupressor micofenolato de mofetila (MMF) (n=8); LPS = ratos submetidos à administração de LPS (n=8); e Control+MMF = ratos submetidos à administração de LPS e tratados com o MMF. A comparação entre as medias dos grupos foi realizada pela ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey: *P<0,05 vs. Control; †P<0,05 vs. LPS.

Os ratos submetidos a administração de LPS não apresentaram alteração na expressão do RNAm para ECA1, ECA2, AT1aR ou AT2R. Contudo, o LPS promoveu elevação dos níveis de angiotensinogênio. O tratamento com MMF induziu uma diminuição no conteúdo de RNAm para AT2R tanto no grupo Controle como no grupo LPS. Além disso, o MMF preveniu a elevação da expressão do RNAm para angiotensinogênio induzida pelo LPS.