



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM

NAYARA DOS SANTOS

BABAÇU E NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE NO MODELO
EXPERIMENTAL DE FATOR DE RISCO ISQUEMIA REPERFUSÃO

LINHA DE PESQUISA: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS, CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E
TRANSLACIONAIS EM SAÚDE

ORIENTADOR: Prof. Dra. Cassiane Dezoti da
Fonseca

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2024

NAYARA DOS SANTOS

**BABAÇU E NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE NO MODELO
EXPERIMENTAL DE FATOR DE RISCO ISQUEMIA REPERFUSÃO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Sergipe – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Estudos pré-clínicos, clínicos, epidemiológicos e translacionais em saúde .

Orientadora: Prof. Dra. Cassiane Dezoti da Fonseca

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2024

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Santos, Nayara dos

S237b

Babaçu e nefropatia induzida por contraste no modelo experimental de fator de risco isquemia reperfusão / Nayara dos Santos ; orientadora Cassiane Dezoti da Fonseca. – São Cristóvão, SE, 2024.

65 f. : il.

Dissertação (mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Sergipe, 2024.

1. Enfermagem. 2. Rins - Doenças. 3. Plantas medicinais. 4. Isquemia. 5. Meios de contraste (Diagnóstico por imagem). 6. Babaçu - Uso terapêutico. I. Fonseca, Cassiane Dezoti da, orient. II. Título.

CDU 616.61-083:615.322



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO EM ENFERMAGEM

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação:
Prof. Dra. Fernanda Gomes de Magalhães Soares Pinheiro

**BABAÇU E NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE NO MODELO
EXPERIMENTAL DE FATOR DE RISCO ISQUEMIA REPERFUSÃO**

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe.

PRESIDENTE DA BANCA

Prof. Dra. Cassiane Dezoti da Fonseca

BANCA EXAMINADORA

MEMBRO TITULAR

Eduesley Santana Santos

MEMBRO TITULAR

Naila Albertina de Oliveira

MEMBRO SUPLENTE

Carla Roberta Monteiro Miura

MEMBRO SUPLENTE

Leonardo Yung dos Santos Maciel

PARECER

ARACAJU

2024

AGRADECIMENTO

Gratidão por mais um objetivo alcançado, viver esse momento não seria possível sem a presença forte e constante de Deus na minha vida, fonte de bênçãos e luz, e sempre me ajudando a superar os obstáculos. Ao meu São Miguel Arcanjo que me acompanha, mostrando que nada é impossível.

A minha mãe Maria Neusa dos Santos, por estar sempre presente nos momentos mais difíceis dessa caminhada. Aos amigos (as), obrigada por me ouvir com paciência, pelos conselhos e risadas, em especial a minha eterna dupla Afonso, sem você ao meu lado, mesmo distante fisicamente este sonho não seria realizado. Vibrarei sempre por cada conquista sua.

A Prof. Dra. Cassiane Dezoti da Fonseca por dedicar parte do seu tempo e sabedoria em prol da orientação, com importantes contribuições, sendo fundamental no desenvolvimento deste trabalho, meu eterno agradecimento. Ao Grupo de Pesquisa Translacional em Lesão Renal Aguda (GPTLR)-UNIFESP, em especial aos discentes Raphael Cuencas Budini, Iris Gabriela Piazzentin de Oliveira e Natália Abreu de Oliveira, agradeço pelo acolhimento e facilitação do desenvolvimento de algumas etapas da pesquisa.

Ao Prof. Dr. José Ronaldo por sua disponibilidade em me ajudar nos primeiros passos na pesquisa pré-clínica, todos os seus orientandos (as) que fazem parte do Laboratório de neurobiologia Comportamental e evolutiva (LaNCE) do Campus Prof. Alberto Carvalho, UFS-Itabaiana, obrigada.

Aos professores que aceitaram participar da minha banca de defesa, doando parte do seu tempo para apreciação desta pesquisa e contribuindo de uma forma plausível com correções e sugestões sobre os experimentos realizados nesta dissertação, meus sinceros agradecimentos.

A todos os animais que participaram desta pesquisa doando suas vidas em prol deste estudo científico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Palmeira nativa do babaçu (<i>Orbignya phalerata Martius</i>)	25
Figura 2 - Divisão do coco do babaçu.....	26
Figura 3 - Mesocarpo de coco do babaçu.....	26
Figura 4 - Descrição do protocolo experimental.....	33
Figura 5 – Gráfico dos resultados da função renal.....	43
Figura 6 – Gráficos dos resultados da lesão oxidativa.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros fisiológicos dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	39
Tabela 2. Ingesta de ração e água dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024	40
Tabela 3. Função renal dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	42
Tabela 4. Função renal dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	42
Tabela 5. FOX urinários dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	45
Tabela 6. TBARS urinários dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	45
Tabela 7. NO urinários dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BBC: Babaçu

CEUA – UNIFESP: Comissão de Ética e Uso de Animais da Universidade Federal de São Paulo

CI: Contraste Iodato

Cl: Cloro

ClCr: Clearance de Creatinina

Cr: Creatinina

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CN: Contraste

DRC: Doença Renal Crônica

EROs: Espécies Reativas de Oxigênio

ETA1: Endotelina A1

ETA2: Endotelina A2

EPE – UNIFESP: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo

FSR: Fluxo Sanguíneo Renal

FG: Filtração Glomerular

FOX₂: xilenol laranja versão-2

H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio

H₂O: Água

HPLC: Luz Ultravioleta em Sistema de Cromoterapia de Alta Pressão

I/R: Isquemia/Reperfusão

ISQ: Isquemia

K: Potássio

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LRA: Lesão Renal Aguda

LRA-IC: Lesão Renal Aguda Induzida por Contraste

MDA: Malondealdeído

NIC: Nefropatia Induzida por Contraste

Na: Sódio

NO: Óxido Nítrico

NO₂: Nitrito

O₂⁻: Radical Livre Superóxido

OH⁻: Radical Hidroxila

OMS: Organização Mundial da Saúde

PNPMF: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

SUS: Sistema Único de Saúde

TRS: Terapia renal substitutiva

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TSR: Terapia Renal Substitutiva

TxA₂: Tromboxane A₂

TBARS: Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Santos. N. **Babaçu e Nefropatia Induzida Por Contraste no Modelo Experimental de Fator de Risco Isquemia Reperusão.** [dissertação]. Aracaju: Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe; 2024.

RESUMO

Introdução: A nefropatia induzida por contraste (NIC) tem se caracterizado por uma complicação iatrogênica. É a terceira causa de LRA intra-hospitalar, visto a ampla utilização dos meios de contraste para intervenções e diagnósticos. **Objetivo:** Avaliar o efeito do *Orbignya phalerata Martius* (Babaçu) na NIC em modelo de fator de risco pré-clínico de isquemia reperfusão. **Métodos:** Foram utilizados 43 ratos da raça Wistar, randomizados nos seguintes grupos experimentais: **a)** SHAM; **b)** SHAM + babaçu (BBC): dose- 60 mg/kg via oral; **c)** SHAM + contraste (CN): 6 ml/kg, via intraperitoneal; **d)** Isquemia (ISQ); **e)** ISQ + BBC; **f)** ISQ + CN; **g)** ISQ + CN + BBC. Os parâmetros fisiológicos como peso, ingestão de ração e água, razão peso do rim e peso do animal; função renal (*clearance* de creatinina, proteinúria e uréia) e perfil oxidativo (peróxidos, TBARS e NO urinários), foram avaliados e seus resultados expressos em média \pm desvio padrão. A variância entre os grupos foi analisada por meio do teste One Way ANOVA, seguida do pós-teste de comparações múltiplas de Tukey do programa estatístico Graph-Pad Prism version-8 for Windows®. foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Houve redução no peso corporal dos animais submetidos a isquemia e um aumento na ingestão de água e maior volume urinário no grupo isquemia mais contraste iodado ($p < 0,05$). A creatinina urinária apresentou diminuição nos grupos isquemia sendo inversamente proporcional a creatinina plasmática, a qual apresentou elevação significativa no grupo isquemia e contraste. Houve redução significativa no *clearance* de creatinina ($p < 0,05$), demonstrando o impacto do contraste iodado associado a isquemia. A proteinúria não revelou alterações e a uréia foi significativa maior no grupo isquemia com contraste. O Babaçu reverteu esses parâmetros ($p < 0,05$). O estresse oxidativo foi elevado em todos os parâmetros avaliados (Peróxidos, TBARS e NO urinários) no grupo isquemia que recebeu o contraste iodado. O pré-tratamento com o Babaçu diminuiu a oxidação ($p < 0,05$). **Conclusão:** O presente estudo revelou a ação nefroprotetora do Babaçu frente a NIC associada ao fator de risco isquemia-reperfusão. Estudos experimentais pré-clínicos têm demonstrado a importância da inovação terapêutica por meio da fauna e flora do Brasil. Portanto, o resultado desta pesquisa poderá subsidiar novas práticas assistenciais orientadas para a identificação de pacientes com fatores de risco para doenças renais e vislumbrar a utilização de plantas medicinais na prevenção da NIC.

Descritores: Lesão Renal Aguda; Isquemia; Contraste; Plantas medicinais.

SANTOS. N. Babassu And Contrast-Induced Nephropathy In The Experimental Model Of Risk Factor Ischemia Reperfusion. [dissertation]. Aracaju: Graduate Program in Nursing, Federal University of Sergipe; 2024.

ABSTRACT

Introduction: Contrast-induced nephropathy (CIN) has been characterized by an iatrogenic complication. It is the third cause of in-hospital AKI, given the widespread use of contrast media for interventions and diagnoses. **Objective:** To evaluate the effect of *Orbignya phalerata Martius* (Babaçu) on CIN in a preclinical risk factor model of ischemia reperfusion. **Methods:** Forty-three Wistar rats were used, randomized into the following experimental groups: a) SHAM; b) SHAM + Babaçu (BBC): dose - 60 mg/kg orally; c) SHAM + contrast (CN): 6 ml/kg, intraperitoneally; d) Ischemia (ISQ); e) ISQ + BBC; f) ISQ + CN; g) ISQ + CN + BBC. Physiological parameters such as weight, food and water intake, ratio of kidney weight to animal weight; renal function (creatinine clearance, proteinuria and urea) and oxidative profile (urinary peroxides, TBARS and NO) were evaluated and the results were expressed as mean \pm standard deviation. Variance between groups was analyzed using the One Way ANOVA test, followed by Tukey's multiple comparisons post-test using the statistical program Graph-Pad Prism version-8 for Windows®. p values < 0.05 were considered significant. **Results:** There was a reduction in body weight in animals subjected to ischemia and an increase in water intake and greater urinary volume in the ischemia plus iodinated contrast group ($p < 0.05$). Urinary creatinine decreased in the ischemia groups, being inversely proportional to plasma creatinine, which showed a significant increase in the ischemia and contrast groups. There was a significant reduction in creatinine clearance ($p < 0.05$), demonstrating the impact of iodinated contrast associated with ischemia. Proteinuria revealed no changes and urea was significantly higher in the ischemia with contrast group. Babaçu reversed these parameters ($p < 0.05$). Oxidative stress was elevated in all parameters evaluated (Urinary Peroxides, TBARS and NO) in the ischemia group that received iodinated contrast. Pre-treatment with Babaçu decreased oxidation ($p < 0.05$). **Conclusion:** The present study revealed the nephroprotective action of Babaçu against CIN associated with the ischemia-reperfusion risk factor. Pre-clinical experimental studies have demonstrated the importance of therapeutic innovation through the fauna and flora of Brazil. Therefore, the results of this research may support new care practices aimed at identifying patients with risk factors for kidney disease and envision the use of medicinal plants in the prevention of CIN.

Descriptors: Acute Kidney Injury; Ischemia; Contrast; Medicinal plants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 Lesão Renal Aguda.....	21
2.2 Epidemiologia da Lesão Renal Aguda.....	22
2.3 Nefropatia Induzida por Contraste.....	23
2.4 Fitoterapia.....	24
2.5 <i>Orbignya phalerata Martius</i> – Babaçu.....	25
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Geral.....	29
3.2 Específicos.....	29
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1 Animais.....	31
4.2 Comitê de ética.....	31
4.3 Procedimentos.....	31
4.3.1 Modelo de lesão renal aguda isquêmica.....	31
4.4 Protocolo de administração de Contraste.....	32
4.5 Apresentação dos grupos experimentais.....	32
4.6 Protocolo Experimental.....	33
4.7 Gaiola Metabólica.....	34
4.8 Coleta da Amostra Sanguínea e Determinação do Peso Renal.....	34
4.9 Função renal.....	34
4.9.1 Medidas de filtração glomerular (FG).....	34
4.10 Lesão Oxidativa.....	34
4.10.1 Dosagem de peróxidos urinários.....	35
4.11 Dosagem de Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico (TBARS).....	35
4.12 Determinação do Óxido Nítrico (NO).....	36
4.13 Análise Bioquímica.....	36
4.14 Análise de dados.....	37
4.15 Local.....	37

5 RESULTADOS.....	39
5.1 Parâmetros fisiológicos.....	39
5.2 Função renal.....	41
5.3 Lesão Oxidativa.....	44
6 DISCUSSÃO.....	49
7 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	57
ANEXOS.....	65

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A nefropatia induzida por contraste (NIC) tem se caracterizado por uma complicação iatrogênica, sendo uma lesão renal aguda (LRA) de origem nefrotóxica. É a terceira causa de LRA intra-hospitalar, visto a ampla utilização dos meios de contraste para intervenções e diagnósticos (SALISTRE, L.S. et al, 2015; MOITINHO et al, 2022). A NIC é definida pela elevação absoluta da creatinina sérica igual ou superior a 0,5 mg/dl ou um aumento relativo de 25% ou mais após 48h ou 72h da infusão endovascular de meios de contraste (FLISER, D. et al, 2012).

A NIC é frequentemente associada ao volume do contraste infundido e a osmolaridade, a qual tem sido referenciada como “osmotoxicidade”. Mecanismo este caracterizado pela toxicidade tubular direta pelo depósito do meio de contraste nos túbulos renais e aumento das pressões tubulares, diminuindo a taxa de filtração glomerular (TFG) e fluxo sanguíneo renal (FSR) (SOLOMON, R, 2005; ANDREUCCI, M. et al 2014; SHAMS, E. et al. 2021). Neste sentido, os contrastes hiperosmóticos induzem intensa diurese e natriurese, que estimulam a vasoconstrição da arteríola aferente e bloqueio dos cotransportadores sódio (Na^+), potássio (K^+), cloro (Cl^-) na membrana luminal das células tubulares e a ativação do *feedback* túbulo glomerular, obstruindo o FSR (HEYMAN, N.S. et al, 2010).

Na tentativa de reduzir o evento adverso da osmotoxicidade foram desenvolvidos contrastes de iso e baixa osmolaridade. Porém, um estudo experimental revelou que o contraste iso-osmolar apresenta alta viscosidade e estimula a agregação plaquetária e vacuolização das células tubulares diminuindo a microcirculação renal (HANSEN, P.B. et al 2005; MEHRAN, R. et al, 2019). Portanto, a NIC pode estar presente independente da osmolaridade dos meios de contraste e apresenta um mecanismo fisiopatológico complexo e ainda não esclarecido.

Sabe-se que a NIC envolve processos vasomotores e celulares. Os meios de contraste podem induzir moléculas vasoconstritoras como endotelina, adenosina, tromboxane A2 (TxA_2), leucotrieno C4 resultando em hipoperfusão renal com hipóxia medular e cortical. Neste sentido, há um desequilíbrio energético orientado para o déficit de ATP intracelular, que interfere na síntese do DNA mitocondrial e nuclear, na membrana lipídica e nas proteínas celulares, incorrendo em apoptose e necrose celular localizadas entre a alça espessa ascendente medular e o segmento S3 do túbulo proximal na medula externa, bem como nas estruturas papilares (WONG, Y.C.P. et al, 2012; MEHRAN, R. et al, 2019).

Níveis plasmáticos de endotelina aumentam cinco minutos após a infusão de contraste e retornam ao normal após o período de 30 minutos, ocorrendo simultaneamente aumento transitório do FSR e diurese. A endotelina induz vasoconstrição por meio da ativação do receptor da endotelina A1 (ETA1) e vasodilatação por meio do receptor da endotelina A2 (CHO, E. et al, 2022; ANDREUCCI, M. et al, 2014). Estudos mostraram que antagonistas seletivos da ETA1 preveniram a redução na TFG e da perfusão renal em rins de ratos tratados com contraste iodato (CI). Os antagonistas de ETA1 podem reduzir a tensão de oxigênio na medula externa, sem elevar o fluxo sanguíneo local pelo efeito da estimulação do ETA1 na atividade da $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase (MEHRAN, R. et al, 2019; ANDREUCCI, M. et al, 2014).

Os mecanismos celulares e moleculares que envolvem a NIC estão associados à toxicidade direta do meio de contraste, portanto, observa-se em vários estudos que as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) são responsáveis pelo cenário da lesão endotelial induzida pela NIC (HEYMAN, N.S. et al, 2010). Ocorre um desequilíbrio entre as moléculas oxidantes e antioxidantes, com consumo acelerado das enzimas antioxidantes.

Neste sentido, prevalece a presença de moléculas oxidativas como o radical hidroxila (OH^\cdot) e radical livre superóxido (O_2^\cdot) por meio da presença intracelular excessiva do não radical peróxido de hidrogênio H_2O_2 , o qual reage via reação de Fenton e Haber-Weiss liberando EROs na medula e córtex renal. O edema mitocondrial é o sinal mais precoce do estresse oxidativo renal demonstrado pela geração do O_2^\cdot , que resulta na perda do gradiente de sódio córtico medular, acompanhado pela redução da TFG (HEYMAN, N.S. et al, 2010; SHAMS, E. et al. 2021; MEHRAN, R. et al, 2019).

Na prática clínica o manejo do paciente com NIC tem se tornado um grande desafio, visto os diversos fatores de risco envolvidos para o desenvolvimento da lesão renal. A saber são fatores de risco da NIC modificáveis, a anemia, volume de contraste, osmolaridade do contraste, choque cardiogênico e medicamentos nefrotóxicos e os não modificáveis, a idade, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, síndromes coronárias agudas, doença renal preexistente (ARAUJO, G.N. et al, 2018; MOITINHO et al, 2022).

Neste contexto, os fatores de risco podem ser resultantes de uma LRA de origem isquêmica, a qual é uma das causas intrínsecas mais comuns, correspondendo a 50% dos casos de LRA intra-hospitalar (VATTIMO, M.F; SILVA, N.O, 2011; LOPES, F.W, et al, 2021). Trata-se de um distúrbio na taxa de filtração glomerular em resposta a reperfusão após um período de isquemia, causando alterações funcionais e estruturais ao rim. As principais etiologias envolvidas na LRA por isquemia/reperfusão (I/R) são a sepse, desidratação,

medicamentos tóxicos para o rim, como anti-inflamatórios e antibióticos (RIBEIRO, G.L. et al, 2016).

Como o rim recebe 25% do débito cardíaco, a sobreposição de lesões no parênquima e na hemodinâmica renal a exemplo de uma desidratação associada a administração de um meio de contraste, favorece uma redução significativa da TFG inferindo nas funções essenciais do rim e resultando em prognóstico clínico desfavorável a favor de terapia substitutiva renal (TSR) aumentando o risco de morbimortalidade.

Os índices de morbimortalidade progridem, principalmente quando se refere à pacientes críticos. Estudos têm demonstrado indivíduos com LRA, com o passar do tempo há um maior risco de desenvolver ou agravar a Doença Renal Crônica (DRC) e progredir de forma acelerada, à Doença Renal em Estágio Terminal (BONVENTRE, J.V; YANG, L, 2011; JUN, W. et al, 2020; BELLOMO, R. et al, 2012). Nesses casos, recorre-se às TRS, o que aumenta os riscos a longo prazo da morbimortalidade, junto com os crescentes custos de assistência à saúde (SOUZA J.E.V et al, 2019).

Salienta-se que apesar dos avanços na área e a implementação de técnicas sofisticadas, o tratamento permanece inespecífico para minimizar a LRA ou acelerar a recuperação do paciente (VATTIMO, M.F; SILVA, N.O, 2011; BELLOMO, R. et al, 2012). O Sistema Único de Saúde (SUS) custeia mais de 80% dos procedimentos para tais terapias, o que corrobora para a lesão renal ser um importante problema de saúde pública (SOUZA, J.E.V. et al 2019).

Na tentativa de mimetizar esses eventos clínicos do evento adverso da NIC associado a fatores de risco, estudos pré-clínicos têm desenvolvido modelos de fatores de risco como diabetes *mellitus* e hipovolemia com o objetivo de vislumbrar potenciais alvos terapêuticos e novos biomarcadores de lesão renal (LUO, F.R. et al, 2021; FONSECA, D. et al, 2021).

O uso de plantas medicinais e seus derivados, sem a utilização de substâncias ativas isoladas recebe o nome de fitoterapia. As plantas medicinais são utilizadas como terapia complementar a tratamentos instituídos, desde o início das civilizações (CABRAL, L.G, 2011). A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PICS) no SUS, aprovada pelo Ministério da Saúde, contempla, dentre outras, a área de plantas medicinais e fitoterapia para o tratamento de agravos à saúde (BRASIL, 2006).

O Decreto Presidencial 5.813 de 22/6/2006 (BRASIL, 2006), instituiu a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Nos fundamentos dessa nova política, está prevista a melhoria do acesso da população aos medicamentos, expandindo as opções terapêuticas e a melhoria da atenção à saúde dos usuários do SUS, inclusão social e

regional, desenvolvimento industrial e tecnológico, promoção da segurança alimentar e nutricional.

A PNPMF traz o fortalecimento da agricultura familiar e o crescimento de emprego e renda, reduzindo as desigualdades regionais além da participação popular e do controle social sobre todas as ações decorrentes dessa iniciativa. O Brasil é o país detentor da maior parcela da biodiversidade mundial, rico em tradições culturais fortemente indígenas, que fortalecem o uso popular das plantas medicinais (BRASIL, 2016).

O Ministério da Saúde, em ressonância com a Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhece as potencialidades dos fitoterápicos, como recursos terapêuticos capazes de promover maior qualidade de vida. Além de ser uma estratégia profilática e econômica, estima-se que pelo menos 25% dos tratamentos medicamentosos modernos são derivados de plantas medicinais (BRASIL, 2006).

A *Orbignya phalerata* Martius, popularmente conhecida como Babaçu (BBC), apresenta grande importância social e farmacológica para o tratamento de diversas doenças, visto suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes. Marcada pela versatilidade, o babaçu é muito encontrado no Brasil, principalmente em regiões tropicais e semiáridas do país. Suas características físico-químicas são amplamente aproveitadas, constituindo uma fonte de renda nacional (LIMA, J.A. et al, 2020; SANTOS, J.A.A, et al, 2020).

Considerando a epidemiologia desfavorável das doenças renais em suas repercussões clínicas, sociais e econômicas, é de interesse singular o desenvolvimento de estudos que buscam a compreensão da fisiopatologia da doença, assim como a introdução de terapias com maior benefício do que risco. Neste contexto, a NIC é um grande desafio para a prática clínica atual, pois ao submeter pacientes de risco para um diagnóstico preciso de obstrução de coronária, por exemplo, e alcançar o desfecho da sobrevivência, se contrapõe na exposição renal excessiva ao contraste iodado resultando no desfecho de NIC e evolução para DRC.

Dessa forma, a comunidade científica por meio da pesquisa translacional, visa elucidar fenômenos da pesquisa pré-clínica na tentativa de oferecer alternativas terapêuticas inovadoras provenientes da biodiversidade brasileira que resultam na prevenção e tratamento da NIC. Portanto, a partir do uso do mesocarpo do babaçu na forma de farinha, este estudo propôs-se investigar suas ações na renoproteção após o uso de contraste iodado com o fator de risco isquemia-reperfusão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lesão Renal Aguda

Segundo os critérios de KDIGO (2012), a LRA é descrita como a queda da função renal, com o aumento da creatinina sérica em 0,3 mg/dl ou mais, em até 48 horas, ou aumento dos níveis em pelo menos 50% do valor da creatinina (Cr) de referência nos últimos 7 dias, ou diurese menor que 0,5 ml/kg/hora durante 6 horas. Podendo ocorrer o acúmulo de outras substâncias nitrogenadas, como a ureia. O quadro abaixo mostra a classificação da LRA segundo KDIGO (**tabela 1**).

Quadro 1 - classificação da LRA segundo KDIGO.

ESTÁGIO	KDIGO	DÉBITO URINÁRIO
Estágio 1	↑ Cr \geq 0,3 mg/dL ↑ Cr > 1,5 – 1,9x o basal	< 0,5 ml/kg/hora por mais que 6 horas.
Estágio 2	↑ Cr > 2 – 2,9x o basal	< 0,5 ml/kg/hora por mais que 12 horas.
Estágio 3	↑ Cr > 3x o basal ↑ Cr > 4 mg/dL TSR	< 0,3 ml/kg/hora por mais que 24 horas ou anúria por 12 horas.

Legenda: Cr = Creatinina; TSR = Terapia substituição Renal.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Além da diminuição da função renal, a LRA pode desencadear a disfunção de outros sistemas como, o respiratório, cardíaco, nervoso e imunológico, ao causar, por exemplo, edema, lesão aguda, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, encefalopatia urêmica, demência e disfunção sistêmica (SANTOS, R.P, et al, 2020). Através de mecanismos pró-inflamatórios envolvendo a migração de neutrófilos, liberação de citocinas (interleucina 1, interleucina 6, interleucina 10 e fator de necrose tumoral alfa) e amplificação do estresse oxidativo (MAKRIS, K, et al, 2016).

A fisiopatologia da LRA ainda não é bem definida, muitos pacientes não apresentam sintomas ou apresentam um quadro clínico inespecífico, como náuseas, vômitos, fadiga, anorexia e prurido (BENICHEL, C, et al, 2020). No entanto, é conhecido que alguns pacientes apresentam predisposição para o desenvolvimento da doença, ressaltando-se as causas pré-renais (hipovolemias, diminuição do débito cardíaco, vasodilatação periférica, vasoconstrição renal e drogas), renais (doenças glomerulares e vasculares, nefrite intersticial aguda, nefrotoxinas) e pós-renais (obstrução bilateral dos ureteres, obstrução em bexiga e na uretra) (AMORIN, F, et al, 2017).

A mortalidade na LRA é diretamente proporcional a sua gravidade, a prevenção e identificação dos agentes que desencadeiam a patologia é essencial para o tratamento e

melhor prognóstico, baseando-se na correção da causa base e o suporte clínico adequado (JOANNIDIS, M. et al, 2017).

2.2 Epidemiologia da Lesão Renal Aguda

Cerca de 20 a 200 milhões de pessoas podem ser acometidas pela LRA (CARNEIRO et al, 2017). Estima-se que 85% dos casos dessa lesão sejam relatados em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, em contrapartida a esses dados, mais de 80% dos estudos epidemiológicos sobre LRA são realizados em países de alta desenvolvidos (PONCE, D; BALBI, A. 2016; MARCEDO, E. RAVINDRA, L.M, 2020). A patologia em questão é uma condição comum, decorrente de várias etiologias e constitui um grave problema de saúde pública (MARCEDO, E. RAVINDRA, L.M, 2020).

O desenvolvimento da LRA pode variar de país para país, além disso o grau de comprometimento da lesão pode refletir no desfecho do paciente, expondo à tratamentos mais invasivos, como o dialítico (MAYER et al, 2022). Pesquisa realizada no agreste sergipano, mostrou uma prevalência de 35,8% da LRA em (Unidade de Terapia Intensiva) UTI (SANTANA et al, 2021). Corroborando com os dados anteriores, Torres et al. (2017) no seu estudo realizado no centro oeste do país, verificou que 83% dos pacientes evoluíram com algum acometimento da função renal.

O surgimento de novos casos, é justificada pela utilização de instrumentos de avaliação como o KDIGO e, o envelhecimento da população (KELLUM, J.A. et al, 2012). Em consonância um estudo realizado no Peru, mostrou como resultado o aumento da mortalidade em pessoas com mais 60 anos (HERRERA-AÑAZCO et al, 2019). Semelhante aos dados encontrados em UTIs no Distrito Federal, identificou que os pacientes mais velhos, apresentam maior número de comorbidades, como consequência um tempo maior de interação, e podendo ter como desfecho o óbito (INDA-FILHO et al, 2020).

Uma meta-análise de 2020 aponta para uma incidência em adultos de 21,6%, verificando-se que, intra-hospitalar, esta incidência é de 20,9%, como consequência, a um aumento das internações, um número maior de intervenções terapêuticas, e aumento dos custos em saúde (KULKARNI, P.A; BHOSALE, J.S, 2020). Um estudo que avaliou pacientes com necessidade de terapia substitutiva, que desenvolveram LRA, 49 a 70% necessitaram do tratamento, sendo a hemodiálise o de escolha, cerca de 50 a 90% tiveram óbito como final (LUFT et al, 2016).

As causas da LRA são bastante complexas, uma vez que possui múltiplas patologias e fatores de risco. No entanto, está associada com choque, cirurgias cardíacas, sepse, e

substâncias nefrotóxicas (KULKARNI, P.A. BHOSALE, J.S, 2020). Existem poucos estudos que tratem sobre a prevenção da LRA, todavia, o diagnóstico precoce é essencial para adequada abordagem e intervenção terapêutica (CARNEIRO et al, 2017).

2.3 Nefropatia Induzida por Contraste

Em 1897 foi registrado o uso do contraste, no entanto, foi em 1904 que o primeiro contraste radiopaco para avaliação do sistema urinário, uma cistografia. Anos depois, em 1906, o Colargol tornou-se o contraste mais usado, porém ele trouxe um efeito nefrotóxico. Com o passar do tempo, outros agentes foram desenvolvidos, como o diatrizoato e o iotalamato. Não obstante, estes, são conhecidos pela sua toxicidade e também pela Nefropatia Induzida Por Contraste ou Lesão Renal Aguda Induzida por Contraste (LRA-IC) (SPR, 2020).

O termo NIC é utilizado para casos em que uma relação causal entre o agente de contraste administrado e a deterioração da função renal pode ser demonstrada (ORLACCHIO et al, 2022). O diagnóstico é definido pela elevação da creatinina sérica em 25% ou mais de 0,5 mg/dl de seu valor basal inicial, ou ainda pela queda da taxa de filtração glomerular (TFG) em mais de 25%, geralmente observada após um período de 24 a 48 horas a partir da administração do contraste, com um pico entre 3 e 5 dias e retorno da função renal aos níveis basais entre 7 e 21 dias (BELLOMO, R. et al, 2012).

Todavia, a patogênese dessa nefropatia não está totalmente esclarecida. Sabe-se que os agentes de função contrastante, é usado na prática clínica hospitalar e, consegue proporcionar uma melhor resposta na obtenção de imagens e exames radiológicos mais apurados, conduzindo em diagnósticos e intervenções mais eficazes (MOITINHO et al, 2022; ARAUJO et al, 2018). Entretanto, continuam ocasionando toxicidade e distúrbios hemodinâmicos, afetando o fluxo sanguíneo renal.

O efeito tóxico sobre as células renais, vem da osmolaridade do contraste, que é a quantidade de partículas osmoticamente ativas para transportar o agente aos tecidos, sendo classificada em hiperosmolares, iso-osmolares (osmolaridade semelhante à do sangue) e hipo-osmolares. Quando a célula é exposta a uma alta carga osmótica, inicia a uma cascata de alterações citopatológicas, há o aumento da pressão intersticial renal após a exposição ao meio de contraste, que pode comprimir a microcirculação, resultando em hipóxia e NIC (SPR, 2020).

O tratamento para NIC ainda não é conhecido. Deste modo, buscam-se terapias para atenuar esse cenário. Alguns estudos trazem estratégias com foco na prevenção, utilizando meios para a não instalação do quadro ou minimizando as sequelas. Identificação do paciente

de alto risco, uso de medicamento, como exemplo as estatinas, hidratação antes da exposição ao contraste, pois aumenta o fluxo renal e dilui os agentes nefrotóxicos, se mostraram eficazes (MOITINHO et al, 2022; SHI-XIN et al, 2022; ARAUJO et al, 2018).

2.4 Fitoterapia

As plantas formam um rico arsenal com diferentes fins para humanidade, entre eles o uso terapêutico é historicamente conhecido. O estudo com finalidade medicinal e sua eficácia no tratamento e prevenção de doenças, gerou publicações por todo o mundo nas últimas décadas (SHARMA et al, 2017). No Brasil o acesso aos serviços de saúde e o custo dos medicamentos, ainda é um desafio, devido a heterogeneidade do país, principalmente para a população da zona rural, influenciando o uso das plantas como fonte de tratamento, terapia complementar e prevenção (MACEDO et al, 2018).

A Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, realizada em Alma-Ata, em 1987, foi um marco histórico na saúde. Após esse marco, a OMS passou a estimular os países a conhecer e estudar suas práticas de medicina tradicional e empregá-las nos cuidados básicos de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006; AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007).

No Brasil, foram criadas duas políticas que fortalecem o uso de plantas com finalidade medicinal. Criada em 2006, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, em 2008, têm como objetivo garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos e promover o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2016).

Em fevereiro de 2009 o Ministério da saúde lançou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), contendo 71 espécies vegetais. Em 2017, o Ministério da Saúde lançou a Portaria nº 1.897/GM/MS, de 26 de julho de 2017, que estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais –RENAME no âmbito do SUS. Vale ressaltar que dos medicamentos que estão na lista, 12 são medicamentos fitoterápicos que consta no RENAME, e que se encontram disponíveis à população pelo SUS, nas unidades básicas de saúde (UBS).

As pesquisas realizadas na etnobotânicas permitiram a identificação de várias espécies com indicação terapêuticas, dentre elas a *Orbignya phalerata* Martius, é popularmente conhecida como babaçu ou coco-babaçu. Esta espécie é presente em diversas regiões do país, principalmente no Nordeste, no bioma conhecido como mata dos cocais, situado nos estados

do Maranhão, Piauí e Ceará. O babaçu também é encontrado na Chapada do Araripe/CE e no Vale do Catimbau/PE (GONZÁLEZ-PÉREZ et al, 2012).

O uso de práticas das plantas medicinais na restauração da saúde, configura-se como um campo propício para o desenvolvimento de pesquisas nessa área. Nesse contexto, é necessário refletir e construir novos conhecimentos que fundamentem a prática da assistência à saúde considerando os conhecimentos na fitoterapia.

2.5 *Orbignya phalerata* Martius – Babaçu

O seu nome científico é *Orbignya phalerata* Martius, mas também é conhecida como babaçu que tem origem Tupi Guarani ba = fruto e açu = grande. Presente em algumas regiões do país, o babaçu pode se apresentar com sinônimos taxonômicos: *Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng, *Orbignya phalerata* Martius, *O. martiana* Barbbosa Rogrigues, *O. barbosiana* Burret e *Orbignya oleifer* Burret (OLIVEIRA A.N, 2018; ARARUNA, S.O.F, 2021).

Orbignya phalerata Martius faz parte da família Arecaceae (figura 1), é um dos mais importantes recursos florestais não madeireiros para subsistência de comunidades rurais nas regiões do norte e nordeste do Brasil, ela também se desenvolve no cerrado e na floresta Amazônica em um ecossistema chamado mata dos cocais. Em menor escala, aparece na Bolívia, Colômbia e Suriname (ARAUJO et al, 2016).



Figura 1 - Palmeira nativa do babaçu (*Orbignya phalerata* Martius).

Fonte: SANTOS, N, 2024

O babaçu é utilizado em vários segmentos, as atividades econômicas que envolve essa planta, vai desde a geração de energia, uso medicinal, até o artesanato, os produtos gerados proporcionam ao trabalhador do campo um meio de sobrevivência, além de fortalecer a agroindústria. Uma média de 64 produtos são produzidos, tais como carvão, etanol, metanol, farináceos, celulose, ácidos graxos, glicerina (ASBRAN, 2020). O fruto (figura 2) dessa palmeira é elipsoidal e dividido em epicarpo (11–13%), mesocarpo (20–23%), endocarpo (57–63%) e amêndoas (7–9%). Também é a parte mais explorada para aproveitamento tecnológico e industrial (VINHAL et al, 2014).

O mesocarpo quando fresco apresenta uma cor creme, todavia, à medida que ele envelhece adquire rigidez e uma cor mais escura castanho-avermelhada. Vale ressaltar que ele pode ser facilmente reduzido a pó, transformando-se na farinha do babaçu, é utilizada, como suplemento alimentar, na prática popular é utilizado no tratamento de dismenorreia, constipação, obesidade, reumatismo, úlceras, doenças venosas e inflamatórias (RODRIGUES et al, 2015).

Figura 2 - Divisão do coco do babaçu.

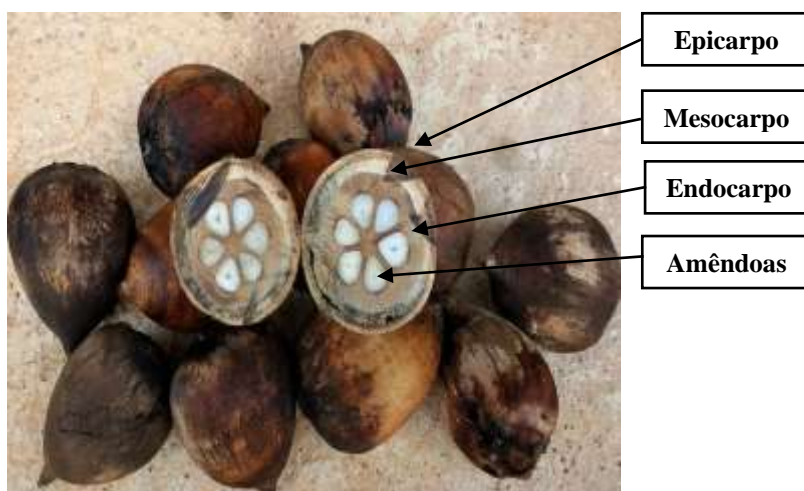


Figura 2 - Divisão do coco do babaçu.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

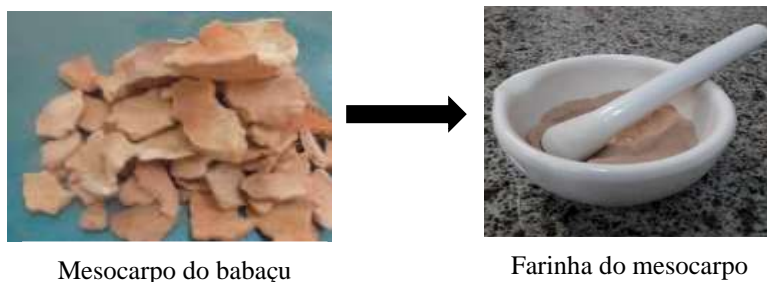


Figura 3 - Mesocarpo de coco do babaçu.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Além do pó, o seu óleo extraído das amêndoas, pode ser usado de forma tópica para o tratamento de inflamações, pancadas, artrite, otite, conjuntivite, leucorreia e na cicatrização de feridas (RODRIGUES et al, 2015). Um estudo de revisão trouxe o babaçu como aliado no combate à síndrome inflamatória causada pela covid-19, devido ao seu poder antioxidante e anti-inflamatório (SILVA et al, 2021).

Como citado anteriormente, o amido presente no fruto possui papel anti-inflamatório, foi demonstrado em estudo a partir da inibição da inflamação aguda induzida pela carragenina, de granuloma induzido por “pellets” de algodão e, artrite induzida por formalina em ratos. O perfil cicatrizante do babaçu também é estudado, apresentando resultados favoráveis para diversos tecidos, como o estomacal, cutâneo, cólon e bexiga (LIMA, J.A. et al, 2020; SANTOS, J.A.A, et al, 2020).

3 OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

✓ Avaliar o efeito do *Orbignya phalerata* Martius (Babaçu) dos animais com nefropatia induzida por contraste (NIC) no modelo de fator de risco de isquemia reperfusão.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

✓ Avaliar a função renal dos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.

✓ Avaliar o estresse oxidativo dos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.

✓ Avaliar parâmetros fisiológicos dos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Foram utilizados 43 ratos da raça *Wistar*, machos e adultos, pesando entre 250-290g. Os animais dos diversos grupos foram tiveram acesso à água filtrada e ração (® Nuvilab) e foram mantidos em condições térmicas controladas (+/- 24 a 27°C) com umidade de aproximadamente 50-60%, com ciclos alternados de claro e escuro de acordo com os Princípios Éticos de experimentação animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

4.2 Comitê de ética

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética e Uso de Animais da Universidade Federal de São Paulo (CEUA – UNIFESP), com o parecer de aprovação sob o número 5731200922 (Anexo A).

4.3 Procedimentos

4.3.1 Modelo de lesão renal aguda isquêmica

Os animais foram anestesiados com ketamina/xilazina (75mg/kg/10mg/kg; Anasedan®, Vetbrands) por via intraperitoneal e submetidos a laparotomia. Os animais do grupo isquemia foram submetidos à isquemia renal por meio do clampeamento bilateral dos pedículos renais durante 30 min, utilizando clamps vasculares não traumáticos. Após esse período, os clamps foram removidos com reestabelecimento da perfusão renal.

Os animais passaram por avaliação até a recuperação anestésica e devolvidos ao biotério, onde permaneceram em repouso por 24 horas para recuperação do ato cirúrgico. Foi administrado o Tramadol 20 mg/kg, i.p, 30 minutos antes do procedimento cirúrgico e após, com a mesma dosagem de 8h/8h, por 3 dias. Após 30 minutos do término do procedimento cirúrgico e após o animal estar acordado, a fim de evitar broncoaspiração, também foi administrado dipirona, 150 mg/kg, V.O, de 6h/6h, por 3 dias.

4.4 Protocolo de administração de CI

Os animais receberam 6 ml/kg de meio de contraste não iônico de baixa osmolaridade iohexol (350; 300 mg de iodo/mL; GE Saúde, Brasil) por via intraperitoneal, dose única, no 6º dia do protocolo experimental (FERNANDES et al, 2016).

4.5 Apresentação dos grupos experimentais

Os animais foram randomizados nos seguintes grupos experimentais:

- a) SHAM (n=7): animais que foram utilizados para a simulação do ato cirúrgico, sem clampeamento dos pedículos renais;
- b) SHAM + BBC (n=7): Animais SHAM que receberam 60 mg/kg do extrato aquoso de babaçu via oral (v.o) por seringa uma vez ao dia, por sete dias;
- c) SHAM + contraste (CN) (n=4): Animais que receberam contraste de baixa osmolaridade 6 ml/kg, via intraperitoneal;
- d) Isquemia (ISQ) (n=6): Animais que foram utilizados para o clampeamento dos pedículos renais por 30 min;
- e) ISQ + BBC (n= 6): Animais com isquemia e que receberam extrato aquoso de babaçu;
- f) ISQ + CN (n=5): Animais com isquemia e que receberam contraste de baixa osmolaridade 6 ml/kg, via intraperitoneal;
- g) ISQ + CN + BBC (n=8): Animais com isquemia que receberam contraste de baixa osmolaridade e extrato aquoso de babaçu.

4.6 Protocolo Experimental

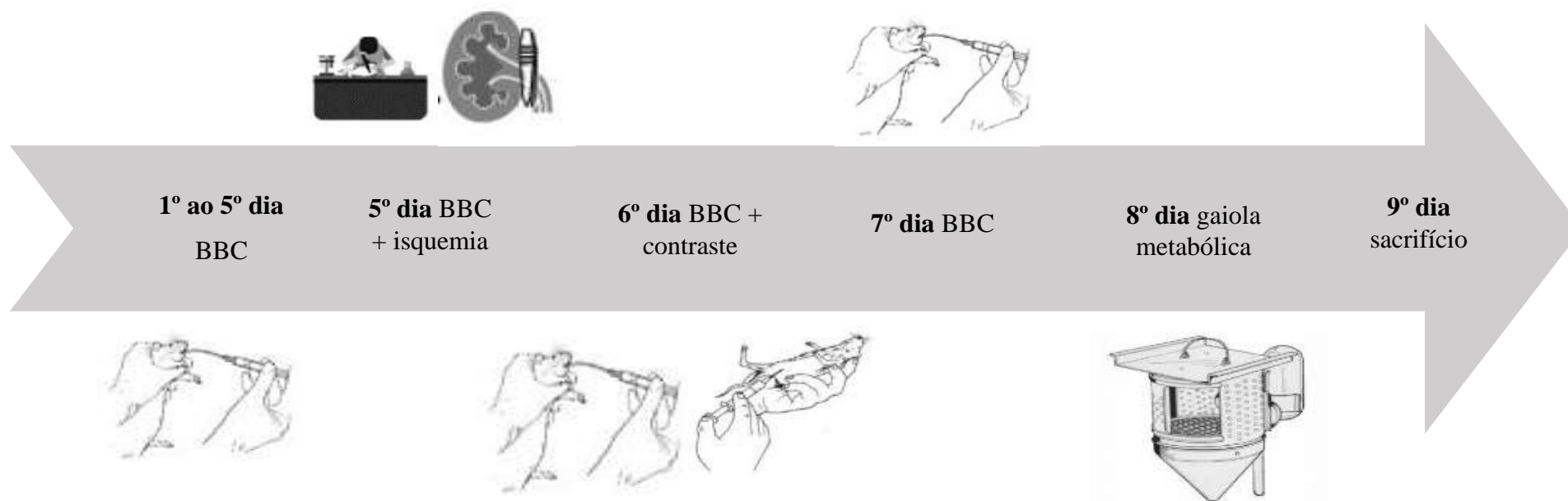


Figura 4 - Descrição do protocolo experimental.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

4.7 Gaiola Metabólica

No 8º dia do protocolo experimental, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para mensuração do volume urinário, ingestão hídrica e alimentar de 24 horas. A amostra urinária foi utilizada para realização de estudos de função renal e, posteriormente, de estresse oxidativo.

4.8 Coleta da Amostra Sanguínea e Determinação do Peso Renal

Após a retirada das gaiolas metabólicas, os animais foram anestesiados com ketamina/xilazina (75mg/kg/10mg/kg; Anasedan®, Vetbrands) por via intraperitoneal e submetidos ao procedimento da coleta de amostra sanguínea por meio da punção da aorta abdominal. Durante o procedimento, os animais ficaram em superfície aquecida a 38°C para evitar hipotermia.

O rim direito foi retirado e, posteriormente, pesado para o cálculo da razão peso do rim e peso do animal. Ao final do experimento, foi realizada a eutanásia do animal método físico de exsanguinação, segundo as normas éticas para manuseio de animais em laboratório de pesquisa (BRASIL, 2013).

4.9 Função renal

4.9.1 Medidas de filtração glomerular (FG)

A taxa de filtração glomerular foi determinada por meio do método colorimétrico de Jaffé para determinar os valores da creatinina sérica e urinária. O *clearance* de creatinina será calculado pela fórmula: *clearance* de creatinina = creatinina urinária x fluxo urinário de 24 horas/creatinina sérica (DEZOTI F.C, WATANABE M, VATTIMO M. F. 2012).

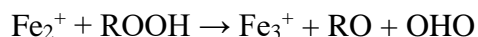
4.10 Lesão Oxidativa

4.10.1 Dosagem de peróxidos urinários

Os peróxidos são encontrados em todos os fluídos corporais, especialmente na urina. Alterações de seus níveis são consideradas como marcadores de geração de H₂O₂ ou preditores da extensão da lesão oxidativa *in vivo*. A mensuração direta de peróxidos pode ser realizada por meio do método de análise FOX-2 (GAY C, COLLINS J, GEBICKI J.M, 1999; WOLFF S.P, 1994; BANERJEE D, MADHUSOODANAN U.K, NAYAK S, JACOB J, 2003).

O método FOX-2 consiste na determinação dos níveis de peróxidos por meio de método ferro-xilenol laranja. Os peróxidos são considerados como potenciais indicadores da

formação ou resultantes das moléculas reativas de oxigênio. Os peróxidos oxidam o íon Fe_2^+ para íon Fe_3^+ quando diluídos em solução ácida, como descrita na reação abaixo:



O xilenol laranja [ácido (o-cresolsulfonaftalina 3', 33'' - bis (metilamino) ácido diacético)] apresenta alta seletividade para o íon Fe_3^+ produzindo um complexo de coloração azul-arroxeadado ($\alpha = 4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). A preparação da solução obedecerá a seguinte ordem para realização do método do xilenol laranja versão 2 (FOX-2):

90 ml de metanol e 10 ml de água bidestilada;

100 μM de xilenol laranja;

4mM de BHT (2[6] – di-ter-butil-p-cresol);

25mM da solução de ácido sulfúrico (H_2SO_4);

250 μM de sulfato ferroso de amônio - (Vetec Química- RJ, Brasil).

A resultante da somatória dos reagentes acima consistiu na solução FOX. Na etapa seguinte, 100 μl da amostra urinária fresca foi acrescentada em 900 μl da solução FOX-2. A solução foi homogeneizada e permanecerá em repouso durante 30 minutos em temperatura ambiente. A leitura foi realizada por espectrofotometria em absorbância de 560nm, após a retirada de resíduos de proteínas ou outros materiais da centrifugação (GAY C, COLLINS J, GEBICKI J.M, 1999; WOLFF S.P, 1994). Os valores foram estabilizados por grama de creatinina urinária e expressos por nmol de peróxidos/grama creatinina (BANERJEE D, MADHUSOODANAN U.K, NAYAK S, JACOB J, 2003).

4.11 Dosagem de Substâncias Reativas com Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

O MDA é um dos aldeídos frequentemente analisados em métodos analíticos quantitativos e qualitativos para determinação dos índices de peroxidação lipídica e pode ser detectado por vários métodos, dentre eles por meio da luz ultravioleta em sistema de cromoterapia de alta pressão (HPLC), e com o uso do ácido tiobarbitúrico, ao qual reage com várias substâncias, dentre elas o MDA (SHIMIZU, M. H. M. et al, 2008).

A dosagem de TBARS na urina consistiu na adição de 0,4 ml da amostra de urina com 0,6 ml de água (H_2O). Foram acrescentados nessa diluição 1,0 ml de TCA 17,5% e 1,0 ml de ácido tiobarbitúrico (0,6% pH 2), sendo que todos os tubos de ensaio com a solução foram mantidos no gelo durante essa primeira etapa do processo. A solução foi homogeneizada e depois colocada em água fervente (banho-maria) durante 20 minutos para reação com ácido tiobarbitúrico.

Na etapa seguinte a solução foi retirada do banho-maria, resfriada em gelo e adicionado 1,0 ml de TCA 70%. A solução foi homogeneizada e incubada por 20 minutos em tubo de ensaio tampado. Ao final, a solução foi centrifugada por 15 minutos a 3.000 rpm e a leitura foi realizada em espectrofotometria em absorvância de 534 nm (WALKER, P.D, 1990).

A quantidade de MDA apresentada em nanomoles foi calculada usando o coeficiente de extinção molar $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Os valores foram expressos por nmol de TBARS/grama de creatinina urinária.

A peroxidação lipídica foi determinada pela detecção de aldeídos reativos ao ácido tiobarbitúrico. Na primeira etapa, 0,4ml da amostra de urina foi diluída a 0,6 ml de água destilada com acréscimo de ácido tricloroacético (TCA) a 17,5% e de ácido tiobarbitúrico (0,6% - pH 2). A solução foi colocada em água fervente (banho-maria) durante 20 min, posterior resfriamento para a adição de TCA a 70% e leitura por espectrofotometria será realizada em absorvância de 534 nm ($\alpha = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (LIMA ES, ABDALLA DSP. 2001).

4.12 Determinação do Óxido Nítrico (NO)

A síntese de NO foi avaliada por meio da quantificação de nitrito (NO_2^-), reação é colorimétrica e se baseia nas reações dos nitritos com ácido sulfanílico e copulação com cloridrato de alfa-naftilamina em meio ácido (pH entre 2,5 e 5,0). O equacionamento da mensuração de NO foi ajustado para valores de creatinina urinária e estabilizados por nmol por grama de creatinina urinária. (PESSOA EA, et al. 2011).

4.13 Análise Bioquímica

Os níveis plasmáticos e/ou urinários de creatinina e ureia foram analisados espectrofotometricamente de acordo com procedimentos padrão usando kits diagnósticos disponíveis comercialmente (Labtest Diagnostic, MG, Brasil). Os níveis de ureia foram determinados com um ensaio colorimétrico baseado na atividade da urease. As proteínas urinárias serão determinadas com um método colorimétrico baseado em vermelho de pirogalol-molibdato. Os resultados foram expressos em mg/24h (FERNANDES, S. M. et al, 2016).

4.14 Análise de dados

Utilizou-se o método ANOVA, uma análise de variância a um fator, com comparações pareadas entre os grupos pelo método de Tukey. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Os valores $p < 0,05$ foram considerados significantes.

4.15 Local

Este projeto foi desenvolvido de forma interinstitucional entre a Universidade Federal de Sergipe (UFS) por meio do laboratório de fisiologia para ensino do manuseio com animais, coordenado pelo professor Dr. José Ronaldo dos Santos (Campus Itabaiana), com a Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (EPE – UNIFESP), supervisionado pela Prof.^a Dra. Cassiane Dezoti da Fonseca e com a parceria no Laboratório da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e no Biotério multiusuário do 8º andar localizado no prédio de Pesquisa I- UNIFESP, coordenado pelo Prof. Dr. Andrey Jorge Serra.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Parâmetros fisiológicos

A respeito dos parâmetros fisiológicos encontrados na Tabela 2 e 3, os parâmetros referentes a Peso Rim/peso animal, Ingestão de Ração e Ingestão de água não apresentaram variabilidade significativa. O Peso Animal, nos grupos ISQ+CN e ISQ+CN+BBC variou em relação aos grupos que não sofreram isquemia. Além disso, está representado também que a relação ingesta de água mostrou elevação no grupo ISQ+CN em relação aos demais. Foi observado um discreto aumento do peso do rim no grupo ISQ.

Tabela 1- Parâmetros fisiológicos (peso do animal, peso do rim e relação peso do rim com animal) dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	Peso Animal (g)	Peso rim (g)	Peso rim / Peso animal ($\times 10^{-3}$)
SHAM	07	292,85 \pm 15,95	1,24 \pm 0,09	0,42 \pm 0,03
SHAM+BBC	07	288,87 \pm 23,25	1,10 \pm 0,20	0,38 \pm 0,06
SHAM+CN	04	290,50 \pm 27,68	1,12 \pm 0,16	0,38 \pm 0,05
ISQ	06	249,15 \pm 28,78 ^a	1,82 \pm 0,36 ^{abc}	0,48 \pm 0,10
ISQ+BBC	06	264,50 \pm 13,21	1,47 \pm 0,09	0,56 \pm 0,05
ISQ+CN	05	246,00 \pm 27,47 ^a	1,36 \pm 0,31	0,56 \pm 0,16
ISQ+CN+BBC	08	246,62 \pm 26,46 ^{ab}	1,40 \pm 0,37	0,56 \pm 0,14

Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Tabela 2- Ingesta de ração e água dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	Ingestão ração (g)	Ingestão água (ml)
SHAM	07	32,14 ± 13,78	38,57 ± 5,71
SHAM+BBC	07	20,12 ± 2,90	30,00 ± 3,30
SHAM+CN	04	34,25 ± 11,14	33,00 ± 11,94
ISQ	06	27,50 ± 16,90	30,00 ± 14,14
ISQ+BBC	06	17,16 ± 2,71	37,30 ± 3,11
ISQ+CN	05	23,80 ± 15,50	46,00 ± 11,40 ^{bd}
ISQ+CN+BBC	08	24,25 ± 3,45	35,37 ± 9,22

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

5.2 Função renal

Na tabela 4 observa-se que não ocorreu mudança significativa do volume urinário, exceto no grupo ISQ+CN que se observou tendência ao aumento do fluxo urinário, contudo não se constatou diferença estatisticamente significativa. Em contrapartida, nos ratos tratados com BBC foi observado uma redução da creatinina urinária quando comparados com os animais que não fizeram uso ou foram expostos a fatores que lesionaram o rim.

A creatina plasmática foi reduzida nos grupos que fizeram uso do BBC, inclusive naqueles que não foram expostos a isquemia e/ou contraste. Na comparação entre os animais que formam os grupos ISQ+CN e ISQ+CN+BBC, destaca-se a diferença significativa nesses parâmetros quando o BBC foi administrado.

Observou-se que nos grupos Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC o *Clearance* de Creatinina (ClCr) (tabela 5) apresentou uma redução progressiva, quando comparado ao grupo Sham. Nesse estudo, a proteinúria não apresentou grande variabilidade. A Ureia demonstrou aumento principalmente no grupo que recebeu associação de fatores que causam lesão renal, ISQ+CN. Nota-se que após receber o BBC o ClCr, creatinina plasmática e ureia voltam a apresentar valores semelhantes ao grupo controle.

Com o objetivo de demonstrar a relação da creatinina plasmática como biomarcador da função renal e o clearance de creatinina como marcador da taxa de filtração glomerular, a figura 5 revela que quanto maior a creatinina plasmática, inversamente proporcional, o clearance de creatinina terá o seu valor diminuído. Portanto, os grupos Sham+CN, ISQ e ISQ+CN demonstraram elevados valores de creatinina plasmática ($0,67 \pm 0,10$; $0,69 \pm 0,12$; $1,47 \pm 0,80$) enquanto o clearance de creatinina apresentou menores valores ($0,30 \pm 0,10$; $0,34 \pm 0,0$; $0,14 \pm 0,05$). O babaçu demonstrou reverter esses parâmetros da função renal em direção da nefroproteção.

Tabela 3- Função renal dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	Volume urinário 24h (ml/min)	Creatinina urinária (mg/dL)	Creatinina Plasmática (mg/dL)
SHAM	07	0,011 ± 0,001	72,69 ± 14,55	0,30 ± 0,08
SHAM+BBC	07	0,007 ± 0,001	43,04 ± 5,78 ^a	0,16 ± 0,02
SHAM+CN	04	0,013 ± 0,008	45,43 ± 2,95 ^a	0,67 ± 0,10 ^b
ISQ	06	0,008 ± 0,002	44,45 ± 14,13 ^a	0,69 ± 0,12 ^b
ISQ+BBC	06	0,017 ± 0,001 ^{bd}	14,41 ± 1,93 ^{abcd}	0,18 ± 0,01 ^d
ISQ+CN	05	0,021 ± 0,012 ^{abd}	28,13 ± 16,73 ^{ae}	1,47 ± 0,80 ^{abcde}
ISQ+CN+BBC	08	0,011 ± 0,003	48,36 ± 12,22 ^{af}	0,48 ± 0,12 ^f

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Tabela 4- Função renal dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	ClCr /100g (ml/min)	Proteinúria	Ureia
SHAM	07	0,96 ± 0,15	42,55 ± 5,30	39,98 ± 7,75
SHAM+BBC	07	0,74 ± 0,09 ^a	58,25 ± 12,98	38,87 ± 12,24
SHAM+CN	04	0,30 ± 0,10 ^{ab}	58,57 ± 12,57	60,65 ± 11,84
ISQ	06	0,34 ± 0,09 ^{ab}	53,01 ± 14,98	61,83 ± 12,92
ISQ+BBC	06	0,53 ± 0,08 ^{abcd}	69,06 ± 19,51 ^a	55,00 ± 17,24
ISQ+CN	05	0,14 ± 0,05 ^{abde}	45,48 ± 13,84	73,80 ± 29,74 ^{ab}
ISQ+CN+BBC	08	0,46 ± 0,04 ^{abf}	68,90 ± 15,71 ^a	29,50 ± 14,91 ^{cdef}

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

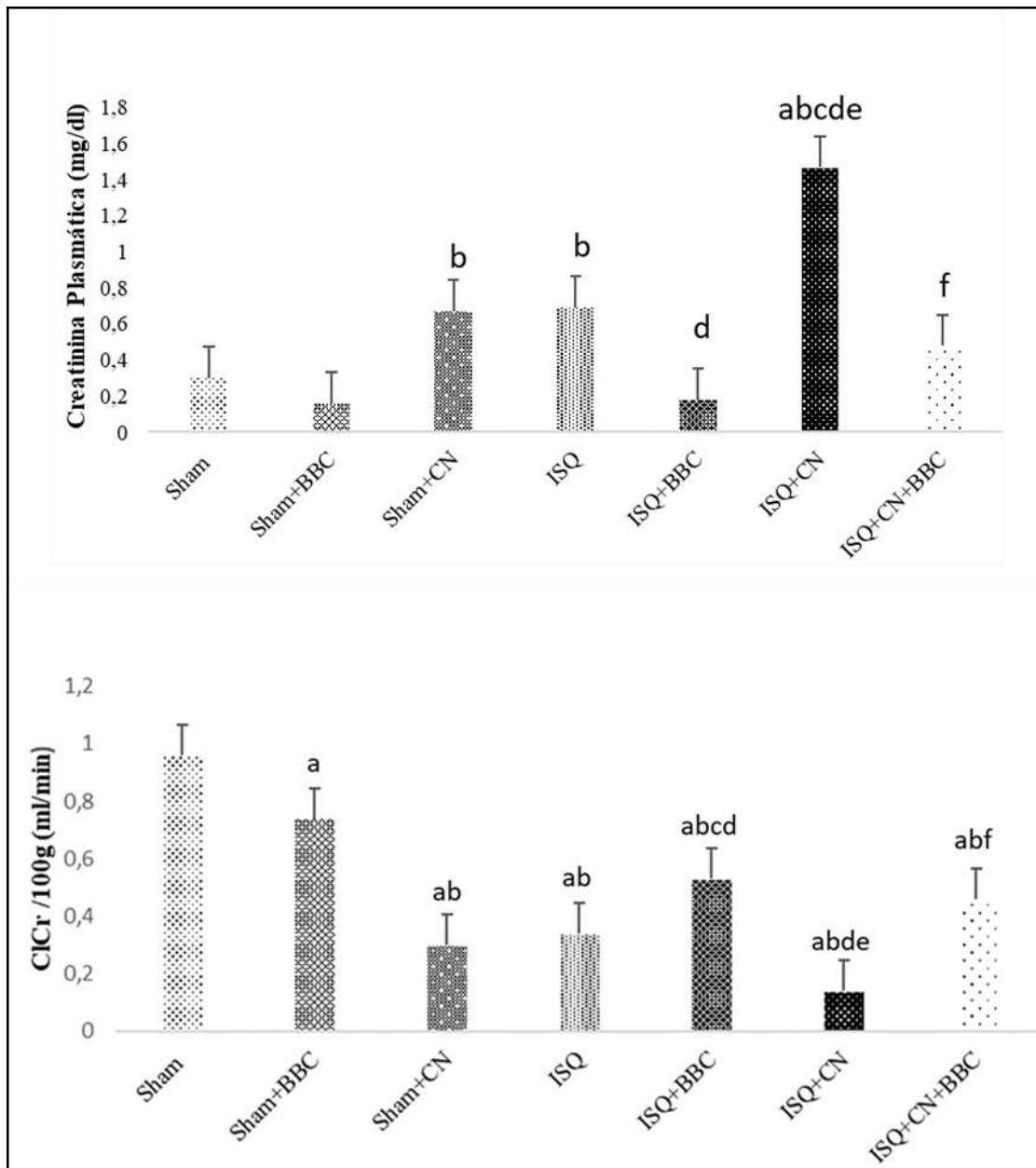


Figura 5. Gráficos dos resultados da Função renal, creatinina plasmática e clearance de creatinina dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão.

^a $p < 0,05$ vs Sham;

^b $p < 0,05$ vs Sham +BBC;

^c $p < 0,05$ vs Sham +CN;

^d $p < 0,05$ vs ISQ;

^e $p < 0,05$ vs ISQ+BBC;

^f $p < 0,05$ vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

5.3 Lesão Oxidativa

O H_2O_2 está presente em todos fluídos corporais, especialmente na urina. A mensuração dos níveis de peróxidos é considerada como biomarcador da geração de H_2O_2 e preditor da extensão de estresse oxidativo em modelos experimentais *in vivo* (HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C, 2015).

Nas Tabelas 6, 7 e 8 observam-se que todos os grupos tiveram seus valores alterados de estresse oxidativo, quando se tem um mecanismo de lesão. Destaca-se o grupo ISQ+CN, no FOX-2 o aumento foi de quarenta vezes quando comparado com o grupo Sham. Além disso, após a administração do BBC ocorre a reversão do quadro.

O MDA é um dos principais produtos da cascata de peroxidação lipídica e pode ser detectado indiretamente através da dosagem de TBARS urinário, no qual o ácido tiobarbitúrico reage com várias substâncias, dentre elas o MDA (SHIMIZU, M. H. M. et al, 2008). Conforme demonstrado na Tabela 7, o grupo ISQ+CN foi considerado com o valor mais discrepante (ISQ+CN $36,62 \pm 11,99$). Com o uso do fitoterápico ocorreu a diminuição, chegando ao valor mais próximo do grupo controle (ISQ+CN+BBC $7,55 \pm 1,18$ vs Sham $3,61 \pm 0,96$ $p < 0,05$).

Assim como os marcadores de oxidação citados, o NO também sofreu alterações nos seus valores, aumentando, principalmente, nos grupos com mecanismo de lesão, com uma diminuição após o uso do BBC.

A figura 6 revela a relação dos três biomarcadores da lesão oxidativa. A oxidação é caracterizada por aumento da geração de EROs e liberação de metabólitos da peroxidação lipídica. O aumento dos peróxidos de hidrogênio (FOX) acompanha o padrão de elevação das variáveis TBARS e NO. Nesse modelo de NIC foi possível observar elevação significativa de todos os biomarcadores em especial no grupo ISQ+CN. O Babaçu demonstrou o seu efeito antioxidante.

Tabela 5- FOX urinário dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	FOX-2 urinário (nmol/grcr urinário)
SHAM	07	1,74 ± 0,26
SHAM+BBC	09	1,91 ± 0,29
SHAM+CN	04	19,00 ± 4,62 ^{ab}
ISQ	06	6,98 ± 2,20 ^c
ISQ+BBC	06	1,52 ± 0,35 ^c
ISQ+CN	05	42,88 ± 11,41 ^{abcde}
ISQ+CN+BBC	08	14,61 ± 4,50 ^{abdef}

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Tabela 6- TBARS urinário dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	TBARS urinário (nmol/grcr urinário)
SHAM	07	3,61 ± 0,96
SHAM+BBC	09	2,81 ± 0,43
SHAM+CN	04	24,41 ± 1,69 ^{ab}
ISQ	06	25,93 ± 5,10 ^{ab}
ISQ+BBC	06	12,73 ± 1,65 ^{abcd}
ISQ+CN	05	36,62 ± 11,99 ^{abcde}
ISQ+CN+BBC	08	7,55 ± 1,18 ^{cdf}

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

Tabela 7- NO urinário dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Grupos	N	NO (nmol/grcr urinário)
SHAM	07	37,17 ± 5,44
SHAM+BBC	09	39,83 ± 6,24
SHAM+CN	04	59,54 ± 2,60 ^{ab}
ISQ	06	70,70 ± 7,53 ^{ab}
ISQ+BBC	06	46,41 ± 5,18 ^d
ISQ+CN	05	99,10 ± 8,86 ^{abcde}
ISQ+CN+BBC	08	80,53 ± 11,33 ^{abcef}

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão.

^ap<0,05 vs Sham

^bp<0,05 vs Sham +BBC

^cp<0,05 vs Sham +CN

^dp<0,05 vs ISQ

^ep<0,05 vs ISQ+BBC

^fp<0,05 vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

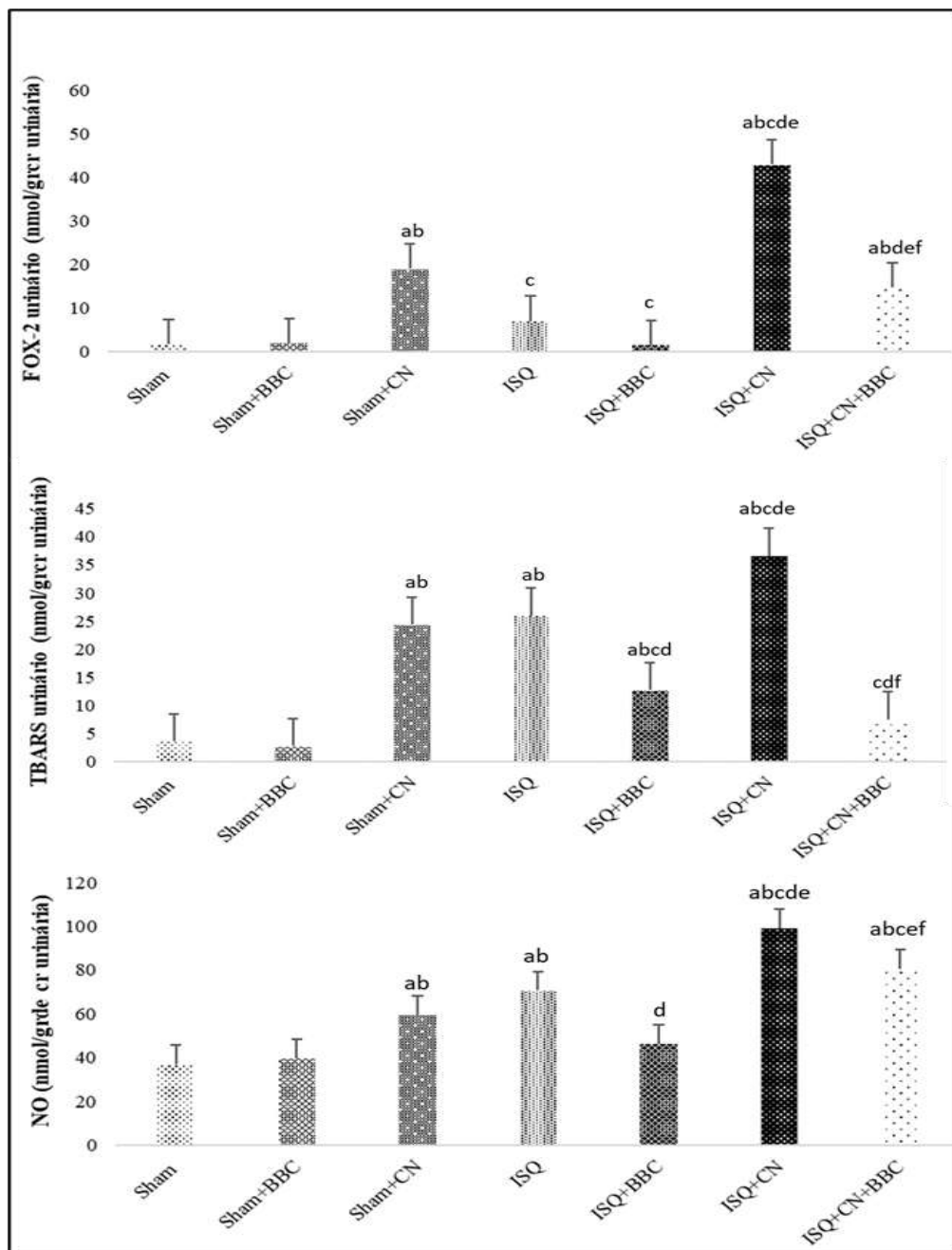


Figura 6. Gráficos dos resultados da lesão oxidativa, FOX, TBARS e NO urinários dos diversos grupos: Sham; Sham+BBC; Sham+CN; ISQ; ISQ+BBC; ISQ+CN; ISQ+CN+BBC. Aracaju (SE), 2024.

Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão.

^a $p < 0,05$ vs Sham;

^b $p < 0,05$ vs Sham +BBC;

^c $p < 0,05$ vs Sham +CN;

^d $p < 0,05$ vs ISQ;

^e $p < 0,05$ vs ISQ+BBC;

^f $p < 0,05$ vs ISQ+CN.

Fonte: SANTOS, N, 2024.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo confirmou o sucesso da reprodução do modelo experimental de LRA causado pela isquemia-reperfusão e trazendo como mais um fator de dano renal o contraste não iônico de baixa osmolaridade, visto pelas alterações da função renal e estresse oxidativo. O tratamento com a *Orbignya phalerata Martius* (babaçu) demonstrou efeito protetor da função nos parâmetros mencionados.

A LRA por isquemia-reperfusão, envolve diferentes mecanismos fisiopatológicos que alteram a hemodinâmica e função renal, gerando uma intensa ativação da resposta inflamatória e estresse oxidativo. Ela pode ser definida como todas as alterações resultantes da interrupção e do reestabelecimento do fornecimento de oxigênio para tecidos e órgãos, uma vez que a isquemia inicia a lesão por meio da privação da energia necessária para a manutenção do gradiente iônico e da homeostase celular, enquanto a reperfusão agrava essa lesão exacerbando reações inflamatórias e envolvendo os EROs (SILVA, et al. 2022).

A complexidade dessa síndrome ainda não é muito bem esclarecida, sabe-se que ocorre diversas manifestações clínicas. A LRA além de afetar o metabolismo hídrico, eletrolítico e ácido-básico, também interfere no metabolismo de todos os macronutrientes, propiciando situações pró-inflamatórias e pró-oxidativas. Dentre as alterações metabólicas mais frequentes na LRA, estão a hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hipercatabolismo (BERBEL, et al, 2011).

Foi observado a perda de peso corporal nos grupos ISQ+CN e ISQ+CN+BBC, assim como um aumento no peso renal. Esse fenômeno pode ser resultante do aumento do catabolismo por meio do aumento da secreção de hormônios catabólicos e inadequada oferta de substratos nutricionais, contribuindo para a perda acentuada de massa magra através da ativação de catabolismo proteico muscular, neoglicogênese e alteração do metabolismo de aminoácidos. Na tentativa de compensar o mecanismo de reperfusão renal, as células tubulares aumentam de tamanho e resultam em um estado de hidronefrose com hipertrofia renal (BERBEL, et al. 2011).

Outros fatores estão envolvidos na lesão renal, como algumas classes de medicamentos que estão associados à nefrotoxicidade, contribuindo para o desenvolvimento da síndrome, são os antibióticos, medicamentos imunossupressores antirrejeição, agentes antivirais, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, quimioterápicos e contrastes radiológicos (MARTINS, A.C; IBRAHIM, Y.M. 2022).

Estudos vem demonstrando o uso de contraste e fármacos com efeito nefrotóxico, cada vez mais constante na prática clínica, para exames de imagem e procedimentos

intervencionista (MOITINHO, M.S. et al, 2022; MELLO, P.A. et al, 2021; MARTINS, A.C; IBRAHIM, Y.M. 2022). A NIC não é um evento raro, e acomete cerca de 1 a 2% dos pacientes nos procedimentos radiológicos em geral. É uma doença iatrogênica e ocorre de 48 a 72 horas após a administração do contraste e pode passar despercebida, principalmente naqueles pacientes que receberam o fármaco, mas não estão hospitalizados e a função renal não é acompanhada nas 72 horas seguintes (RICCOBELI, N; CAMPOLO, G. 2019).

O presente estudo revelou que o contraste é nefrotóxico, levando a mecanismos que podem desencadear a nefropatia e quando há um fator preexistente como a lesão renal por isquemia-reperfusão, a nefrotoxicidade aumenta. Característica dos medicamentos nefrotóxicos é a indução da nefrose osmótica, a qual estimula a polidipsia e poliúria. No modelo experimental avaliado a sobreposição de dois mecanismos de lesões renais (isquemia-reperfusão+toxicidade por contraste) resultou em elevada ingestão de água. Evento semelhante foi observado em pesquisas experimentais de doença renal diabética e NIC (FERNANDES, S. M. et al, 2016, FONSECA, C. D. DA et al., 2021).

As diretrizes do KDIGO (2012), define a LRA como perda súbita da função renal pelo acúmulo de produtos metabólicos nitrogenados (ureia e creatinina) associado ou não, com a diminuição do volume urinário. Apesar do avanço com a descoberta de novos biomarcadores, a creatinina sérica é considerada o padrão “ouro” para a avaliação da TGF e função renal. Considera-se que a eliminação da creatina do corpo é realizada praticamente durante todo o dia e a determinação da substância plasmática ou sérica é simples (ABENSUR, 2018).

Nesta investigação, a creatinina plasmática e a ureia aumentaram nos grupos que receberam um ou dois insultos. O grupo ISQ+CN apresentou valor cinco vezes maior que o basal. Comparando os achados com a clínica, os animais desse grupo podem ser classificados como KDIGO III. Portanto, reflete a epidemiologia de LRA intrahospitalar na vigência de um fator de risco, ou seja, o modelo experimental de isquemia-reperfusão reproduz o paciente com intensa hipoperfusão renal como sepse, desidratação e choque que recebe doses de medicamentos nefrotóxicos como o contraste iodado, assim evolui com uma LRA KDIGO III com necessidade de terapia renal substitutiva. Dessa forma, a LRA é associada a maiores taxas de morbimortalidade e aumento no tempo de hospitalização (MOURA, B.L.E, et al, 2017; SILVA, F.T, 2020; DUARTE, P.T.T, et al, 2022).

Por outro lado, foi observado uma redução significativa da creatinina urinária nos grupos isquemia com contraste, que pode ser associado a elevação do feedback

tubuloglomerular que estimula a hiperfiltração glomerular com aumento do volume urinário refletindo na diluição da creatinina urinária. (BRUNNER & SUDDART, 2012).

Os valores do *clearance* de creatinina demonstraram uma diminuição significativa no grupo isquemia-reperfusão associado com o contraste iodado, revelando o conceito de redução da taxa de filtração glomerular.

Quando o contraste iodado é injetado no circuito arterial sistêmico, ocorre vasodilatação endotélio-dependente temporária, mediada pela liberação de óxido nítrico, seguida da vasoconstrição arteriolar, que dura de alguns segundos a algumas horas. Na clínica, o fluxo sanguíneo renal total pode diminuir até 50% após a injeção do contraste (ARAUJO, N.G, et al, 2018).

A taxa de filtração glomerular é o marcador mais sensível e específico para determinar possíveis alterações renais, pois nos fornece uma estimativa do número de néfrons funcionantes, e sua medida é designada pelo *clearance* de creatinina. Na clínica o ClCr é analisado em urina 24 horas, diretamente proporcional a medida da creatinina urinária e inversamente proporcional a de creatinina plasmática (ANDRADE et al, 2018). A LRA causa uma queda acentuada da TFG com consequente deterioração da função renal.

A principal estratégia utilizada na clínica para prevenção da NIC é a identificação de pacientes de alto risco e a hidratação intravenosa com cloreto de sódio isotônico, a qual é administrada com ressalvas para pacientes com restrições de volume. A hidratação com solução salina promove aumento do fluxo renal, reduz a contração dos vasos renais e dilui os agentes nefrotóxicos diretos (ARAUJO, N.G. et al, 2018; HELAEHIL, V.L. et al, 2019). Apesar de não existir um tratamento específico para a NIC, o presente estudo demonstrou efeito nefroprotetor do babaçu nos grupos experimentais isquemia-reperfusão e sua associação com o contraste iodado. Outros estudos experimentais realizados por SILVA et al, (2022), ABOUTALEB et al, (2018) e DA COSTA et al, (2015), demonstraram alternativas terapêuticas advindas de produtos naturais em diferentes tipos de nefropatia, expondo assim, a eficácia da fitoterapia em relação a esta fisiopatologia.

Neste sentido, os valores da creatinina plasmática e ureia, observados no grupo ISQ+CN+BBC revelaram recuperação da função renal por meio da redução destas variáveis a valores próximos do grupo controle associado com uma elevação da taxa de filtração glomerular avaliada pelo *clearance* de creatinina, sugerindo possíveis efeitos da substância sobre o glomérulo renal, visto que apresenta influência diante da TFG.

No estudo desenvolvido por HU et al, (2018), a *Lippia sidoides* foi capaz de reduzir os valores de ureia sérica em relação aos grupos que sofreram LRA. A elevação na creatinina e

ureia é um sinal de deterioração da função glomerular, que resulta em uma disfunção renal de acordo com o tempo (BRUNNER & SUDDART, 2012). Estudo com a *Justicia acuminatissima*, o “Sara Tudo do Amazonas” proporcionou proteção funcional a danos de origem oxidativa na lesão por isquemia-reperfusão, melhorando também, a função renal com a redução de peróxidos urinários. Tais achados, corroboram a possibilidade terapêutica dos fitoterápicos em situações de risco de lesão renal iminente (CORDEIRO, M.R, et al, 2018).

A *Orbignya phalerata Martius* é reconhecida pela sua ação antioxidante, por apresentar abundante compostos fenólicos. Especificamente os flavonoides, possuem propriedade redox que lhes permite atuar como agentes redutores de oxidação, ao serem doadores de hidrogênio e oxigênio único. Esta propriedade permite a inibição da ação dos radicais livres, exercendo assim, efeito um efeito redutor no processo inflamatório, consequentemente induzindo vasodilatação e melhora da perfusão (LIMA, A.J. et al, 2020).

Os resultados do estresse oxidativo do presente estudo demonstraram aumento dos FOX-2, TBARS e NO urinários nos grupos isquemia e naqueles que receberam contraste iodado. A fisiopatologia da isquemia-reperfusão resulta de processos metabólicos e enzimáticos desde a hipóxia tecidual seguida da reoxigenação do tecido com apoptose celular, lesão no DNA e produção de EROs. CHOI et al (2018) revelaram resultados semelhantes em estudo de modelo experimental pré-clínico.

No grupo ISQ+CN+BBC, foi encontrado menores valores de peróxidos urinários, NO e TBARS, em contraste com o grupo sem tratamento, atenuando as repercussões da NIC o que nos sugere um potencial antioxidante. Estudo que avaliou o efeito do óleo do babaçu, relatou que possui componentes majoritários com efeitos farmacológicos antioxidantes, anti-inflamatório e cicatrizante previamente descritos (SANTOS, A.A.J, 2020).

Sugere-se que o efeito benéfico da *Orbignya phalerata Martius* tenha sido evidenciado através da proteção e tratamento diante do dano celular ocasionado pela lesão, evidenciado nos grupos que receberam o babaçu. Tal efeito benéfico provavelmente foi advindo do seu papel antioxidante.

Neste sentido, inúmeros estudos têm evidenciado ações nefroprotetoras de fitoterápicos com altas concentrações de flavonoides, em modelos experimentais submetidos a isquemia-reperfusão. A curcumina demonstrou efeito protetor em ratos com DCR agudizada pela LRA isquêmica, apresentando melhora da função e hemodinâmica renal ao estabelecer reequilíbrio redox por redução dos metabólitos oxidativos (peróxidos urinários, TBARS e nitrato urinário) e manutenção da reserva antioxidante tiólica no tecido (SILVA, O.E, et al, 2022). O extrato bruto de *Echinodorus grandiflorus* (chapéu de coro), foi estudado seu efeito

renoprotetor no uso do quimioterápico, ciclofosfamida, observando efeito preventivo da nefrotoxicidade (FREDERICO, P.E.F, et al, 2022).

Outro estudo identificou que o pré-tratamento com a *Uncária tomentosa* proporcionou proteção funcional a danos de origem oxidativa na lesão por isquemia-reperfusão, melhorando também, a função renal com a redução de peróxidos urinários e malondealdeídos, em modelo de isquemia renal por clampeamento. Tais achados, corroboram a possibilidade terapêutica dos fitoterápicos em situações de risco de lesão renal iminente (VATTIMO, F.F.M. e SILVA, O.N, 2011).

A renoproteção é fundamental para o paciente, que já apresenta algum fator de risco ou instabilidades hemodinâmicas na predisposição ao desenvolvimento da NIC, a qual pode vir a exigir uma terapia dialítica ou até um transplante renal.

Dessa forma, o modelo experimental animal destacou a fragilidade do sistema renal frente à associação dos insultos, isquemia e administração de contraste iodado em ratos. Confirmando o dano causado ao rim por meio da redução significativa do *clearance* de creatinina, o aumento da creatinina plasmática, como também a participação do mecanismo oxidativo, pela elevação significativa dos marcadores de lesão celular, TBARS, NO e FOX-2 urinários, todos são exemplos de marcadores de estresse oxidativo. Os achados alertam a comunidade científica a necessidade de novas estratégias preventivas e inovadoras, visando reverter os efeitos adversos da fisiopatologia da NIC.

Este é o primeiro estudo que utiliza a *Orbignya phalerata Martius* como nefroprotetor, frente a NIC associada ao fator de risco isquemia-reperfusão. Estudos experimentais pré-clínicos têm demonstrado a importância da inovação terapêutica por meio da fauna e flora do Brasil. Portanto, o resultado desta pesquisa poderá subsidiar novas práticas assistenciais orientadas para a identificação de pacientes com fatores de risco para doenças renais e vislumbrar a utilização de plantas medicinais na prevenção da NIC.

Os achados reforçam os benefícios terapêuticos desse fitomedicamento, sobretudo respeitando a dose-resposta, no trabalho em questão a quantidade que foi utilizada demonstrou nefroproteção. Sendo assim, é notória a necessidade de mais estudos, almejando melhores técnicas terapêuticas, com intuito de reduzir possíveis complicações, o desenvolvimento da NIC com o objetivo de mitigar a progressão da DRC.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

- ✓ O *Orbignya phalerata* Martius (Babaçu) demonstrou nos animais ação nefroprotetora por meio da recuperação da função renal e ação antioxidante contra a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.
- ✓ A creatinina sérica e ureia foram elevadas e o clearance de creatinina foi diminuído nos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.
- ✓ O estresse oxidativo avaliado pelo FOX-2, TBARS e NO urinários foram elevados nos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.
- ✓ O peso do animal foi reduzido, o peso renal e a ingestão de água foram elevados nos animais com a NIC no modelo de fator de risco isquemia reperfusão.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABENSUR, H. (ed.). Biomarcadores na Nefrologia. [s. l.]: Roche, 2018. E-book (110p.) Disponível em: biomarcadores_na_nefrologia.pdf (periciamedicadf.com.br) Acesso em: 15 out. 2023.
- ABOUTALEB, N. et al. Lavender oil (*Lavandula angustifolia*) attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis. **Biomedecine & pharmacotherapie [Biomedicine & pharmacotherapy]**, v. 110, p. 9–19, 2019.
- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.
- AMORIN, F. ALTINO, C.R. SARAANHOLI, L.T. Principais causas para o desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes internados em unidade de terapia intensiva: revisão integrativa. **SALUSVITA, Bauru**, v. 36, n. 2, p. 615-628, 2017.
- ANDRADE, L. et al. Acute kidney injury as a condition of renal senescence. **Cell transplantation**, v. 27, n. 5, p. 739–753, 2018.
- ANDREUCCI, M.; SOLOMON, R.; TASANARONG, A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. **BioMed research international**, v. 2014, p. 1–20, 2014.
- ARAÚJO, F. R. et al. Ethnobotany of babassu palm (*Attalea speciosa* Mart.) in the Tucuruí Lake Protected Areas Mosaic - eastern Amazon. **Acta botanica Brasilica**, v. 30, n. 2, p. 193–204, 2016.
- ARAUJO, N.G. et al. Lesão renal aguda induzida por contraste. **Journal of Transcatheter Interventions**. V.26, n.1) p.1-8, 2018.
- ARARUNA, S.O.F. Amido de Mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng. (BABAÇU) na Fabricação de Filmes Cicatrizantes. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Maranhão.
- ASBRAN. Associação brasileira de Nutrição. Guia para uma alimentação saudável em tempos de Covid-19. Disponível em: <file:///C:/Users/santo/OneDrive/%C3%81rea%20de%20Trabalho/PROJETO%2004/ASBRAN%202021.pdf>. Acesso em: 03 set. 2022.
- BELLOMO, R. KELLUM, J.A. RONCO, C. Acute kidney injury. **Lancet**. v.380, n.9843, p. 756-66, 2012.
- BENICHEL, C. R.; MENEGUIN, S. Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes clínicos intensivos. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 33, 2020.

BERBEL, N.M. et al. Aspectos Nutricionais na Lesão Renal Aguda. **Rev. Assoc. Med Bras.** V. 57, n. 5, p. 600-606, 2011.

BIRD, J. E. et al. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 7, n. 8, p. 1153–1157, 1996.

BONVENTRE, J.V. YANG, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **J Clin Invest.** v.121, n.11, p.4210-21, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília –DF. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. MS elabora Relação de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. Brasília –DF. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CABRAL L. G. S. *Orbignya martiniana* (Babaçu): uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba, 2011.

CARNEIRO, A. T. et al. Identification and Recovery Of Renal Function In Non-Dialytic Patients In The Intensive Therapy Scenario. **Rev Min Enferm.** v.21, n.1029, p.1-4, 2017.

CHO, E.; KO, G.-J. The pathophysiology and the management of radiocontrast-induced nephropathy. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 1, p. 180, 2022.

CHOI, E.K.; PARK, S.H.; LIM, J.A.; HONG, S.W.; KWAK, K.H.; PARK, S.S.; LIM, D.G.; JUNG, H. Beneficial Role of Hydrogen Sulfide in Renal Ischemia Reperfusion Injury in Rats. **Yonsei Med J.** v.59, n. 8, p. 960-967, 2018.

CONCEIÇÃO, T. M. A. DA et al. Safety criteria to start early mobilization in intensive care units. Systematic review. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 29, n. 4, 2017.

CORDEIRO, P. M. et al. Efeito da Justicia acuminatissima, Sara Tudo do Amazonas, na injúria renal aguda isquêmica: estudo experimental. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 53, 2019.

DA COSTA, M. F. B. et al. Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 22, n. 9, p. 787–795, 2015.

DUARTE, T. T. DA P.; LIMA, W. L. DE; MAGRO, M. C. DA S. Gravidade do paciente não crítico com lesão renal aguda adquirida no hospital. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e46111536634, 2022.

FERNANDES, S. M. et al. Impact of iodinated contrast on renal function and hemodynamics in rats with Chronic Hyperglycemia and chronic kidney disease. **BioMed research international**, v. 2016, p. 1–5, 2016.

FONSECA, C. D. DA et al. The renoprotective effects of Heme Oxygenase-1 during contrast-induced acute kidney injury in preclinical diabetic models. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 76, n. e3002, p. e3002, 2021.

FREDERICO, F. E. P. et al. Extrato de *Echinodorus grandiflorus* apresenta efeito renoprotetor em ratos com nefrotoxicidade aguda induzida pela ciclofosfamida. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v. 26, n. 3, p. 1398-1411, 2022.

GONZÁLEZ-PÉREZ, S. E. et al. Conhecimento e usos do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. e *Attalea eichleri* (Drude) A. J. Hend.) entre os Mebêngôkre-Kayapó da Terra Indígena Las Casas, estado do Pará, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**. v. 26, n. 2, p. 295-308, 2012.

HANSEN, P. B. et al. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the mouse kidney due to preferential activation of A1 or A2 adenosine receptors. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 315, n. 3, p. 1150–1157, 2005.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. [s.l.] Oxford University Press, 2015.

HELAECHILL, V.L. et al. Prevenção Da Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Submetidos a Procedimentos em Cardiologia Intervencionista e Hemodinâmica. **Saúde em Revista**. v. 19, n. 51, p. 77-86, 2019.

HEYMAN, S. N. et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. **Investigative radiology**, v. 45, n. 4, p. 188–195, 2010.

HERRERA-AÑAZCO, P. et al. Tendências nacionais na incidência e mortalidade padronizadas por idade de lesão renal aguda no Peru. **J. Bras. Nefrol.** v.42, n.3, p.330-337, 2019.

HEYMAN, S. N.; ROSEN, S.; ROSENBERGER, C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 3, n. 1, p. 288–296, 2008.

INDA-FILHO, J.A. et al. Perfil epidemiológico de injúria renal aguda em pacientes críticos admitidos em unidades de terapia intensiva: uma coorte brasileira prospectiva. **J. Bras. Nefrol.** v.43, n.4, p.580-585, 2020.

JOANNIDIS, M. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017. **Intensive Care Med.** n.43, p.730–749, 2017.

JUN, W. BENJANUWATTRA, J. CHATTIPAKORN, S.C. CHATTIPAKORN, N. Necroptosis in renal ischemia/reperfusion injury: A major mode of cell death? Arch **Biochem Biophys.** v.689, p.108-433, 2020.

KHWAJA, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. **Nephron Clinical Practice**, v. 120, n. 4, p. c179–c184, 7 ago. 2012.

KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N.; FOR THE KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Critical care (London, England)**, v. 17, n. 1, p. 204, 2013.

KULKARNI, P.A. BHOSALE, J.S. Epidemiology and Pathogenesis of Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patients. **Indian Journal of Critical Care Medicine.** v.24, p. 85-89, 2020.

LIMA, J. A. L. DE et al. *Attalea speciosa* Mart. e *Spring* (Arecaceae): Uma revisão integrativa quanto as principais características biotecnológicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 48639–48661, 2020.

LIMA ES, ABDALLA DSP. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** v.37, n.3, p.293-303, 2001.

LOPES, W. F. et al. Incidence, risk factors and survival of critically-ill patients with acute kidney injury. **Texto & contexto enfermagem**, 2021.

LUFT, J. et al. Lesão Renal Aguda em Unidade de Tratamento Intensivo: Características Clínicas e Desfechos. **Cogitar Enferm.** v.21, n.2, p.01-09, 2016

LUO, E.-F. et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction. **World journal of diabetes**, v. 12, n. 2, p. 124–137, 2021.

MACEDO, E. MEHTA, R. Diferenças regionais na incidência e mortalidade de Lesões Renais Agudas nos países em desenvolvimento: tendências recentes. **J. Bras. Nefrol.** v.42, n.3, p.268-270, 2020.

MACEDO, J. G. F. et al. Analysis of the Variability of Therapeutic Indications of Medicinal Species in the Northeast of Brazil: Comparative Study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** v. 2018, n. 6769193, 2018.

MARKKRIS, K. SPANOU, L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. **Clin Biochem Ver.** v.37, n.2, p.86-92, 2016.

MARTINS, A.C; YOUNES-IBRAHIM, M. Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos. **Med. Ciên. e Arte.** v.1, n.4, p.31-44, 2022.

MAYER, S.C.A. et al. Caracterização clínico-epidemiológica de pacientes com lesão renal aguda dialítica em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário em

Campo Grande, Mato Grosso do Sul. **Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)**. v.8, n.01, p.24-47, 2022.

MELLO, P. A. DE et al. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 100, n. 2, p. 152–161, 2021.

MEHRAN, R.; DANGAS, G. D.; WEISBORD, S. D. Contrast-associated acute kidney injury. **The New England journal of medicine**, v. 380, n. 22, p. 2146–2155, 2019.

MOITINHO, M. S. et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients submitted to coronary angioplasty: prospective cohort. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 56, n. spe, 2022.

MOURA, E. L. B. DE et al. Contrast-induced acute kidney injury: the importance of diagnostic criteria for establishing prevalence and prognosis in the intensive care unit. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 29, n. 3, 2017.

OLIVEIRA, A.N. Caracterização da Farinha do Mesocarpo e do Óleo das Amendoas do Babaçu (*Orbignya phalerata*, Mart.) Obtidos via extração com Fluidos Supercrítico e Líquido Pressurizado: Estudos Pré-Clínicos e Toxicológicos. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ORLACCHIO, A. et al. SIRM-SIN-AIOM: appropriateness criteria for evaluation and prevention of renal damage in the patient undergoing contrast médium examinations consensus statements from Italian College of Radiology (SIRM), **Italian College of Nephrology (SIN) and Italian Association of Medical Oncology (AIOM)**. **La radiologia medica**. v.127, p.534–542, 2022.

PESSOA EA, CONVENTO MB, RIBAS OS, TRISTÃO VR, REIS LA, BORGES FT, ET AL. Preconditioning induced by gentamicin protects against acute kidney injury: the role of prostaglandins but not nitric oxide. **Toxicol Appl Pharmacol**. v.253, n.1, p.1-6, 2011.

PONCE, D. BALBI, A. Acute kidney injury: risk factors and management challenges in developing countries. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**. v.9, p.193–200, 2016.

RODRIGUES, E. C. R. et al. Development of Babassu Oil Based Nanoemulsions. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 34, n. 2, p. 338-43, 2015.

RICCOBELLI, N; GIRARD, C.V. Insuficiencia Renal Aguda Inducida por Contraste Mitos Y Verdades. **Revista Nefrología Argentina**. v. 17, n.3, 2019.

RIBEIRO, G.L. et al. Lesão renal aguda. **Acta méd**. v.37, n.6, 2016.

SANTANA, A.Y.K. et al. Prevalência e fatores associados à lesão renal aguda em pacientes nas unidades de terapia intensiva. **Rev Bras Enferm**. v.74, n.2, p. 1-6, 2021.

SANTOS, J.A.A. et al. In Vitro and In Vivo Wound Healing and Anti-Inflammatory Activities of Babassu Oil (*Attalea speciosa* Mart. Ex Spreng., Arecaceae). **Evid Based Complement Alternat Med.** v.2020, p.885-8291, 2020.

SANTOS, P.R. et al. Non-recovery of renal function is a strong independent risk factor associated with mortality in AKI patients. **Braz. J. Nephrol.** v.42, n.3, p.290-299, 2020.

SELISTRE, L. DA S. et al. Contrast-induced nephropathy after computed tomography. **Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 37, n. 1, 2015.

SILVA, T. F. DA et al. Incidence of acute kidney injury post cardiac surgery: a comparison of the AKIN and KDIGO criteria. **Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)**, v. 71, n. 5, p. 511–516, 2021.

SILVA, E. DE O. et al. Efeito da curcumina na doença renal crônica agudizada pela síndrome isquemia-reperfusão. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 56, n. spe, 2022.

SHARMA, A. et al. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 208, p. 264–329, 2017.

SHAMS, E.; MAYROVITZ, H. N. Contrast-induced nephropathy: A review of mechanisms and risks. **Cureus**, 2021.

SHIMIZU, M. H. M. et al. N-acetylcysteine protects against renal injury following bilateral ureteral obstruction. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 23, n. 10, p. 3067–3073, 2008.

SHI-XIN, Y. et al. The preventive effects of different doses of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury after CT perfusion. **J Clin Lab Anal.** V.36, n.24386, p.1-6, 2022.

SMELTZER S.C. et al. **Brunner & Suddarth: Tratado de Enfermagem Médico- Cirúrgica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

SOLOMON, R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. **Kidney international**, v. 68, n. 5, p. 2256–2263, 2005.

S.P.R. Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. **Difusão Editora**, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste> . Acesso em: 03 set. 2022.

SOUZA, J.E.V. et al. Epidemiologia da morbimortalidade e custos públicos por insuficiência renal. **Rev enferm UFPE (online)**. v.13, n.3, p.647-654, 2019.

THE AD-HOC WORKING GROUP OF ERBP: et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 27, n. 12, p. 4263–4272, 2012.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: la busca instrumental para el acto de la practica de la fitoterapia, 2006.

VATTIMO, M.F; SILVA NO. Uncária tomentosa e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. **Rev. esc. enferm. USP**. v. 45, n. 1, p. 194-198, 2011.

VINHAL, J. O., LIMA, C. F., & BARBOSA, L. C. A. (2014). Pirólise analítica da amêndoa e do óleo do babaçu (*Orbignya phalerata*). **Jornal de Pirólise Analítica e Aplicada**, 107, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2014.02.005>.

WALKER, P. D.; SHAH, S. V. Reactive oxygen metabolites in endotoxin-induced acute renal failure in rats. **Kidney international**, v. 38, n. 6, p. 1125–1132, 1990.

WONG, P. C. Y. et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. **International journal of cardiology**, v. 158, n. 2, p. 186–192, 2012.

ANEXOS

ANEXO A



Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "CONTRASTE DE BAIXA OSMOLARIDADE EM RATOS COM LESÃO RENAL AGUDA POR ISQUEMIA-REPERFUSÃO", protocolada sob o CEUA nº 5731200922 (ID 012258), sob a responsabilidade de **Cassiane Dezoti da Fonseca** e equipe; **Iris Gabriela Piazzentin de Oliveira**; **Nayara dos Santos** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Paulo (CEUA/UNIFESP) na reunião de 09/11/2022.

We certify that the proposal "LOW OSMOLARITY CONTRAST IN RATS WITH ACUTE KIDNEY INJURY FROM ISCHEMIA-REPERFUSION", utilizing 30 Heterogenics rats (30 males), protocol number CEUA 5731200922 (ID 012258), under the responsibility of **Cassiane Dezoti da Fonseca** and team; **Iris Gabriela Piazzentin de Oliveira**; **Nayara dos Santos** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of São Paulo (CEUA/UNIFESP) in the meeting of 11/09/2022.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **12/2022** a **12/2023** Área: **Nefrologia/medicina**

Origem:	CEDEME - Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia		
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Machos
		Idade:	56 a 75 dias
		N:	30
Linhagem:	Wistar	Peso:	250 a 290 g

Local do experimento: Este projeto será desenvolvido na Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (EPE - UNIFESP), com parceria no laboratório da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo UNIFESP, supervisionado pela Profa Dra. Cassiane Dezoti da Fonseca e no Biotério multiusuário do 8º andar localizado no prédio de Pesquisa I - UNIFESP.

São Paulo, 01 de dezembro de 2022

Profa. Dra. Daniela Santoro Rosa
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Paulo

Profa. Dra. Kátia De Angelis Lobo d'Avila
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Paulo