



ANÁLISE COMPARATIVA DO EFEITO PROTETOR DA NARINGENINA EM PARÂMETROS CARDIOVASCULARES DE RATOS NORMOTENSOS E HIPERTENSOS SUBMETIDOS AO MODELO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO

Anelize Dada, Mariana Zanovello, Jeniffer Cristovão Moser, Sabrina Lucietti Dick Orengo, Martina Odebrecht Cavichiolo, Eleine Renata Bidinha, Rita de Cassia Melo Vilhena de Andrade Fonseca da Silva, Thaise Boeing, Valdir Cechinel Filho, Priscila de Souza

Área: Fitoquímica, Biotecnologia e Farmacologia de Plantas Medicinais

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas as maiores causas de morte no Brasil e no mundo (1), principalmente por doenças isquêmicas do coração e acidentes vasculares encefálicos (AVE). Dentre as doenças isquêmicas, o infarto agudo do miocárdio (IAM) figura como uma das principais emergências médicas, resultado da obstrução aguda de uma artéria coronária e consequente bloqueio do fluxo sanguíneo (2). Ações fundamentais para evitar a obstrução das artérias e, conseqüentemente, o infarto agudo do miocárdio envolvem a prática regular de exercícios físicos, alimentação balanceada, cessar o tabagismo e controlar os fatores de risco, como diabetes, hipertensão arterial e colesterol elevado. Nesse ínterim, destacam-se estratégias alternativas à base de plantas medicinais, as quais são utilizadas como tratamento preventivo, visto as propriedades farmacológicas que algumas plantas podem apresentar. Os flavonóides são um dos principais grupos de bioativos obtidos de plantas medicinais, possuem propriedades benéficas ao ser humano, podendo ser obtido através de frutas e vegetais, como as do gênero Citrus (3). A naringenina é um dos flavonóides mais estudados e é encontrada em frutas cítricas. Orhan et al. (2015) (4) mostraram que a naringenina diminuiu os níveis de LDL e triglicerídeos, aumentou o HDL e as defesas antioxidantes. Em modelos de isquemia-reperfusão do miocárdio, a naringenina mostrou efeito cardioprotetor (5).

Objetivos: O presente estudo visou a avaliar os efeitos protetores da naringenina (NAR) em parâmetros cardiovasculares de ratos normotensos (NTR) e espontaneamente hipertensos (SHR) submetidos ao IAM pela administração de isoproterenol (ISO).

Metodologia: Os animais foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos: (I) Veículo (VEÍ) NTR; (II) VEÍ + ISO NTR; (III) NAR + ISO NTR; (IV) VEÍ SHR; (V) VEÍ + ISO SHR; (VI) NAR + ISO SHR. Foi realizada a medida da pressão arterial basal, antes de iniciar o tratamento. Os Grupos II, III, V e VI receberam ISO (85 mg/kg, sc) por dois dias em um intervalo de 24 horas para induzir o IAM. Os grupos III e VI foram pré-administrados oralmente e coadministrados com NAR diariamente por 14 dias. Durante o tratamento, foi realizada a medida da pressão arterial duas vezes na semana para analisar os efeitos da naringenina e do isoproterenol. Vinte e quatro horas após a segunda dose de ISO, os ratos foram anestesiados, e foi feita a coleta de sangue e do coração para estimativas bioquímicas. Os resultados foram expressos como a média \pm erro padrão da média (n= 6 a 8 animais em cada grupo). Para a análise estatística foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias, seguida pelo teste de Dunnett ou Bonferroni, quando aplicáveis, usando GraphPad Prism versão 8.0.1 para



Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p menor que 0,05.

Resultados: Observa-se que os SHR apresentam valores elevados de PA (sistólica, diastólica e média) quando comparados aos NTR, sem diferença significativa na FC. O tratamento com NAR foi capaz de prevenir significativamente o aumento da FC ocasionado pela administração de ISO em NTR. Observa-se uma diminuição significativa da PA no grupo SHR administrado com ISO quando comparado ao VEÍ, porém, uma diminuição gradativa aconteceu no grupo tratado com NAR (a partir do 3º dia de tratamento), dessa forma, quando foi realizada a indução por ISO, a NAR protegeu contra a queda da PA. Ao avaliar a FC, não encontramos diferença significativa entre os grupos. O grupo veículo SHR possui o peso do coração significativamente maior do que o grupo veículo NTR. Porém, após a indução do infarto, o peso do coração dos grupos ISO foi significativamente maior, quando comparados aos grupos veículos, indicando agravamento da hipertrofia cardíaca. A aorta dos grupos SHR possui peso significativamente maior do que dos grupos NTR, e a NAR foi capaz de diminuir o peso da aorta, quando comparado aos respectivos grupos veículos e tratados com ISO. Observou-se uma maior formação de coágulo nos grupos SHR, além disso, nota-se a diminuição significativa no peso do coágulo no sangue do grupo SHR tratado com NAR. O lactato não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Em contrapartida, nos níveis de LDH, houve uma diminuição no grupo NTR VEÍ + ISO. Em análise aos níveis de CK-MB, observamos que a NAR interferiu de forma positiva na redução desses níveis nos grupos SHR, porém, não foi eficaz nos grupos NTR. Percebe-se também uma grande diferença nos valores dos grupos SHR quando comparados aos NTR, o que sugere uma extensão de dano cardíaco estabelecida pelo quadro de HAS. A aorta torácica foi exposta aos vasoconstritores KCl e fenilefrina, observou-se um comprometimento na resposta contrátil em SHR para ambos os constritores. Em contrapartida, a administração de ISO não foi capaz de intensificar a hipocontratilidade observada nas aortas de SHR, ao contrário do que foi visualizado nas aortas de NTR, com significativa redução na contração para ambos os vasoconstritores testados. Porém, verificou-se ainda que o tratamento com NAR foi capaz de restaurar a contração induzida por KCl, sugerindo um efeito protetor da NAR contra os danos induzidos por ISO. Os grupos SHR possuem valores de glutathiona reduzida (GSH) superiores quando comparados aos grupos NTR. Além disso, nota-se uma diminuição nos valores de GSH nos grupos administrados com ISO. Por outro lado, ao avaliar a atividade da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Quando avaliamos os valores de atividade da catalase (CAT), percebemos que os grupos SHR possuem um valor superior quando comparados aos NTR. Os grupos NTR quando expostos ao ISO sofrem um grande aumento nos valores de CAT e glutathiona s-transferase (GST). Nos grupos SHR ocorre uma redução nos níveis de CAT e GST quando expostos ao ISO. O tratamento com NAR foi capaz de restabelecer a atividade da CAT e GST em NTR, mas não em SHR. Na análise histológica foram observadas células inflamatórias (leucócitos) entre os miocardiócitos necróticos, lipofuscina (pigmento castanho-amarelado, composto por proteínas altamente oxidadas, lipídeos e metais e



necrose). Além disso, notamos diminuição destes danos no tecido cardíaco dos grupos tratados com NAR. Também observou-se congestão vascular nos grupos expostos ao ISO, além de menor extensão de dano no tecido cardíaco dos grupos tratados com NAR.

Considerações finais: Em conjunto, os resultados do presente estudo mostram que há uma diferença fisiopatológica importante entre grupos NTR e SHR. O tratamento com NAR apresentou efeito anti-hipertensivo e atuante na redução da formação de coágulo, principalmente no grupo SHR, atenuando os danos causados pela HAS e pelo ISO. A NAR demonstrou eficácia na restauração da contração induzida por KCl nas aortas de grupos NTR e SHR. Além disso, os danos no miocárdio, analisados nas lâminas histológicas, foram menores nos grupos tratados com NAR. Ainda são necessários mais estudos para aprofundar as alterações causadas pela administração de ISO na HAS, bem como dos efeitos protetores da NAR.

Financiamento ou apoio: Não há fontes de financiamento.

Referências

1) PRÉCOMA, D. B. et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 4, n. 113, p. 787-891, 22 abr. 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190204>. 2) TORRES, R. M.; MOREIRA, M. da C. V.; SILVA, R. M. F. L. da. Propedêutica cardiovascular na atenção básica. p. 235. Belo Horizonte: Nescon/ UFMG, 2019. 3) KNEKT, P. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. The American Journal of Clinical Nutrition, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 560-568, set. 2002. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/76.3.560>. 4) ORHAN, I. et al. Naringenin and Atherosclerosis: a review of literature. Current Pharmaceutical Biotechnology, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 245-251, 2 fev. 2015. Bentham Science Publishers Ltd. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389201015666141202110216>. 5) TESTAI, L. CALDERONE, V. Nutraceutical Value of Citrus Flavanones and Their Implications in Cardiovascular Disease. Nutrients, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 502, 16 maio 2017. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050502>.