



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

LUIS GUSTAVO FARIAS DE SOUSA

POTENCIAL EFEITO NATRIURÉTICO DE CARDENOLÍDEOS E
BUFADIENOLÍDEOS EM RATOS E COBAIOS

FORTALEZA - CEARÁ

2019

LUIS GUSTAVO FARIAS DE SOUSA

POTENCIAL EFEITO NATRIURÉTICO DE CARDENOLÍDEOS E
BUFADIENOLÍDEOS EM RATOS E COBAIOS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Fisiológicas do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de Concentração: Fisiologia Renal.

Orientação: Prof. Dr. Celso Caruso Neves

Co-orientador: Prof. Dr. Nilberto Robson Falcão do Nascimento

FORTALEZA - CEARÁ

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Sousa, Luis Gustavo Farias de .

Potencial efeito natriurético de cardenolídeos e bufadienolídeos em ratos e cobaios [recurso eletrônico] / Luis Gustavo Farias de Sousa. - 2019. 1 CD-ROM: il.; 4 ¼ pol.

CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 106 folhas, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Fortaleza, 2019.

Área de concentração: Fisiologia Renal..

Orientação: Prof. Dr. Celso Caruso Neves.

Coorientação: Prof. Dr. Nilberto Robson Falcão do Nascimento.

1. Cardenolídeo. 2. Bufadienolídeo. 3. NKA. 4. Natriurese. I. Título.


LUIS GUSTAVO FARIAS DE SOUSA

POTENCIAL EFEITO NATRIURÉTICO DE CARDENOLÍDEOS E
BUFADIENOLÍDEOS EM RATOS E COBAIOS


Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Fisiológicas do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de Concentração: Fisiologia Renal.

Aprovado em 28 de fevereiro de 2019


BANCA EXAMINADORA




Prof. Dr. Nilberto R. Falcão do Nascimento
(Orientador)
Universidade Estadual do Ceará - UECE



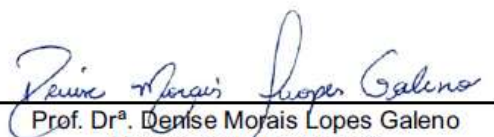
Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles
Universidade Estadual do Ceará - UECE



Prof. Dr. Krishnamurti de Moraes Carvalho
Universidade Estadual do Ceará - UECE



Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá
Universidade Federal do Ceará - UFC



Prof. Drª. Denise Moraes Lopes Galeno
Universidade Federal do
Rio Grande do Norte - UFRN

Aos meus pais, Francisco das Chagas de Sousa e Francisca de Fátima Farias de Sousa; esposa, Gisele e meu filho Benjamin Thorben.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor Deus Todo Poderoso pela força, perseverança, saúde e estrutura para executar essa pesquisa e chegar até aqui.

Aos meus pais, sempre dando apoio e zelando pelo meu bem-estar. Agradeço minha esposa Gisele, pelo apoio, suporte e orações mesmo diante das adversidades e minha sogra, Carolina e meu cunhado Salomão por toda ajuda e apoio durante período.

Ao Prof. Dr. Celso Caruso Neves por ter me recebido como orientando em seu laboratório, pelo conhecimento transferido e grande hospitalidade.

Em especial, quero deixar minha eterna gratidão ao meu orientador Prof. Dr. Nilberto Robson Falcão do Nascimento, além de excelente pesquisador e cientista é, antes de tudo, um grande ser humano, sempre ajudando em tudo que estava ao seu alcance. Obrigado pela incessante ajuda e por toda sua dedicação no desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

À Profa. Dra. Cláudia Ferreira Santos, por todo carinho e cuidado, sempre a disposição para ensinar e ajudar. Obrigado por ter sido essa pessoa solícita desde o meu ingresso no laboratório, durante o mestrado e doutorado.

Ao Prof. Manassés Claudino Fonteles, obrigado pela oportunidade de termos convívio em todos esses anos, sempre nos trazendo conhecimento e inspiração.

À Profa. Dra. Lucília Maria Abreu Lessa, por sua naturalidade e simpatia.

Aos colegas de doutorado, Angélica Luna e Alana Godinho; aos caríssimos colegas de todos os dias, Pablo Uchoa e Renata Santiago, sempre dispostos a ajudar, obrigado pelo companheirismo e paciência.

“A história da ciência não deve ser tratada como uma história de teorias, mas como uma história de situações de problema e suas modificações (às vezes imperceptíveis, às vezes revolucionárias) através da intervenção de tentativas para resolver os problemas”.

(Sir Karl Raimund Popper)

RESUMO

Os cardenolídeos, também chamados de glicosídeos cardíacos, são compostos utilizados na clínica com finalidade terapêutica para tratamento da insuficiência cardíaca crônica, nesse grupo temos a digoxina, mais amplamente utilizada foi primeiramente identificada em plantas (*Digitalis*), enquanto a bufalina, um bufadienolídeo, foi identificado em glândulas cutâneas de sapos (*Rhinella Jimi*). Ambos esteroides cardiotônicos inibem a bomba Na^+/K^+ -ATPase (NKA) como efeito primário, provocando elevação nas concentrações de cálcio intracelular via co-transportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) seguido de inotropismo positivo. Certos bufadienolídeos endógenos parecem estimular a excreção de sódio durante sobrecarga de volume, funcionando como substâncias natriuréticas, contudo não foi demonstrado o efeito direto dos esteroides cardiotônicos (EC) como hormônios natriuréticos, tão pouco em concentrações plasmáticas próximas as fisiológicas. Sendo assim, comparamos o potencial efeito diurético e natriurético dos cardiotônicos por perfil de sensibilidade em espécies, entretando, os resultados foram os mesmos quando comparamos os parâmetros de hemodinâmica renal *in vivo* em ratos (espécie resistente) e cobaios (espécie sensível) na dose de 10 nmol/kg/min por via sistêmica (endovenosa), com a finalidade de minimizar qualquer interferência dos EC na NKA vascular ou pressão de perfusão, administramos mesma dose diretamente no interstício renal (intra-renal), porém, novamente, os resultados foram semelhantes para natriurese no dois tipos de administração. Apesar de estudo anterior demonstrar efeito natriurético dos EC endógeno, quando utilizados em doses micromolares, nenhuma evidência foi encontrada no presente trabalho que sustente esta classe de esteróides cardiotônicos endógenos como agentes natriuréticos por ação direta aguda nos sistemas de transporte renal. No entanto, existe a possibilidade de eventos genômicos que possam alterar o perfil de transportadores em exposição crônica.

Palavras-chave: Cardenolídeo. Bufadienolídeo. NKA. Natriurese.

ABSTRACT

Cardenolides also called cardiac glycosides are a family of compounds used on the cardiology setting as pharmacological therapy for chronic heart failure. Digoxin was isolated from plants (*Digitalis*) whereas bufalin was isolated from cutaneous gland from the skin of the frog *Rhinella Jimi*. These cardiotonic steroids inhibit the Na⁺/K⁺-ATPase pump (NKA) as primary target and therefore increase calcium intracellular levels by reversing the Na⁺/Ca²⁺ co-transporter (NCX) and leading to positive inotropic effects. Some endogenous bufodienolides are thought to induce a natriuretic effect during a salt overload setting and therefore acting as natriuretic substances. However their natriuretic effects as hormones were not demonstrated this far at physiological concentrations. Therefore, the aim of this present study was to compare the diuretic and natriuretic potential of cardenolides and bufadienolides in two different species: rat (resistant to the action of these hormones) and guinea pig (sensitive to the action of these hormones). These substances were studied by either intravenous or intrarenal infusions at the rate of 10 nmol/kg/min and both renal hemodynamic and tubular effects were evaluated. The results obtained were similar for both intravenous and intrarenal infusions. Despite previous study report a potential natriuretic function for such cardiotonic steroids, a significant natriuretic or diuretic effect was not observed even when infused at micromolar doses and there is no evidence to support the concept that these steroids have any acute effects on the renal tubular function. However, the hypothesis that these steroid could change the renal function in a chronic setting by genomic alteration in the expression of epithelial transporters was not addressed in the present study and could not be excluded.

Keywords: Cardenolide. Bufodienolide. NKA. Natriuresis.