



## **EFEITO ANTIUROLÍTICO IN VITRO DA FLAVANONA GLICOSILADA NARINGENINA**

*Mariana Zanovello, Anelize Dada, Sabrina Lucietti Dick Orengo, Martina Odebrecht Cavichiolo, Priscila de Souza, Rita Vilhena*

Área: Fitoquímica, Biotecnologia e Farmacologia de Plantas Medicinais

**Introdução:** A hipertensão é um problema de saúde global, sendo que o número de adultos, em 2015, com pressão arterial elevada foi de aproximadamente um bilhão em todo o mundo (1). Quando não tratada adequadamente, a hipertensão leva à morbidade, causando danos a órgãos críticos, como cérebro, coração, vasos sanguíneos e rins (2). O rim desempenha um papel central no controle a longo prazo da pressão arterial (3). O aumento das taxas de hipertensão e obesidade, que estão ligadas à nefrolitíase, também contribuem para um aumento na formação de cálculos renais (4). Além de ser um órgão-alvo na hipertensão, a formação de cálculos renais ou eurolitíase urinários é um processo complexo que afeta de 10% a 12% da população nos países industrializados (5). A nefrolitíase pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento futuro de hipertensão, doença cardiovascular e doença renal crônica (6). Os cálculos renais se formam nos rins ou nas vias urinárias, resultantes do acúmulo de cristais existentes na urina. O principal sintoma é a dor oriunda do deslocamento do cálculo ao longo das estruturas urinárias. As pesquisas científicas indicaram muitas plantas para tratar distúrbios renais e demonstram ser eficazes; elas também indicam que pode haver uma correlação inversa entre a ingestão humana de flavonoides e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Entre esses flavonoides, encontramos a naringenina, que é uma flavanona cítrica encontrada principalmente em toranjas, bergamotas e laranjas e é uma aglicona, obtida por hidrólise da naringina. Estudos in vitro e in vivo mostram vários efeitos farmacológicos da naringenina, sugerindo sua aplicação no controle e manejo de doenças cardiovasculares, gastrointestinais, neurológicas, metabólicas, reumatológicas e infecciosas (7; 8). Sendo assim, considera-se que flavonoides como a naringenina, que apresentam uma grande gama de benefícios acerca da saúde cardiovascular e renal, possam também contribuir favorecendo a formação de urina e reduzindo a formação de cálculos urinários.

**Objetivos:** Avaliar o efeito da naringenina frente à formação de urina e de cristais de oxalato de cálcio.

**Metodologia:** Para a determinação da atividade diurética foram utilizados ratos Wistar machos e fêmeas, normotensos (NTR) e hipertensos (SHR) com quatro a cinco meses, os quais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos de seis animais cada. Antes do tratamento, os ratos receberam uma carga oral de solução salina isotônica (NaCl 0,9%, 5 mL/100 g). Em seguida, os animais foram tratados por via oral com veículo (água), hidroclorotiazida (HCTZ; 5 mg/kg) ou naringenina (NAR; 0,1; 0,3 ou 1 mg/kg). Imediatamente após o tratamento, foram colocados individualmente em gaiolas metabólicas, onde foram mantidos por 8 hO volume urinário cumulativo foi expresso em mL/100 g. Para a indução de cálculo urinário, amostras de urina obtidas de animais naive foram divididas em 5 grupos (n=6). Naringenina (0,1; 0,3 e 1 mg/mL) foi



adicionada às amostras de urina (500 µL) antes da adição de 40 µL de oxalato de sódio 0,1 M para induzir a precipitação de CaOx. Citrato de potássio (CK; 10 mg/mL) foi utilizado como controle positivo e o grupo veículo continha apenas urina e oxalato de sódio. As amostras permaneceram a 37°C por 60 minutos. A leitura e contagem do número de cristais totais e diferenciados (formas monohidratadas e dihidratadas) em cada grupo foi avaliada em quatro campos selecionados aleatoriamente usando uma câmara de Neubauer com a amplificação de 400x usando um microscópio. Todos os testes foram realizados em triplicata.

**Resultados:** O tratamento oral com naringenina (1 mg/kg), aumentou o volume urinário em ambos os grupos quando comparado ao grupo veículo. Enquanto não foram observadas alterações no pH em nenhum dos grupos experimentais, os níveis de Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> mostraram-se elevados nas amostras de urinas coletadas dos animais que receberam 0,1 mg/kg de naringenina. Não foram encontradas alterações significativas no conteúdo urinário de Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, ureia e creatinina entre os grupos. Quando a urina se torna excessivamente supersaturada em relação a um mineral, os cálculos se desenvolvem levando à formação de cristais, crescimento, agregação e retenção no rim. Aproximadamente 70% dos cálculos formados no rim são compostos de oxalato de cálcio (CaOx) misturado com fosfato de cálcio. CaOx existe como um monohidrato ou dihidratado. Nossos resultados mostraram que a naringenina (0,1; 0,3 e 1 mg/mL) e citrato de potássio diminuíram o número de cristais de CaOx em todos os grupos deste experimento.

**Considerações finais:** Com este estudo, observou-se que a naringenina, um flavonoide presente em frutas cítricas, demonstrou ter um efeito diurético e antiurólítico significativo. Portanto, a naringenina possui um potencial promissor para estudos futuros, abrindo perspectivas para avaliações com estes tratamentos visando ao incremento na formação de urina e profilaxia na formação de cálculo renal.

*Financiamento ou apoio:* UNIVALI, CAPES, CNPq e Fapes.

### Referências

- 1) Zhou, B. et al. Tendências mundiais da pressão arterial de 1975 a 2015: uma análise conjunta de 1479 estudos de medição de base populacional com 19.1 milhões de participantes. *Lanceta*, v. 389, n. 10064, p. 37-55, 2017.
- 2) Waebera, B.; De La Sierra, A.; and Ruilope, L. M. Target organ damage: How to detect it and how to treat it? *J. Hypertens*, v. 27, n. SUPPL. 3, p. 13-18, 2009.
- 3) Dorrington, K. L, and Pandit, J. J. The obligatory role of the kidney in long-term arterial blood pressure control: extending Guyton's model of the circulation. *Anaesthesia*, vl. 64, n. 11, p. 1218-1228, 2009.
- 4) Obligado, S. H.; Goldfarb, D. S. The association of nephrolithiasis with hypertension and obesity: a review. *J. Hypertens*, v. 21, n. 3, p. 257-264, 2008.
- 5) Sorokin, I.; Mamoulakis, C.; Miyazawa, K. et al. Epidemiology of stone disease across the world. *World J. Urol*, v. 35, n. 9, p. 1301-1320, 2017.
- 6) Mayans, L. Nephrolithiasis. *Prim. Care*, v. 46, n. 2, p. 203-212, 2019.
- 7) Alam, M. A.; Subhan, N.; Rahman, M. M. et al. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Adv. Nutr.*, v. 5, n. 4, p. 404-417, 2014.
- 8) Pinho-Ribeiro, F. A.; Zarpelon, A. C.; Fattori, V. et al., Naringenin reduces inflammatory pain in mice. *Neuropharmacology*, v. 105, p. 508-519, 2016.