**AÇÃO NEFROPROTETORA DO RESVERATROL NA LESÃO RENAL AGUDA – REVISÃO DA LITERATURA**

**Brenda Oliveira Uchôa1, Paula Letícia Braga e Silva2, Roberta Jeane Bezerra Jorge2 Helena Serra Azul Monteiro2**

1Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará - UFC(brendaoliveira486@gmail.com)

2Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará – UFC

**Resumo:** A lesão por isquemia-reperfusão (I/R) é um fator que predispõe a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) em diversos contextos clínicos. Uma série de alterações fisiopatológicas está envolvida na lesão por I/R renal, desencadeada pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O resveratrol, um polifenol natural encontrado na uva e vinho tinto que possui propriedades antinflamatórias e antioxidantes, tem se mostrando capaz de atenuar os danos teciduais causados pelo estresse oxidativo celular. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito nefroprotetor do resveratrol em modelo de I/R. Foram realizadas buscas no banco de dados PubMed, sendo utilizados artigos publicados entre o período de 2010 a 2020 e excluídos aqueles que não apresentaram relação com a temática escolhida. Os resultados dessa pesquisa apontam que o efeito protetor do resveratrol na lesão renal ocorre pela diminuição de EROs, devido ao seu papel como quelante, bem como pela modulação da expressão dasirtruína 1 de acetilase dependente de NAD+(SIRT1). O resveratrol também modula a expressão de enzimas antioxidantes por meio da regulação transcricional via fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2). Desta forma, ressalta-se a importância desses estudos com resveratrol que demonstram sua ação protetora na isquemia/ reperfusão, tornando-o uma promissora alternativa terapêutica, visto que não existem tratamentos específicos para lesão renal aguda.

**Palavras-chave:** Resveratrol. Isquemia-Reperfusão. Estresse oxidativo.

**Área Temática:**Tema Livre

1. **INTRODUÇÃO**

A lesão renal aguda (LRA) é uma séria complicação clínica que desencadeia rápido declínio da função renal, caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular dentro de poucas horas ou dias, seguido do aumento da concentração de creatinina sérica (HAI-LUN, L*. et al*., 2018).

Acomete cerca de 50% dos pacientes hospitalizados em estado crítico. Estima-se que a LRA causa a morte de 2 milhões de pessoas por ano (FARRAR, A. 2018). Atualmente, 3-19% dos pacientes graves com COVID-19 desenvolvem LRA, sendo a segunda complicação mais frequente, seguido apenas das lesões no sistema respiratório (XIA, S. *et al*., 2020)

A lesão por isquemia/reperfusão (I/R) contribui para a instauração do quadro de LRA e está presente em vários contextos clínicos, como transplante renal, trauma, sepse e choque hipovolêmico, podendo implicar em risco de morte para o paciente. (KHADER, A., *et al*., 2015). A I/R ocorre quando o fluxo sanguíneo de um órgão é suspenso, reduzindo a oferta de oxigênio, seguido da reperfusão, com a restauração do fluxo e subsequente re-oxigenação. A lesão no tecido renal deve-se ao estresse oxidativo, em função da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), e pela ativação de fatores inflamatórios (MALEK, M. *et al*., 2015).

O tratamento da LRA é limitado a cuidados profiláticos e sintomáticos, por isso o interesse em descobrir novos agentes terapêuticos capazes de reduzir o estresse oxidativo, diminuindo a injúria renal. O resveratrol (3,5,4'-trans-tri-hidroxiestilbeno) é um composto fenólico encontrado na uva e vinho tinto que possui ação anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora, anticâncer e antienvelhecimento (GALINIAK,S. *et al*., 2019). Essas propriedades despertaram o interesse dos pesquisadores de investigar a ação do resveratrol como agente antioxidante capaz de inibir os efeitos da produção de EROs nas lesões renais pelo processo de I/R. Assim, esse estudo tem como objetivo avaliar o efeito nefroprotetor do resveratrolna LRA em modelos de isquemia/reperfusão (I/R).

1. **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura de estudos que avaliaram o efeito nefroprotetor do resveratrol quando utilizado como tratamento da lesão renal em modelos de isquemia/reperfusão, *in vivo* e/ou *in vitro*. Foi utilizada a base de dados eletrônicos PubMed (U. S. National Library of Medicine e NationalInstitutesof Health) e selecionados 9 artigos publicados entre o período de 2010 a 2020. Os artigos que não apresentaram relação com o tema não foram inclusos nessa revisão.

1. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os danos celulares envolvidos no processo de I/R na lesão renal aguda são decorrentes do estresse oxidativo instaurado quando há um desequilíbrio entre as defesas antioxidantes e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O resveratrol é um agente antioxidante natural que exerce seu efeito citoprotetor atuando como quelante direto de EROs, tais como O2-, OH● e ONOO-, bem como pela modulação da expressão de enzimas antioxidantes (KITADA *et al.,* 2013).

Estudos com modelos *in vivo* demonstraram que animais submetidos à lesão renal induzida por isquemia/reperfusão ao receberam tratamento com resveratrol tiveram os níveis de malondialdeído (MDA) diminuídos e aumento da expressão das enzimas antioxidantes glutationa reduzida (GSH) e superóxido dismutase (SOD), evidenciando o efeito protetor da substância (BALTACI, A.K. *et al*., 2019 ; LI, J. *et al.,* 2018).

O resvestarol também exerce sua ação protetora através da ativação da sirtruína 1 de acetilase dependente de NAD+(SIRT1). Essa proteína está envolvida na regulação de importantes processos celulares, incluindo a produção de EROS e a apoptose, por meio da desacetilação de substratos (YAN, H. *et al.,* 2014).

Pesquisadores demonstraram que na injúria renal há redução dos níveis de SIRT1 e maior expressão dessa proteína nos grupos tratados com resveratrol(XU, S. *et al.,* 2017; KIM, E.N. *et al.,* 2018). Gong *et al.(*2020) estabeleceram um modelo de I/R em ratos e observaram que a administração de resveratrol promoveu aumento da expressão de SIRT1, bem como no modelo de I/R *in vivo* com células tubulares renais humanas (HK2). A ativação da SIRT1 diminuiu a produção de EROs, regulou positivamente a autofagia e diminuiu a apoptose celular, evidenciada pela redução da expressão de um fator pró apoptótico (caspase-3), sugerindo que o estresse mitocondrial está envolvido no processo de isquemia/reperfusão.

Outro importante mecanismo de ação do resveratrol ocorre pela regulação da ativação de Nrf2 (nuclear factorerythroid-derived 2-like 2), responsável por controlar nas células os processos de senescência, inflamação e de produção de antioxidantes, tais como NQO-1 (quinonaoxidoredutase), SOD (superóxido dismutase) e HO-1 (heme-oxigenase) (KIM, E.N. *et al.,* 2018). Pesquisas mostraram que o tratamento com resveratrol reduziu os efeitos nocivos da I/R pela redução do estresse oxidativo e da apoptose celular por meio da regulação positiva da expressão de Nrf2. Além disso, observaram diminuição da expressão de proteínas TLR4 e MyD88 que estão diretamente envolvidas no processo inflamatório (LI, J. *et al.,* 2018)

Estudos têm mostrado o uso do resveratrol associado a outras substâncias, tais como DAP5, um inibidor do receptor de NMDA (XU, Y. *et al., 2017)*, eleptina (ERKASAP , S. *et al.,* 2017) a fim de potencializar o efeito nefroprotetor. Essas combinações se mostraram promissoras, sendo capazes de proteger a lesão renal em modelos de I/R, através da diminuição das respostas inflamatórias e da apoptose celular pela expressão da SIRT1.

Atualmente, pesquisas de desenvolvimento de fármacos são feitas utilizando o resveratrol para tratamento das lesões renais. Li *et al.* (2018), mostraram que a substância incorporada em nanopartículas reduziu os danos causados pelo estresse oxidativo na I/R e exerceu maior proteção quando comparado ao composto livre, trazendo uma nova perspectiva do uso desse antioxidante como uma alternativa terapêutica em pacientes acometidos com LRA.

1. **CONCLUSÃO**

Nessa revisão da literatura, foi possível avaliar os diferentes mecanismos envolvidos na proteção renal pelo resveratrol nas lesões por isquemia/reperfusão, que envolve, principalmente, a redução de espécies reativas de oxigênio. Dessa forma, ressalta-se a importância do resveratrol como uma substância nefroprotetora capaz de atenuar a injúria renal, tornando-o um potencial agente terapêutico para a LRA, visto que ainda não existem tratamentos específicos para essa complicação clínica.

1. **REFERÊNCIAS**

BALTACI, A. K., . GOKBUDAK, H.; BALTACI, S. B., MOGULKOC ,R.; AVUNDUK , M.C. The effects of resveratrol administration on lipid oxidation in experimental renal ischemiareperfusion injury in rats. **Biotechnic&Histochemistry**, 2019.

ERKASAP, S., ERKASAP, N., BRADFORD, B., MAMEDOVA, L., UYSAL, O., OZKURT, M., BAYRAM, B. The effect of leptin and resveratrol on JAK/STAT pathways and Sirt-1 gene expression in the renal tissue of ischemia/reperfusion induced rats. **Bratislava Medical Journal,** 118(08), 443–448, 2017.

FARRAR, A. Acute Kidney Injury. **Nursing Clinics of North America**, 2018.

GALINIAK,S.; AEBISHE, D.; BARTUSIK-AEBISHER, D. Health benefits of resveratrol administration**. Acta BiochimicaPolonica**Vol. 66, No 1/2019. 13–21,2019.

GONG, L.; HE, J.; SUN,X.; LI,L.; ZHANG,X.; GAN, H. Activation of sirtuin1 protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. **Biomedicine& Pharmacotherapy**, 125, 110021, 2020.

KHADER, A.; YANG, W.-L.; KUNCEWITCH, M.; PRINCE, J. M.; MARAMBAUD, P.; NICASTRO, J.; COPPA, G.F.; WANG, P. Novel resveratrol analogues attenuate renal ischemic injury in rats**. JournalofSurgicalResearch**, 193(2), 807–815, 2015.

KIM, E.N. ; LIM, J.H.;  KIM, M.Y.; BAN,T.H.; JANG.,I.; YOON,H.E. ,PARK, C.H.;CHANG, Y.S.; CHOI, B.S. Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. **Research Paper**, [Volume 10, Issue 1](https://www.aging-us.com/issue/v10i1) pp 83—99, 2018.]

KITADA, M.; KOYA, D. Renal protective effects of resveratrol. **OxidMedCellLongev**. 2013:568093, 2013.

LI, J.; LI, L.; WANG, S.; ZHANG, C.; ZHENG, L.; JIA, Y.; XUA, M.; ZHUA, T.;ZHANG, Y.; RONG, R. Resveratrol Alleviates Inflammatory Responses and Oxidative Stress in Rat Kidney Ischemia-Reperfusion Injury and H2O2-Induced NRK-52E Cells via the Nrf2/TLR4/NF-κB Pathway. **Cellular Physiology and Biochemistry,** 45(4), 1677–1689, 2018.

MALEK, M.; NEMATBAKHSH, M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment.**J Renal Inj Prev**. 2015; 4(2): 20-27.

HAI-LUN LI; YAN, Z.; KE, Z.;TIAN, X.; ZHONG,L.; LIN, L.; XU, Y.;ZHENG, D. IGFBP2 is a potential biomarker in acute kidney injury (AKI) and resveratrol-loaded nanoparticles prevent AKI. Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 93), pp: 36551-36560

XIA, S.; WU, M.; CHEN, S.; ZHANG, T.; YE, L.; LIU, J.; LI, H. Long Term Culture of Human Kidney Proximal Tubule Epithelial Cells Maintains Lineage Functions and Serves as an Ex vivo Model for Coronavirus Associated Kidney Injury. **VirologicaSinica**. 2020.

XU Y.; ZHANG B.; XIE D.; HU Y.; LI H.; ZHONG L.; WANG H.; JIANG W.; KE Z.; ZHENG D. Nanoparticle mediated dual delivery of resveratrol and DAP5 ameliorates kidney ischemia/reperfusion injury by inhibiting cell apoptosis and inflammation**. Oncotarget**. 2017.

YAN, H.; JIHONG, Y.; FENG, Z.; XIAOMEI, X.; XIAOHAN, Z.; GUANGZHI, W.; ZHENHAI, M.; DONGYAN, G.; XIAOCHI, M.; QING, F.; KEXIN, L.; XIAOFENG, T.Sirtuin 1-Mediated Inhibition of p66shc Expression Alleviates Liver Ischemia/Reperfusion Injury. **CriticalCare Medicine**, 42(5), e373–e38,.2014.