









Efeito da curcumina na doença renal crônica agudizada pela síndrome isquemia-reperfusão*

Effect of curcumin on acute chronic kidney disease due to ischemia-reperfusion syndrome
Efecto de la curcumina en la enfermedad renal crónica agravada por el síndrome de isquemia-reperfusión

Como citar este artigo:

Silva EO, Conde C, Machado DI, Ventura S, Couto SMF, Vattimo MFF. Effect of curcumin on acute chronic kidney disease due to ischemia-reperfusion syndrome. Rev Esc Enferm USP. 2022;56(spe):e20210440. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2021-0440en>

-  Eloiza de Oliveira Silva¹
-  Carolina Conde¹
-  Douglas Ikedo Machado¹
-  Sara Ventura¹
-  Sheila Marques Fernandes Couto¹
-  Maria de Fátima Fernandes Vattimo¹

* Extraído do trabalho de conclusão de curso “Efeito da curcumina na doença renal crônica agudizada pela síndrome isquemia-reperfusão”, Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, 2019.

¹ Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Laboratório Experimental de Modelos Animais, São Paulo, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of curcumin on renal function, hemodynamics, and renal oxidative profile of rats with chronic kidney disease (CKD) subjected to renal ischemia-reperfusion injury (IRI). **Methods:** Wistar rats, 250–300 g, distributed in four groups: Sham (n = 5), CKD simulation; CKD (n = 5), 5/6 renal ablation for CKD induction; CKD + IRI (n = 5), CKD and renal pedicle clamping for 30 minutes; and CKD + IRI + curcumin (n = 5), CKD + IRI, curcumin administration 30 mg/kg/day, orally, for 10 days. Renal function (inulin clearance, urine flow, plasma creatinine), hemodynamics (blood pressure), and oxidative profile (peroxides, TBARS, and urine nitrate, non-protein soluble thiols in renal tissue) were evaluated. **Results:** The CKD + IRI + curcumin group showed increased inulin clearance and reduced plasma creatinine, decreased RVR and increased RBF, decreased oxidative metabolites in urine and increased thiols in renal tissue when compared with the CKD + IRI group. **Conclusion:** The treatment with curcumin preserved renal function and hemodynamics of animals with acute CKD, improving oxidative profile, with reduction of oxidants and preservation of antioxidant reserve.

DESCRIPTORS

Renal Insufficiency, Chronic; Ischemia; Reperfusion; Curcumin.

Autor correspondente:

Eloiza de Oliveira Silva
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar
419, Cerqueira César
05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
eloizaosilva@usp.br

Recebido: 18/10/2021
Aprovado: 14/03/2022

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste na perda gradual, progressiva e irreversível da função renal em nível glomerular, tubular e endócrino⁽¹⁾. Estima-se que 13,4% da população mundial seja afetada pela DRC e que, aproximadamente, de 4,902 e 7,083 milhões de pessoas necessitem de terapia renal substitutiva⁽²⁾. As principais causas do desenvolvimento de DRC são a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus. O diagnóstico da doença tem implicações severas na vida do indivíduo, pois gera mudanças nos âmbitos físico, psíquico e social decorrentes da própria síndrome e de seu tratamento⁽³⁾. A progressão da DRC para estágios dependentes de terapia renal substitutiva está relacionada a episódios de insultos agudos, como eventos de isquemia reperfusão (I/R) derivados, entre outros, de situações de instabilidade hemodinâmica e infecções⁽³⁾.

Clinicamente, a DRC é constatada quando, independentemente da causa, a taxa de filtração glomerular (TFG) está abaixo de 60 mL/min/1,73m², ou quando a TFG está acima de 60 mL/min/1,73m² associada à albuminúria e hematuria glomerular sustentadas por três meses⁽⁴⁾ e a TGF normal é maior que 90 mL/min/1,73m²⁽¹⁾.

A DRC é descrita como fator de risco para a ocorrência de lesão renal aguda (LRA), enquanto que a LRA é considerada fator promotor da progressão da DRC⁽⁵⁾. A isquemia e reperfusão (I/R) é uma das principais causas de LRA⁽⁵⁾. Na I/R observam-se mecanismos fisiopatológicos, como a alteração hemodinâmica, disfunção tubular, inflamação, geração de espécies reativas de oxigênio e lesão nas células epiteliais e do endotélio; que podem evoluir para lesão renal e morte celular, que contribui para evolução desfavorável de cronicidade⁽⁵⁾.

Apesar da gravidade, a LRA por I/R é considerada reversível e pode ser prevenida. O tratamento convencional é obtido por meio de medidas de restabelecimento das condições hemodinâmicas, terapia medicamentosa para tratamento da causa primária da hipoperfusão ou, em casos de obstrução mecânica local, pode ser implementada a terapia intervencionista por revascularização renal⁽⁶⁾.

A terapia medicamentosa visa a redução do processo inflamatório e oxidativo decorrente da patogênese da I/R para restaurar a hemodinâmica e a função renal. Neste contexto, terapias farmacológicas não usuais com o uso de plantas e fito-suplementos já têm demonstrado atividade antioxidante na I/R em estudos experimentais⁽⁶⁻⁷⁾.

A curcumina, um dos componentes isolados da *Curcuma longa* L., planta pertencente à família Zingiberaceae, distribuída em regiões tropicais e subtropicais do mundo, possui comprovada ação anti-inflamatória e ação antioxidante, por conter flavonoides polifenóis naturais isolados do rizoma. Sabe-se que, mesmo em baixas concentrações, a curcumina tem demonstrado efeito de inibição da oxidação da hemoglobina e redução de peroxidação lipídica⁽⁸⁾.

Estudos demonstram que a curcumina reduz a liberação de fatores inflamatórios envolvidos na LRA, no entanto, está descrito que o mecanismo anti-inflamatório da curcumina é mediado pela inibição da expressão da enzima óxido nítrico-sintase induzível (iNOS) e ciclooxigenase (COX-2)⁽⁹⁾. Adicionalmente, estudo publicado em 2020 demonstrou que

a atividade antioxidante da curcumina se caracterizou pela elevação das atividades renais da superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), confirmando o seu efeito antioxidante indireto⁽⁹⁾.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da curcumina na função renal, hemodinâmica e perfil oxidativo renal de ratos com DRC submetidos a I/R, sob a hipótese de que a intervenção com o fitomedicamento curcumina pode prevenir a lesão funcional determinada pela I/R e atenuar a progressão da DRC.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDO

Estudo experimental quantitativo com modelo animal.

ANIMAIS

Foram utilizados 20 ratos Wistar, machos, pesando entre 250–300 g, fornecidos pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP (ICB-USP) e mantidos com livre acesso à água e ração, em condições térmicas com ciclos alternados de dia e noite.

LOCAL

Este estudo foi desenvolvido no Laboratório Experimental de Modelo Animal (LEMA) da Escola de Enfermagem da USP.

PROCEDIMENTOS

Indução da DRC- Os animais foram anestesiados com 10 mg/kg de xilazina (Anasedan, Vetbrands) e 90 mg/kg de ketamina (Dopalen, Ceva), intraperitoneal (i.p.) e submetidos à técnica cirúrgica de ablação 5/6, que consiste na realização de laparotomia seguida de nefrectomia à direita; clampeamento cirúrgico de dois ramos da artéria renal esquerda e sutura da incisão abdominal⁽¹⁰⁾. Administração de curcumina: a curcumina foi administrada durante 10 dias, a partir do 17º dia do protocolo experimental, na dose de 30 mg/kg/dia, via oral (v.o), diluída em solução de carboximetilcelulose 0,5% em volume 0,5 ml/100 g⁽⁹⁾. *Indução da injúria renal aguda por I/R*- Os animais foram anestesiados, como descrito, e submetidos à laparotomia para clampeamento unilateral dos pedículos renais por 30 minutos, com clamps vasculares não traumáticos. Os animais foram avaliados na recuperação anestésica e receberam analgesia no período pós-operatório (Tramadol: 5 mg/kg, i.p., 8/8 h, até o terceiro dia de pós-operatório) (Figura 1)⁽⁷⁾.

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos - Sham (n = 5): ratos submetidos à simulação do ato cirúrgico de indução do modelo de DRC no 1º dia do protocolo experimental; DRC (n = 5): ratos submetidos à técnica de ablação de 5/6 dos rins no 1º dia de protocolo experimental; DRC + I/R (n = 5): ratos submetidos à técnica 5/6 no 1º dia de protocolo experimental e, no 26º dia, sujeitados ao clampeamento do pedículo renal residual por 30 minutos com clamps vasculares não traumáticos; DRC + I/R + curcumina (n = 5): ratos submetidos à técnica 5/6 no 1º dia de protocolo experimental que, no 17º dia do protocolo experimental, receberam curcumina 30 mg/kg/dia, v.o durante 10 dias,

até o 27º dia. No 26º dia, foi feito o clampeamento do pedículo renal por 30 minutos com clamps vasculares não traumáticos.

COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Os protocolos experimentais tiveram duração de 28 dias. No 27º dia, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para mensuração do volume urinário de 24 horas e coleta de amostra urinária para realização de estudos de função renal e estresse oxidativo. No 28º dia, os animais foram anestesiados como descrito anteriormente, submetidos a procedimentos para estudos de função renal, seguido de laparotomia para coleta de sangue terminal por meio da punção da aorta abdominal, promovendo a eutanásia, segundo as normas éticas para manuseio de animais em laboratório de pesquisa⁽¹¹⁾. O rim direito foi retirado e refrigerado a -80°C para mensuração de tióis não proteicos (Figura 1).

AValiação DA FUNÇÃO RENAL

A função renal foi avaliada pelo *clearance* de inulina para estimativa da taxa de filtração glomerular e mensuração da creatinina sérica e urinária. Os animais foram anestesiados, como descrito anteriormente, para cateterização da veia jugular e infusão de inulina com dose inicial de 100 mg/kg, seguida de infusão contínua de 10 mg/kg peso durante 2 horas, em velocidade de 0,04 ml/min. Após 30 minutos, foi procedida a coleta de urina a cada meia hora por cateterização da bexiga, e coleta de amostra sanguínea a cada 60 minutos, para análise da concentração de inulina pelo método de Antrona, os resultados foram expressos em ml/min/100 g⁽¹²⁻¹³⁾. A dosagem de creatinina urinária e sérica foi determinada pelo método de Jaffé e os resultados expressos em mg/dl⁽¹⁴⁾.

AValiação DA HEMODINÂMICA

A artéria carótida foi isolada e cateterizada com tubo de polietileno para mensuração da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC)⁽¹³⁾. A artéria renal esquerda foi isolada e envolvida por sonda ultrassônica para mensuração do fluxo sanguíneo renal (FSR)⁽¹³⁾. A resistência vascular renal (RVR) é calculada através da fórmula: $RVR = PAM / FSR^{(13)}$.

AValiação DO PERFIL OXIDATIVO

O perfil oxidativo foi analisado por mensuração dos metabólitos oxidativos em amostra urinária (peróxidos, nitrato e substâncias reativas com ácido tiobarbitúrico- TBARS) e mensuração indireta da reserva antioxidante tiólica no tecido renal analisados por métodos colorimétricos em espectrofotômetro. A mensuração direta de peróxidos foi realizada pelo método ferro-xilenol laranja versão 2 (FOX-2) e os resultados foram expressos em nmol/grama creatinina urinária⁽¹⁵⁾. O nitrato urinário foi quantificado pelo método de Griess e os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/grama}$ de creatinina urinária⁽¹⁶⁾. A dosagem de TBARS na urina consistiu na reação com o ácido tiobarbitúrico (0,6% pH 2) em presença de ácido tricloroacético e os resultados expressos em nmol/grama de creatinina urinária⁽¹⁷⁾. A quantificação dos tióis solúveis não proteicos no tecido renal foi realizada pelo método de Ellman e os resultados foram expressos por nmol de tióis/mg de proteínas totais⁽¹⁸⁾.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo quantitativo com modelo animal foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEUA – FMUSP)

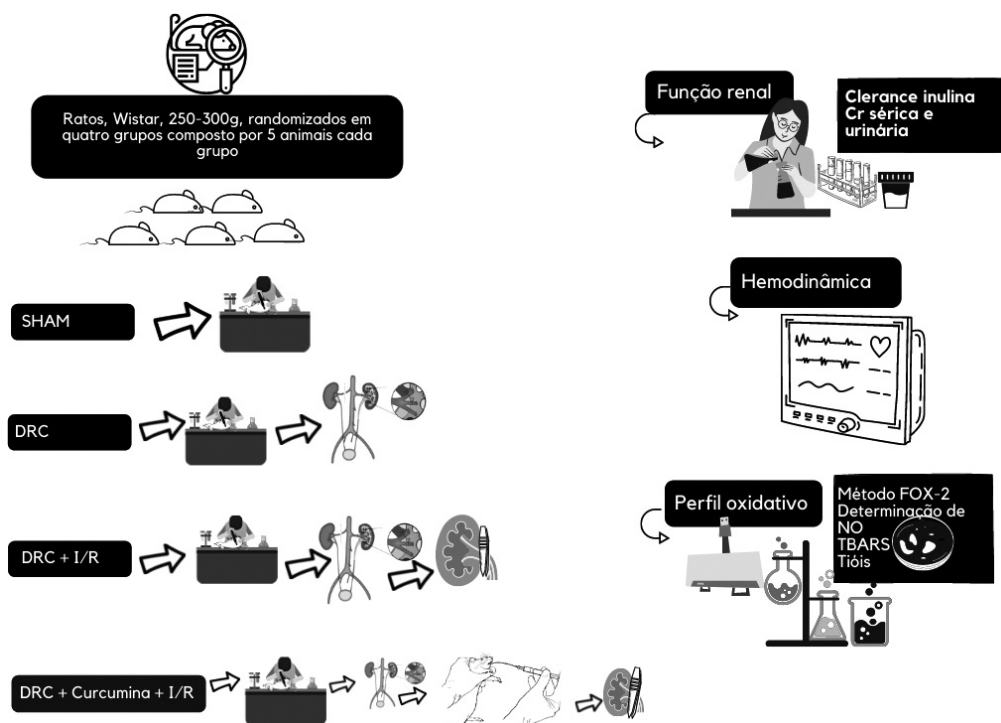


Figura 1 – Desenho esquemático dos procedimentos experimentais. São Paulo, SP, Brasil, 2021.

Laboratório experimental de modelos animais (LEMA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo 2021.

sob registro nº 1276/2019. Todos os procedimentos realizados neste estudo estão de acordo com os Princípios Éticos de Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados em média \pm desvio-padrão. A análise estatística dos resultados foi realizada pela análise de variância (ANOVA) e pós-teste de comparações múltiplas de Tukey em programa estatístico Graph-Pad Prism version-3 for Windows®. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

FUNÇÃO RENAL

A Tabela 1 apresenta resultados da avaliação da função renal, realizada por meio do *clearance* de inulina, do fluxo urinário e da creatinina sérica.

Na avaliação do fluxo urinário, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

A creatinina sérica mostrou-se elevada significativamente nos grupos DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina em relação ao grupo Sham. O grupo DRC + I/R apresentou elevação adicional deste parâmetro quando comparado ao grupo DRC, enquanto o grupo DRC + I/R + curcumina demonstrou redução da creatinina sérica em comparação ao grupo DRC + I/R.

O *clearance* de inulina demonstrou redução significativa em todos os grupos DRC quando comparados ao grupo Sham. Uma significativa redução do *clearance* de inulina foi observada no grupo DRC + I/R em relação ao grupo DRC, sendo que, mais uma vez, o tratamento com curcumina no grupo DRC + I/R + curcumina foi capaz de elevar este parâmetro em comparação ao grupo DRC + I/R.

HEMODINÂMICA GLOBAL E RENAL

A hemodinâmica global foi avaliada pelos valores FC e PAM, enquanto a hemodinâmica renal foi analisada por meio da verificação de parâmetros hemodinâmicos de FC, PAM, FSR e RVR (Tabela 2).

Os diversos grupos não apresentaram valores significativamente diferentes entre si para os parâmetros de FC e PAM.

O FSR dos animais DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina demonstrou diminuição significativa quando comparado ao grupo Sham. A indução de I/R no grupo DRC + I/R resultou em diminuição adicional significativa no FSR em relação ao grupo DRC. O grupo DRC + I/R + curcumina apresentou elevação significativa nesse parâmetro quando comparado ao grupo DRC + I/R.

A RVR dos grupos DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina foi significativamente mais elevada em relação ao grupo Sham. A elevação deste parâmetro foi significativa no grupo DRC+I/R quando comparado ao DRC. O grupo DRC + I/R + curcumina apresentou redução da RVR em relação ao grupo DRC + I/R.

PERFIL OXIDATIVO

A Tabela 3 apresenta o perfil oxidativo avaliado pela mensuração dos peróxidos urinários, TBARS, nitrato urinário e tióis no tecido renal.

A excreção de peróxidos urinários nos grupos DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina foi significativamente mais elevada em relação ao grupo Sham. O grupo DRC + I/R apresentou elevação significativa dos peróxidos quando comparado ao grupo DRC, enquanto o grupo DRC + I/R + curcumina mostrou redução significativa da excreção de peróxidos em comparação ao DRC + I/R. Quanto aos TBARS urinários, observou-se que estiveram elevados nos grupos DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina em relação ao grupo Sham. O insulto por I/R determinou elevação

Tabela 1 – Função renal dos grupos Sham, DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina – São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Grupos	n	Fluxo urinário (ml/min)	Creatinina sérica (mg/dl)	Clearance de inulina (ml/min)
Sham	5	0,013 \pm 0,003	0,20 \pm 0,01	0,68 \pm 0,05
DRC	5	0,015 \pm 0,006	0,91 \pm 0,37 ^a	0,28 \pm 0,06 ^a
DRC + I/R	5	0,011 \pm 0,002	1,96 \pm 0,34 ^{ab}	0,09 \pm 0,04 ^{ab}
DRC + I/R + curcumina	5	0,010 \pm 0,003	0,96 \pm 0,14 ^{ac}	0,44 \pm 0,09 ^{abc}

^a $p < 0,05$ versus Sham; ^b $p < 0,05$ versus DRC; ^c $p < 0,05$ versus DRC + I/R.

Tabela 2 – Hemodinâmica renal dos grupos Sham, DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina – São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Grupos	n	Frequência cardíaca (bpm)	Pressão arterial média (mmHg)	Fluxo sanguíneo renal (ml/min)	Resistência vascular renal (mmHg/ml/min)
Sham	5	464 \pm 57	101 \pm 12	9,28 \pm 1,73	11,15 \pm 1,62
DRC	5	447 \pm 109	129 \pm 23	6,13 \pm 0,77 ^a	20,30 \pm 2,78 ^a
DRC + I/R	5	523 \pm 23	127 \pm 22	2,21 \pm 0,34 ^{ab}	57,53 \pm 7,79 ^{ab}
DRC + I/R + curcumina	5	497 \pm 30	117 \pm 14	6,03 \pm 0,87 ^{ac}	19,69 \pm 4,06 ^{ac}

^a $p < 0,05$ versus Sham; ^b $p < 0,05$ versus DRC; ^c $p < 0,05$ versus DRC + I/R.

Tabela 3 – Perfil oxidativo dos grupos Sham, DRC, DRC + I/R e DRC + I/R + curcumina – São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Grupos	n	Peróxidos urinários (nmol/g de creatinina urinária)	Peroxidação lipídica (nmol/g de creatinina urinária)	Nitrato urinário (µmol/g de creatinina Urinária)	Tióis no tecido renal (nmol/mg de proteínas totais)
Sham	5	6,61 ± 2,08	0,009 ± 0,003	16,00 ± 5,25	15,74 ± 6,11
DRC	5	7,60 ± 1,90	0,010 ± 0,001	16,40 ± 5,78	11,10 ± 1,74
DRC + I/R	5	13,67 ± 1,48 ^{ab}	0,055 ± 0,008 ^{ab}	42,24 ± 7,09 ^{ab}	6,75 ± 1,45 ^a
DRC + I/R + curcumina	5	7,90 ± 1,30 ^{ac}	0,026 ± 0,004 ^{abc}	22,23 ± 8,66 ^c	14,51 ± 1,01 ^c

^ap < 0,05 versus Sham; ^bp < 0,05 versus DRC; ^cp < 0,05 versus DRC + I/R.

adicional significativa neste parâmetro em relação ao grupo DRC. O grupo DRC + I/R + curcumina apresentou redução significativa na peroxidação lipídica em comparação ao grupo DRC + I/R. A excreção de nitrato urinário do grupo DRC + I/R demonstrou aumento significativo quando comparado aos grupos Sham e DRC, enquanto no grupo DRC + I/R + curcumina foi observada redução significativa neste parâmetro em relação ao grupo DRC + I/R.

Por outro lado, no que se refere à reserva antioxidante endógena, observou-se que a mensuração de tióis no tecido renal no grupo DRC + I/R mostrou-se significativamente inferior àquela apresentada pelo grupo Sham, enquanto a de DRC + I/R + curcumina se mostrou superior ao grupo DRC.

DISCUSSÃO

O presente estudo confirmou o sucesso da reprodução do modelo experimental de DRC agudizado pela I/R, visto pelas alterações da função hemodinâmica e oxidação renal. O tratamento com a curcumina demonstrou efeito protetor da função nos parâmetros mencionados.

A DRC se caracteriza pela redução sindrômica progressiva da filtração glomerular, devido à deterioração das funções bioquímicas e fisiológicas⁽¹⁹⁾. A indução de DRC realizada por meio da ablação de 5/6 renal reduz drasticamente a taxa de filtração glomerular e induz a DRC⁽²⁰⁾. A técnica realizada por meio de nefrectomia unilateral à direita e clampeamento cirúrgico de dois ramos da artéria renal esquerda resulta em comprometimento funcional renal, aumento do peso do rim e alteração hemodinâmica renal⁽²¹⁻²²⁾.

A redução abrupta da quantidade de néfrons pela nefrectomia 5/6 promove inicialmente uma LRA. Nessa etapa, detecta-se uma fase compensatória com o aumento do fluxo urinário por mecanismo de hiperfiltração glomerular adaptativo que, se mantido, estimula a produção de renina e resulta em hipertensão glomerular, lesão segmentar com progressiva glomerulosclerose e deterioração da função renal⁽²²⁾.

O comprometimento da função renal evidenciado no presente estudo pela diminuição do *clearance* de inulina, a hipertensão glomerular observada com aumento da RVR e a redução do FSR observados nos animais do grupo DRC em relação ao Sham comprovaram a efetividade da reprodução do modelo experimental para DRC adotado neste estudo.

A I/R consiste em lesão reversível e subletal nas células epiteliais e endoteliais, que contribui de maneira significativa para a disfunção tubular renal, com consequente retenção hídrica, o

que culmina em uma diminuição ainda mais significativa do fluxo urinário quando a DRC está presente⁽²³⁻²⁴⁾.

Tanto a DRC quanto a I/R induzem à redução na taxa de filtração glomerular, alteração que no estudo aqui apresentado pode ser vista pelas alterações na creatinina sérica e *clearance* de inulina. Um importante marcador para diagnóstico clínico da disfunção renal é a creatinina sérica, substância endógena cuja elevação demonstra comprometimento da função renal, enquanto a inulina, substância exógena, é um marcador considerado padrão ouro para determinação experimental da taxa de filtração glomerular^(13,25). Neste estudo, os animais DRC apresentaram elevação da creatinina sérica e redução do *clearance* de inulina. Quando submetidos a I/R, observou-se elevação adicional da creatinina sérica acompanhada de redução exacerbada do *clearance* de inulina.

A I/R renal tem como causas mais comuns de redução do FSR, a nefrectomia parcial, transplante renal, hipovolemia, infecções, hipotensão, hipertensão, angioplastia da artéria renal e cirurgia de aneurisma da aorta⁽²⁶⁻²⁷⁾. A I/R ocasiona lesão tecidual durante isquemia e após o restabelecimento do fluxo sanguíneo, na reperfusão, exacerbando os danos teciduais devido à espécies reativas de oxigênio (EROs)^(6,27).

A curcumina, um pigmento ativo encontrado na *Curcuma Longa*, é quimicamente considerado um flavonoide, atuando principalmente como um doador de elétrons, o que lhe confere atividade antioxidante⁽²⁸⁾. Em modelos *in vivo* e *in vitro* de injúria de I/R miocárdica, demonstrou-se que a atividade cardioprotetora da curcumina estava associada à ativação da proteína de sobrevivência celular, o SIRT1, resultando em preservação da função mitocondrial por manutenção do potencial redox com ativação da enzima antioxidante endógena, a superóxido dismutase, e diminuição de formação de peróxido de hidrogênio⁽²⁹⁾. A suplementação com curcumina em ratos submetidos a I/R coronariana resultou em melhora do desempenho funcional, efeito antiapoptótico e atividade antioxidante⁽³⁰⁾.

O estudo de modelo de I/R em ratos já demonstrou eficácia do tratamento com curcumina, com melhora da função renal, associada à diminuição de marcadores inflamatórios, apoptóticos, além de redução de EROs diretamente e indução indireta de enzimas antioxidantes⁽³¹⁾.

Corroborando os achados dos estudos citados, o presente estudo reafirma os efeitos benéficos do pré-tratamento desse suplemento alimentício na I/R renal e destaca o seu papel terapêutico em presença de DRC, com possível efeito de atenuação da sua progressão.

Neste estudo, confirmou-se efeito benéfico da curcumina na DRC + I/R com melhora da função renal, demonstrada por elevação do *clearance* de inulina, além de recuperação da hemodinâmica renal, demonstrada por elevação do fluxo sanguíneo e redução na resistência vascular renal, somados à tendência de reequilíbrio redox por redução dos metabólitos oxidativos (peróxidos urinários, TBARS e nitrato urinário) acompanhada de manutenção da reserva antioxidante tiólica no tecido renal, principalmente no grupo DRC + I/R + curcumina.

Considerando que a I/R é reversível e tratável, estudos experimentais que permitem isolar variáveis não observáveis em humanos e correlacionar com condições encontradas na prática

clínicas estimulam o desenvolvimento de estudos que visem à proposição de protocolos terapêuticos. Os achados do presente estudo trazem elementos sobre mecanismos fisiopatológicos do DRC e I/R e destacam o papel benéfico da curcumina na proteção contra os efeitos da I/R, contribuindo para comprimir a morbidade da DRC.

CONCLUSÃO

O tratamento com curcumina preservou a função e hemodinâmica renal dos animais com DRC submetidos ao insulto da I/R, promovendo melhora no perfil oxidativo com redução de oxidantes e preservação de reserva antioxidante.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da curcumina na função renal, hemodinâmica e perfil oxidativo renal de ratos com doença renal crônica (DRC) submetidos a isquemia-reperfusão renal (I/R). **Métodos:** Ratos Wistar, 250–300 g, distribuídos em quatro grupos: *Sham* ($n = 5$), simulação da DRC; *DRC* ($n = 5$), ablação de 5/6 dos rins para indução de DRC; *DRC + I/R* ($n = 5$), DRC e clampeamento do pedículo renal por 30 minutos; *DRC + I/R + curcumina* ($n = 5$) e *DRC + I/R*, administração de curcumina 30 mg/kg/dia, via oral, por 10 dias. Foram avaliadas a função renal (*clearance* de inulina, fluxo urinário, creatinina plasmática), hemodinâmica (pressão arterial) e perfil oxidativo (peróxidos, TBARS e nitrato urinário, tióis solúveis não proteicos no tecido renal). **Resultados:** O grupo DRC + I/R + curcumina apresentou elevação do *clearance* de inulina e redução da creatinina plasmática, diminuição da RVR e aumento do FSR, diminuição de metabólitos oxidativos na urina e aumento dos tióis no tecido renal quando comparado ao grupo DRC + I/R. **Conclusão:** O tratamento com curcumina preservou a função e hemodinâmica renal dos animais com DRC agudizada, promovendo melhora no perfil oxidativo, com redução de oxidantes e preservação de reserva antioxidante.

DESCRITORES

Insuficiência Renal Crônica; Isquemia; Reperfusão; Curcumina.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de la curcumina sobre la función renal, hemodinámica y el perfil oxidativo renal en ratas con enfermedad renal crónica (ERC) sometidas a isquemia-reperfusión renal (I/R). **Métodos:** Ratas Wistar, entre 250–300 g, divididas en cuatro grupos: *Sham* ($n = 5$), simulación de ERC; *ERC* ($n = 5$), ablación de 5/6 de los riñones para inducción de ERC; *ERC + I/R* ($n = 5$), ERC y pinzamiento del pedículo renal durante 30 minutos; y *ERC + I/R + curcumina* ($n = 5$) y *ERC + I/R*, administración de curcumina 30 mg/kg/día, vía oral, durante 10 días. Se evaluaron la función renal (*clearance* de inulina, flujo urinario, creatinina plasmática), hemodinámica (presión arterial) y el perfil oxidativo (peróxidos, TBARS y nitrato urinario, tioles solubles no proteicos en tejido renal). **Resultados:** El grupo ERC + I/R + curcumina tuvo un aumento en el *clearance* de inulina y disminución de creatinina plasmática, disminución de la RVR y aumento del FSR, disminución de metabólitos oxidativos en orina y aumento de tioles en el tejido renal en comparación con el grupo ERC + I/R. **Conclusión:** El tratamiento con curcumina preservó la función renal y la hemodinámica de los animales con ERC agravada, promoviendo una mejora en el perfil oxidativo, con reducción de oxidantes y preservación de la reserva antioxidante.

DESCRIPTORES

Insuficiencia Renal Crónica; Isquemia; Reperfusión; Curcumina.

REFERÊNCIAS

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
2. Lv J-C, Zhang L-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: Liu B-C, Lan H-Y, Lv L-L, editores. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*. Springer; 2019. p. 3-15. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
3. Ramírez-Perdomo CA, Solano-Ruiz MC. Social construction of the experience of living with chronic kidney disease. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26:e3028. DOI: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2439.3028>
4. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322(1):1294-304. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
5. Salame M, Padulla GA, Muradás RR, Machado G, Braun SK, Santos KR, et al. Ischemic nephropathy. *J Vasc Bras*. 2012;11(4):310-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-54492012000400010>
6. Dezoti C, Watanabe M, Pinto CF, Neiva LBM, Vattimo MFF. Functional protection of heme-oxygenase-1 enzyme in ischemic and toxic acute kidney injury: functional da enzima heme-oxigenase-1 na lesão renal aguda isquêmica e tóxica. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2009;22(Spe 1):490-3. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000800006>
7. Cordeiro PM, Fernandes SM, Fonseca CD, Watanabe M, Lopes SM, Vattimo MFF. Effects of Justicia acuminatissima, or Amazonian Sara Tudo, on ischemic acute kidney injury: an experimental study. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03487. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018019203487>
8. Hernández M, Wicz S, Santamaría MH, Corral RS. Curcumin exerts anti-inflammatory and vasoprotective effects through amelioration of NFAT-dependent endothelin-1 production in mice with acute Chagas cardiomyopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(9):e180171. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760180171>
9. Zhao YH, Shen CF, Wang GJ, Kang Y, Song YH, Liu JW. Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(1):e22630. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.22630>

10. Liu T, Luo W, Tan X, Fang Y, Chen J, Zhang H, et al. A Novel Contrast-Induced Acute Kidney Injury Model Based on the 5/6-Nephrectomy Rat and Nephrotoxicological Evaluation of Iohexol and Iodixanol In Vivo. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:427560. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/427560>
11. Brasil. Resolução normativa nº 13 de 20 setembro de 2013. Institui a diretriz da prática de eutanásia do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA. *Diário Oficial da União, Brasília*, 26 set 2013. Seção 1.
12. Van Handel E. Determination of fructose and fructose-yielding carbohydrates with cold anthrone. *Anal Biochem*. 1967;19(1):193-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(67\)90152-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(67)90152-2)
13. Luchi WM, Shimizu MHM, Canale D, Gois PHF, Bragança AC, Volpini RA, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for contrast-induced nephropathy. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2015;309(3):R215-22. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00526.2014>
14. Owen JA, Iggo B, Scandrett FJ, Stewart CP. The determination of creatinine in plasma or serum, and in urine; a critical examination. *Biochem J*. 1954;58(3):426-37. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj0580426>
15. Banerjee D, Madhusoodanan UK, Nayak S, Jacob J. Urinary hydrogen peroxide: a probable marker of oxidative stress in malignancy. *Clin Chim Acta*. 2003;334(1-2):205-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(03\)00236-5](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(03)00236-5)
16. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90118-x](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90118-x)
17. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. *J Vis Exp*. 2020;2020(159):e61122. DOI: <https://doi.org/10.3791/61122>
18. Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(5-6):1057-64. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01176-0](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01176-0)
19. Ribeiro RCHM, Oliveira GASA, Ribeiro DF, Bertolin DC, Cesarino CB, Lima LCE, et al. Characterization and etiology of the chronic renal failure in a countryside nephrology unit of São Paulo State. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2008;21(Spe):207-11. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002008000500013>
20. Fernandes SM, Martins DM, Fonseca CD, Watanabe M, Vattimo MFF. Impact of Iodinated Contrast on Renal Function and Hemodynamics in Rats with Chronic Hyperglycemia and Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3019410. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3019410>
21. Couto SMF, Brandi BA, Souza AA, Silva VC, Conde C, Machado DI, et al. Avaliação de um programa de exercício físico moderado no tratamento de Doença Renal Crônica: estudo pré-clínico. *Rev Paul Enferm*. 2019;30:1-8. DOI: <https://doi.org/10.33159/25959484.repen.2019v30a7>
22. Kujal P, Vernerová Z. [5/6 nephrectomy as an experimental model of chronic renal failure and adaptation to reduced nephron number]. *Ceskoslov Fysiol [Internet]*. 2008 [citado 2021 Ago 08];57(4):104-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526664>
23. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am J Physiol Physiol*. 2000;278(1):F1-12. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.1.F1>
24. Fu Y, Tang C, Cai J, Chen G, Zhang D, Dong Z. Rodent models of AKI-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(4):F1098-106. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00199.2018>
25. Magro MCS, Vattimo MFF. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):182-5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200007>
26. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(2):20-7. DOI: <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.06>
27. Liu X, Hong Q, Wang Z, Yu Y, Zou X, Xu L. MiR-21 inhibits autophagy by targeting Rab11a in renal ischemia/reperfusion. *Exp Cell Res*. 2015;338(1):64-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.08.010>
28. Anjomshoa S, Namazian M, Noorbala MR. The Effect of Solvent on Tautomerism, Acidity and Radical Stability of Curcumin and Its Derivatives Based on Thermodynamic Quantities. *J Solution Chem*. 2016;45(7):1021-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10953-016-0481-y>
29. Yang Y, Duan W, Lin Y, Yi W, Liang Z, Yan J, et al. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:667-79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.007>
30. Liu H, Wang C, Qiao Z, Xu Y. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia reperfusion rats. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1144-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1214741>
31. Kar F, Hacioglu C, Senturk H, Donmez DB, Kanbak G, Uslu S. Curcumin and LOXblock-1 ameliorate ischemia-reperfusion induced inflammation and acute kidney injury by suppressing the semaphorin-plexin pathway. *Life Sci*. 2020; 256:118016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118016>

EDITOR ASSOCIADO

Dulce Aparecida Barbosa

Apoio financeiro

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnologia [Processo CNPq 166782 / 2017-3]
e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo [Processo FAPESP 2014 / 22551-1].



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons.