

Impacto da sepse sobre a função renal em modelo experimental e a perspectiva do tratamento com vesículas extracelulares.

Caroline Muiler Barbosa Nogueira¹, Carolina Monteiro de Lemos Barbosa², André Luiz Menezes¹, Carla Medeiros da Silva¹, Felipe Mateus dos Santos Ornellas¹, Débora dos Santos Ornellas¹, Patrícia Rieken Macedo Rocco³, Christina Maeda Takiya⁴, Marcelo Marcos Morales¹.

1 Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; **2** Laboratório de Pesquisa Clínica e Experimental em Biologia Vascular, Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ - Rio de Janeiro (RJ), Brazil; **3** Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; **4** Laboratório de Imunopatologia, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Objetivo

Avaliar os efeitos da lesão renal aguda induzida pela ligadura e diferentes quantidades de perfurações cecais (CLP) e verificar o papel terapêutico das vesículas extracelulares (VEs) derivadas de células mesenquimais de tecido adiposo (AD-MSC).

Métodos

Para caracterização do modelo experimental, ratos *Wistar* machos com 12 semanas foram distribuídos nos grupos: *Sham* (cirurgia sem ligadura e perfuração do ceco), CLP2P, CLP5P, CLP10P (ligadura seguida de 2, 5 ou 10 perfurações no ceco). Para investigar o efeito das VEs: *Sham*, CLP10P+SAL (administração de solução de NaCl 0,9% estéril) e CLP10P+VE (VE derivadas de 10⁶ AD-MSC), via jugular, 30 minutos após a cirurgia e eutanasiados 72h após o início do protocolo. Foram coletadas amostras de sangue, urina e tecido renal. Os seguintes parâmetros foram analisados: função renal; histologia por coloração de PAS e HE; níveis relativos de RNAs mensageiros de biomarcadores de lesão como IL-18, IL-1 β , KIM-1 e a NGAL.

Resultados

Não houve diferença significativa na concentração da creatinina plasmática entre os grupos analisados, porém foi verificada a redução do fluxo urinário nos CLP5P (0,007 \pm 0,0007) e 10P (0,006 \pm 0,0012) em comparação com o *Sham* (0,010 \pm 0,0008), mas somente os CLP10P apresentaram uma redução significativa do ritmo de filtração glomerular (RFG) (52%), aumento na fração de excreção (FE) de Na⁺ (84%) e redução da FE de K⁺(75%) em comparação com o *Sham*. Alterações histológicas na estrutura tubular verificados pela coloração com PAS e HE foram evidentes nos grupos CLP2P, 5P e mais intensas no grupo CLP10P. Além disso, somente o grupo CLP 10P apresentou aumento nos níveis relativos de RNAm de pró-IL-18 (15,00 \pm 5,24), pró-IL-1 β (22,96 \pm 4,99), KIM-1 (15,00 \pm 5,24) e a NGAL (9,36 \pm 2,90) quando comparados ao grupo *Sham*. A administração de VEs aumentou significativamente a sobrevivência dos CLP10P, igualando-se ao grupo *Sham* (100%), diferente do grupo sem tratamento (44,1%). Verificou-se a melhora da função renal com aumento do RFG (44%) e redução do *escore* de lesão (40%) em comparação com o grupo CLP10P+SAL.

Conclusão

O modelo com dez perfurações foi o mais eficaz para induzir a LRA e a utilização de VEs teve efeito benéfico na função renal de ratos submetidos a sepse pelo modelo CLP10P, quando administrado precocemente após o insulto inicial.