

Antioxidantes na lesão renal aguda induzida pela Sepsis: uma análise dos dados pré-clínicos

Antioxidants in the Sepsis-induced acute kidney injury: a pre-clinical data analysis

DOI:10.34119/bjhrv4n2-315

Recebimento dos originais: 08/03/2021

Aceitação para publicação: 08/04/2021

Leonardo de Souza Carvalho

Especialista em Cuidados Intensivos Adulto

Instituição: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Figueira, 14 - Parque Continental II - Guarulhos/SP

E-mail: leonardo.souza.carvalho@usp.br

Cassiane Dezoti da Fonseca

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Napoleão de Barros, 754 - São Paulo/SP

E-mail: cassiane.dezoti@unifesp.br

Carla Roberta Monteiro Miura

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Napoleão de Barros, 754 - São Paulo/SP

E-mail: carla.monteiro@unifesp.br

Satomi Mori Hasegawa

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Napoleão de Barros, 754 - São Paulo/SP

E-mail: satomi.mori@unifesp.br

Vanessa Yukie Kita

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Napoleão de Barros, 754 - São Paulo/SP

E-mail: vanessa.kita@unifesp.br

Cibelli Rizzo Cohrs

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Endereço: Rua Napoleão de Barros, 754 - São Paulo/SP

E-mail: cibellicohrs@unifesp.br

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de substâncias antioxidantes na lesão renal aguda induzida pela sepse em modelos pré-clínicos. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com adoção da estratégia PICO. Busca realizada nas bases de dados SCIELO, BVS e PUBMED, de artigos publicados entre janeiro de 2020 até 2010. **Resultado:** A busca retornou um total de 27 artigos, sendo mantido um total de 09 após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A produção se concentrou respectivamente: 44% na China, 33% no Brasil, 11% na Turquia e 11% na Espanha; Oito artigos utilizaram a técnica de ligadura e punção do cécum e um a administração de lipopolissacarídeo; Foi avaliado um total de 11 substâncias antioxidantes nos nove artigos selecionados, apenas a N-Acetilcisteína não comprovou efeito renoprotetor no modelo proposto. **Conclusão:** O uso de substâncias antioxidantes podem ser utilizadas como terapêutica para prevenção da lesão renal aguda induzida pela sepse agindo na via inflamatória da sepse, das onze substâncias compiladas neste trabalho apenas uma não conseguiu demonstrar o seu caráter renoprotetor, ainda são necessários mais estudos para saber eficácia e segurança em modelos clínicos.

Palavras-Chave: Lesão Renal Aguda, Sepse, Antioxidantes, Creatinina, Ratos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of antioxidants in sepsis-induced acute kidney injury in preclinical models. **Method:** This is an integrative literature review, adopting the PICO strategy. Search conducted in SCIELO, BVS and PUBMED databases of articles published between January 2020 and 2010. **Result:** The search returned a total of 27 articles, and a total of 09 articles were kept after applying the inclusion and exclusion criteria. The production was concentrated respectively: 44% in China, 33% in Brazil, 11% in Turkey and 11% in Spain; Eight articles used the technique of ligation and puncture of the cecum and one the administration of lipopolysaccharide; A total of 11 antioxidant substances were evaluated in the nine selected articles, only N-Acetylcysteine did not prove renoprotective effect in the proposed model. **Conclusion:** The use of antioxidant substances can be used as a therapy for prevention of sepsis-induced acute kidney injury acting on the inflammatory pathway of sepsis, of the eleven substances compiled in this work only one failed to demonstrate its renoprotective character, further studies are still needed to know efficacy and safety in clinical models.

Keywords: Acute kidney injury, Sepsis, Antioxidants, Creatinine, Rats.

1 INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma das patologias mais comuns em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com alto índice de mortalidade ^(1,2). Sua incidência na UTI varia entre 5,2% e 67,2% com taxa de mortalidade hospitalar entre 17,1% e 64,7%, sendo que nesta última pode ser cinco vezes maior na comparação com os pacientes graves que não desenvolvem LRA⁽¹⁾.

Ao longo dos tempos foram propostas algumas definições e classificações da LRA, tais como o RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage) e o AKIN (Acute,

Kidney Injury Network) que utilizam a Creatinina Sérica (CrS) e o Débito Urinário (DU) como marcadores da piora da função renal. Em 2012 foi proposto o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) que abrange tanto os critérios do AKIN quanto do RIFLE⁽³⁾, tornando-se a definição mais recomendada atualmente. Segundo KDIGO, LRA é o aumento da CrS em 0,3 mg/dL em 48h ou elevação de 1,5 a 1,9 vezes em relação ao basal do paciente em uma semana e a diminuição do DU em 0,5ml/Kg/h em 6-12h. A LRA é estadiada de 1 até 3, o aumento do estágio indica maior risco de morte e necessidade de terapia de substituição renal, sempre que possível deve ser identificada a causa da LRA⁽⁴⁾. Definições e critérios claros auxiliam os profissionais no direcionamento da instituição das medidas terapêuticas, sendo fundamental a sua utilização na assistência aos pacientes.

Sepse é caracterizada como uma intensa resposta inflamatória do paciente frente a uma infecção, que acaba culminando em disfunções orgânicas, tais como a LRA que pode causar a morte⁽⁵⁾. Conforme descrito anteriormente a mortalidade de pacientes que desenvolvem LRA é elevada e quando é associada a sepse eleva-se o risco de mortalidade hospitalar⁽⁶⁻⁸⁾.

As alterações hemodinâmicas causadas pela sepse como a hipotensão acaba levando a redução do fluxo sanguíneo renal, diminuição da taxa de filtração glomerular, resultando em hipóxia tecidual e isquemia renal. O efeito inflamatório da sepse promove aumento na formação das espécies reativas de oxigênio (EROs) que por meio da oxidação de biomoléculas e membranas, pode afetar a função das organelas induzindo lesão celular e disfunção vascular. As EROs desempenham funções fisiológicas no organismo, mas durante processos fisiopatológicos a produção pode se exacerbar e ao mesmo tempo diminuir a quantidade de antioxidantes endógenos no organismo e com isso acumular EROs que causam danos oxidativos às biomoléculas e perturbação no funcionamento das organelas. O mecanismo pelo qual as EROs agem na LRA ainda não são claros, no entanto a diminuição do estresse oxidativo pode ser uma possível terapêutica^(6,7).

A prevenção da lesão renal aguda induzida pela sepse (LRA-S) é considerada um desafio, a ressuscitação volêmica, o início de vasopressores e a administração precoce de antibióticos consistem na base para o tratamento do choque séptico, sendo que o início tardio do tratamento está relacionado com o desenvolvimento de LRA^(5,6).

Tendo em vista a relevância do tema e considerando que o enfermeiro desempenha papel importante em todas as etapas no cuidado com o paciente, desde o reconhecimento dos sinais e sintomas da sepse e junto com a equipe multiprofissional identifica as

necessidades terapêuticas precocemente com o objetivo de reduzir as complicações relacionadas a essa patologia.

Frente ao exposto, a via inflamatória da sepse que leva ao aumento das EROs parece desempenhar um mecanismo chave na LRA-S. Nesse sentido, a via oxidativa pode ser um potencial alvo terapêutico na prevenção. Esse trabalho visa investigar a possibilidade e o potencial das substâncias antioxidantes como alvo terapêutico na renoproteção da LRA-S por meio de uma revisão integrativa de literatura baseada em modelos experimentais.

2 OBJETIVO

Avaliar o uso de substâncias antioxidantes na lesão renal aguda induzida pela sepse em modelos pré-clínicos.

3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que consiste em um método de pesquisa que permite a análise ampla da literatura científica, na qual sintetiza os achados sobre o tema, facilita a tomada de decisão com base em estudos anteriores e aponta lacunas na literatura, o que permite direcionamento para estudos futuros⁽⁹⁾. Sendo esse um método valioso para a prática baseada em evidências (PBE)⁽¹⁰⁾.

Foram seguidas as seis etapas para a construção de uma revisão integrativa: 1 - Delineamento da questão do estudo; 2 - Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 3 - Organização e resumo das informações dos artigos formando um banco de dados por meio do instrumento construído; 4 - Análise crítica dos dados coletados; 5 - Discussão e interpretação dos resultados; 6 - Síntese e apresentação da revisão^(9,10).

Foi formulada a questão de pesquisa por meio da estratégia PICO, que representa o acrônimo: Paciente, Intervenção, Controle ou Comparação e “Outcomes” (Desfecho). Essa estratégia ajudou na construção da questão de estudo, possibilitando as definições necessárias para a resolução da questão⁽¹¹⁾.

Para elaboração dessa revisão de literatura foi utilizada como questão norteadora: O uso de substâncias antioxidantes em estudos pré-clínicos de LRA-S desempenham função renoprotetora ?

O quadro abaixo demonstra a utilização da estratégia PICO.

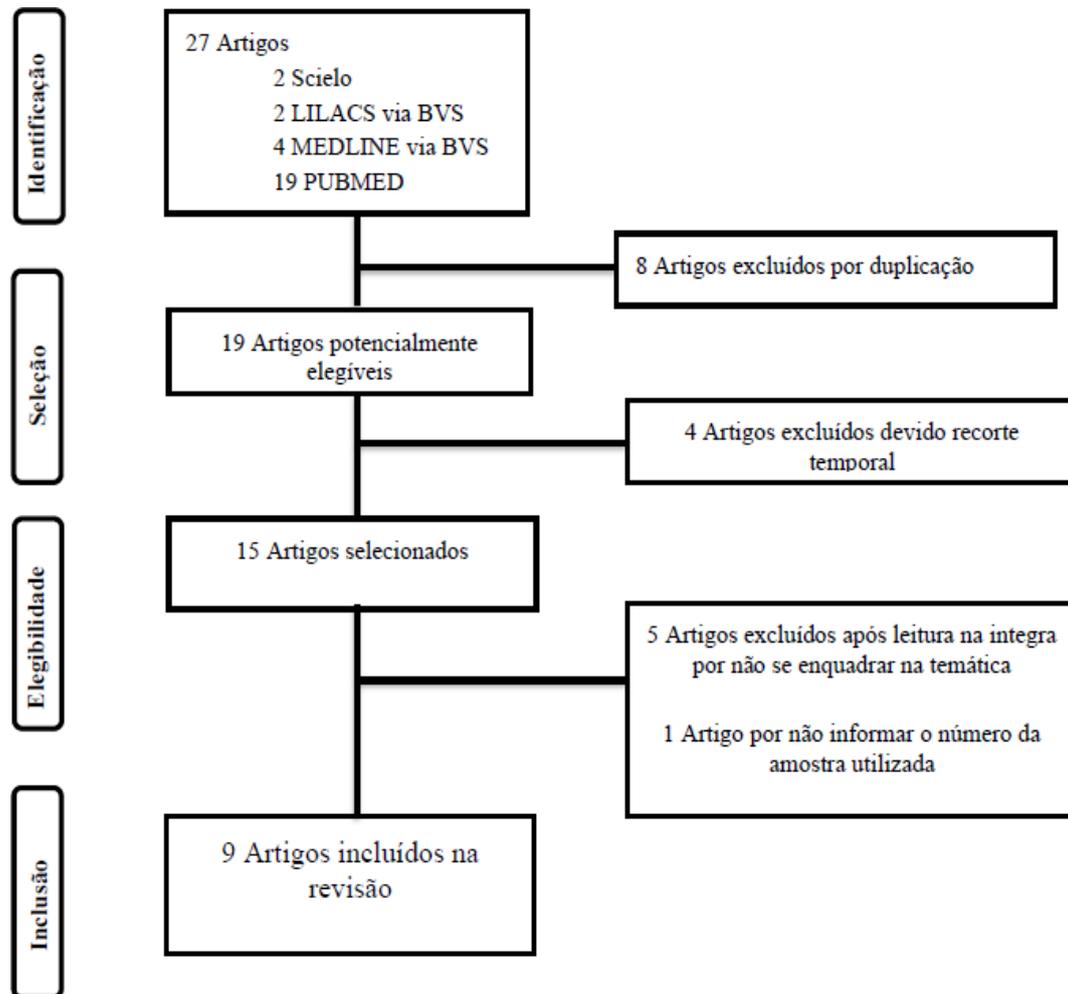
Quadro-01 Descrição da estratégia PICO, São Paulo (SP), Brasil, 2020.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Modelos pré-clínicos de ratos com sepse que desenvolveram LRA
I	Intervenção	Substâncias antioxidantes
C	Controle ou comparação	Modelos controle e uso de variados antioxidantes
O	Desfecho (“Outcomes”)	Se o uso de substâncias antioxidantes em modelos de LRA-S possui função renoprotetora

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados na íntegra nos idiomas Português, Inglês e Espanhol; estudos pré-clínicos que utilizaram como marcadores a CrS, DU e biomarcadores de oxidação. Os critérios de exclusão: não informar o número da amostra utilizada; artigos duplicados, sendo considerado apenas uma vez; publicação com mais de 10 anos; monografias, dissertações e teses.

A busca foi realizada em janeiro de 2020 nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SCIELO); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - (LILACS) por meio da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) por meio da U.S. National Library of Medicine (PUBMED). Utilizando os seguintes descritores: “Lesão Renal Aguda”; Sepse; Ratos; Antioxidantes; Creatinina; “Acute kidney injury”; Sepsis; Rats; Antioxidants; Creatinine. Os descritores foram identificados no Descritores de Ciências em Saúde (DECs) e no Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio do operador booleano “AND”.

Figura 02- Fluxograma da busca nas bases de dados, com a descrição das etapas para a inclusão dos artigos neste estudo (modelo PRISMA), São Paulo (SP), Brasil, 2020.



A busca foi realizada por dois revisores de forma independente e as discordâncias quanto à inclusão e exclusão foram tomadas por meio de consenso entre os revisores. A busca foi realizada nas bases de dados supracitadas, sendo encontrados um total de 27 artigos, após exclusão das duplicações restaram 19 artigos potencialmente elegíveis, 4 artigos excluídos devido recorte temporal, 5 excluídos por não se enquadrar na temática e 1 artigo por não informar o número das amostras utilizadas. Após a apreciação foi incluído nesse trabalho um total de 9 artigos.

Foi elaborado um instrumento que compõe os seguintes itens: ano e revista da publicação, título do artigo, objetivo, grupos do estudo, substância antioxidante, biomarcador e principais resultados. Logo após foi realizado desmembramento do instrumento original para dois quadros, respectivamente quadro 03 e 04 e na etapa seguinte foi realizada a comparação da síntese e ,por fim, a conclusão dos achados.

4 RESULTADOS

Os artigos selecionados para esse trabalho foram produzidos respectivamente 44% na China, 33% no Brasil, 11% na Turquia e 11% na Espanha. Sendo estes publicados nos últimos anos, o que demonstra o caráter inovador desse tipo de estudo.

Oito artigos utilizaram a técnica de ligadura e punção do ceco e um a administração de lipopolissacarídeos. No quadro 2 podemos visualizar o ano de publicação, a revista de publicação, título do artigo original e o objetivo do trabalho.

Quadro-2 Apresentação dos artigos segundo ano de publicação, revista, título do artigo e objetivos das pesquisas, São Paulo (SP), Brasil, 2020.

Ano	Revista	Título do Artigo	Objetivo
A1(12) 2018	Revista Brasileira de Enfermagem	Lesão renal aguda induzida pela sepse: efeito de proteção renal dos antioxidantes	Avaliar a ação antioxidante renoprotetor da N-acetilcisteína e da Diosmina-hesperidina no modelo experimental de LRA induzida pela sepse em ratos
A2(13) 2018	Scientific Reports	Gingerol suppresses sepsis-induced acute kidney injury by modulating methylsulfonylmethane and dimethylamine production	Avaliar o efeito do 6G e 10G em modelos de LRA induzida pela sepse, avaliando o status antioxidante, resposta anti-inflamatória e o perfil metabólico dos animais
A3(14) 2017	J-STAGE	Esculentoside A ameliorates cecal ligation and puncture-induced acute kidney injury in rats	Avaliar o efeito da EsA na LRA induzida pela sepse

A4 ⁽¹⁵⁾	2017	Brazilian Journal of Urology	The effect of tadalafil therapy on kidney damage caused by sepsis in a polymicrobial septic model induced in rats: a biochemical and histopathological study	Investigar o uso do tadalafil como substância renoprotetora em modelos de ratos sépticos
A5 ⁽¹⁶⁾	2016	Human and Experimental Toxicology	Protection of resveratrol on acute kidney injury in septic rats	Investigar o efeito de proteção do resveratrol na LRA séptica
A6 ⁽¹⁷⁾	2015	Plos One	Panaxadiol Saponin and Dexamethasone Improve Renal Function in Lipopolysaccharide-Induced Mouse Model of Acute Kidney Injury	Investigar se PDS ou dexametasona tem um papel semelhante na melhora da função renal induzida por LPS em ratos
A7 ⁽¹⁸⁾	2014	Revista da Escola de Enfermagem da USP	Proteção antioxidante da estatina na lesão renal aguda induzida pela sepse	Avaliar o efeito do pré-condicionamento com a

sinvastatina em animais com LRA
induzida pela sepse

A8⁽¹⁹⁾ 2014 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology α -Lipoic acid prolongs survival and attenuates acute kidney injury in a rat model of sepsis Investigar se o ácido alfa-lipóico pode atenuar a LRA induzida pela sepse e aumentar a sobrevivência em modelos de ratos sépticos

A9⁽²⁰⁾ 2012 SHOCK Role of Peroxynitrite in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury in an Experimental Model of Sepsis in Rat A hipótese desse trabalho é que o estresse nitrosativo desempenha um papel na LRA induzida pela sepse. Para testar essa hipótese foi utilizada porfirina de manganês (MnTMPyP) e aminoguanidina (AG)

No terceiro quadro, temos as substâncias antioxidantes utilizadas em cada artigo, os biomarcadores para avaliar o estresse oxidativo e os principais resultados encontrados em cada trabalho.

Quadro- 03 Antioxidante, biomarcador utilizado nos estudos e os principais resultados, São Paulo (SP), Brasil, 2020.

	Substância Antioxidante	Biomarcador	Principais Resultados
A1 ⁽¹²⁾	NAC e DH	H2O2	A elevação de peróxidos urinários nos animais submetidos à sepse, isso confirma a presença de lesão oxidativa e destaca o papel coadjuvante no mecanismo fisiopatológico da sepse. Não foi demonstrado efeito renoprotetor da NAC. A DH apresentou efeito renoprotetor antioxidante no modelo proposto, com melhora significativa da função renal, hemodinâmica renal, parâmetros fisiológicos e estresse oxidativo.
A2 ⁽¹³⁾	Gingerol 6G e 10G	SOD; GSH; TNF- Alfa; IL-1Beta; TGF-Beta1	O tratamento com 6G e 10G exibiu efeito renoprotetor contra o LRA induzido por sepse, indicado por um aumento na TFG, seguido de reduções nos níveis de CRs, ureia, sobrecarga de proteína na urina e KIM-1. Efeitos antioxidantes foram evidenciados pela diminuição dos marcadores inflamatórios.
A3 ⁽¹⁴⁾	EsA	SOD; MDA; GSH; TNF- Alfa; IL- Beta; IL-6	O tratamento com EsA reduziu a mortalidade e protegeu o rim contra os efeitos da inflamação e do estresse oxidativo em ratos com sepse induzida por CLP, essa descoberta fornece um potencial tratamento para a LRA-S.
A4 ⁽¹⁵⁾	Tadalafil	MDA; SOD; MPO; Catalase activity; IL-6; Procalcitonina	O tadalafil tem um efeito protetor no sistema renal e vascular na sepse através da melhoria dos parâmetros antioxidantes e oxidantes investigados no tecido sérico e renal. Um efeito protetor nas funções renais foi determinado através da medição dos níveis de creatinina e cistatina C no soro e através de investigação patológica no tecido renal. Para o efeito protetor contra a sepse, a dose de 5 mg / kg de tadalafil foi suficiente, não houve diferença no efeito entre as doses de 5 e 10 mg / kg.
A5 ⁽¹⁶⁾	Resveratrol	TNF- Alfa; IL- 1Beta; IL-6; IL-10	O resveratrol pode proteger a função renal de ratos sépticos, aumenta a sobrevivência por meio da inibição de fatores inflamatórios. É necessário mais estudos sobre a atuação do resveratrol na função renal na sepse.
	PDS	MDA; SOD; TNF- Alfa; IL-6	PDS e Dexametasona reduzem a creatinina sérica e uréia no sangue em comparação com o grupo LPS (P <0,05). O PDS diminuiu a produção e

A6⁽¹⁷⁾

liberação TNF- α e IL-6, inibindo a via de sinalização de NF- κ B, regulando negativamente os níveis de expressão da proteína sintase de óxido nítrico e inibindo o estresse oxidativo. Na maioria dos mecanismos anti-LRA, PDS e dexametasona eram semelhantes, mas os PDS são melhores na inibição da produção de TNF, promovem a atividade da SOD e inibem a fosforilação do IKB. Além disso, a expressão do receptor nuclear de glicocorticóide foi acentuadamente aumentada nos grupos de tratamento com PDS e Dexametasona. Este estudo demonstrou que PDS e dexametasona têm melhora semelhante para as funções renais e têm perspectivas de aplicação em potencial no tratamento de LRA induzida por sepse.

A7⁽¹⁸⁾

Sinvastatina

Peróxidos
Urinários e
TBARS Urinário

Os animais do grupo sepse foram estratificados em AKIN-2 e AKIN-3; enquanto o grupo sepse + estatina no AKIN-1 com 15% em AKIN-2. O pré-condicionamento com sinvastatina melhorou a função renal e reduziu a liberação de metabólitos oxidativos na urina dos animais, confirmando sua ação como antioxidante.

A8⁽¹⁹⁾

ALA

TNF-Alfa; IL-6;
IL-1B

O tratamento precoce e tardio do ALA prolongou efetivamente a sobrevivência, melhorou os danos patológicos nos tecidos renais e reduziu os níveis séricos de nitrogênio uréico no sangue e creatinina em ratos sépticos induzidos por CLP. Além disso, o tratamento precoce com ALA inibiu acentuadamente a liberação do fator de necrose tumoral α , IL-6 e IL - 1 β no soro e reduziu a expressão do RNAm e da proteína da óxido nítrico sintase indutível e da caixa 1 do grupo de alta mobilidade nos tecidos renais de ratos induzidos por CLP. Finalmente, a ativação do fator κ B nuclear induzido por CLP nos tecidos renais foi significativamente suprimida pelo tratamento precoce com ALA. Juntos, os resultados indicam que o ALA é capaz de reduzir a mortalidade e atenuar a lesão renal aguda associada à sepse, possivelmente por ações anti-inflamatórias.

MnTMPyP (6
mg/kg i.p.) AG
(50 mg/kg i.p.)

SOD

O efeito protetor dos tratamentos MnTMPyP e AG foi indicado por melhora da função renal, que foi acompanhada por diminuição da nitrificação de proteínas e da proteína NOS2 e atenuação da regulação positiva da expressão do gene NOS1 e NOS2. Nossos resultados sobre os efeitos benéficos do MnTMPyP e AG na LRA induzida por sepse bacteriana concordam com os relatórios que mostram a proteção oferecida pela inibição seletiva da NOS2 na sepse ou na LRA induzida por LPS.

NAC N-acetilcisteína, DH Diosmina-hesperidina, H2O2 Peróxidos Urinários, SOD Superóxido Dismutase, GSH Glutathiona, TNF-alfa Fator de Necrose Tumoral Alfa, IL-1 Beta Interleucina 1 Beta, TGF-Beta Fator de Crescimento Transformante Beta, TFG Taxa de Filtração Glomerular, KIM-1 Molécula de Injúria Renal 1, EsA Esculentoside A, MDA Malondialdeído, IL-6 Interleucina 6, CLP Ligadura e Perfuração do Ceco, MPO Mieloperoxidase, IL-10 Interleucina 10, PDS Panaxadiol Saponina, NF- κ B Fator Nuclear Kappa Beta, TBARS Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico, ALA Ácido Alfa Lipóico, MnTMPyPmanganese(III) tetrakis(1-methyl-4-pyridyl)porphyrin, AG Aminoguanidina, NOS2 Óxido Nítrico Sintase 2, LPS Lipopolissacarídeo.

5 DISCUSSÃO

5.1 MODELO EXPERIMENTAL LRA-S

Para a utilização de modelos de ratos em sepse, oito artigos utilizaram a técnica de ligadura e punção do ceco (CLP) enquanto um de lipopolissacarídeo (LPS). LPS é composto da parede celular de bactérias gram negativas que estimulam a liberação de mediadores inflamatórios que são responsáveis por iniciar o processo de sepse por meio da aplicação intraperitoneal⁽²¹⁾.

O Ceco é colonizado por diversas bactérias, a sua punção resulta em peritonite bacteriana, bacteremia, disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico. Atualmente é considerada o padrão ouro para a indução experimental da sepse, refletindo com mais precisão a realidade clínica em relação a outras técnicas⁽²²⁾.

5.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

A utilização da CrS e do DU é um dos principais parâmetros utilizados na prática clínica e experimental para diagnosticar LRA, a alteração da CrS só ocorre quando a LRA já está instalada; o uso de biomarcadores como Lipocaína associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), Molécula de injúria renal-1 (KIM-1) e Cistatina-C ainda é uma área em desenvolvimento como biomarcador precoce de LRA⁽²³⁾. Todos artigos incluídos utilizaram a CrS e DU como marcador de LRA, alguns realizaram o clearance de creatinina. 56% dos artigos utilizaram biomarcadores renais, um artigo utilizou NGAL, Cistatina-C e KIM-1; dois NGAL; um KIM-1 e um Cistatina-C.

A estratificação da LRA ocorreu no estudo A7⁽¹⁸⁾ que utilizou o AKIN. A gravidade do grupo sepse foi maior com 85% dos animais enquadrados em AKIN-2 e 15% AKIN-3, o grupo sepse com pré-condicionamento com sinvastatina apresentou 75% dos animais no estágio AKIN-1, isso demonstra que a sinvastatina reduziu a gravidade da LRA-S, além disso esse estudo trouxe uma diminuição da taxa de mortalidade em 20%, redução dos peróxidos e TBARS urinários demonstrando o efeito antioxidante e renoprotetor da sinvastatina. A utilização de critérios para estratificar o grau de LRA é importante, se todos os estudos aqui apresentados tivessem utilizado algum instrumento para classificação como o AKIN ou KDIGO poderíamos comparar o grau de eficiência de cada tipo de substância antioxidante.

5.3 SUBSTÂNCIAS ANTIOXIDANTES

Dos nove estudos selecionados, temos a avaliação de 11 substâncias antioxidantes.

N-acetilcisteína

A NAC é uma variante da L-cisteína sendo utilizada como antídoto para intoxicação por acetaminofeno. Pode ser utilizada para prevenir a exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, prevenção de dano renal induzido por contraste durante procedimento por imagem, tratamento de fibrose pulmonar, tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome do ovário policístico resistente ao clomifeno e atenuação do vírus da influenza quando iniciado o tratamento antes da infecção. A suplementação promove o aumento da glutathione, a glutathione possui ação antioxidante das substâncias tóxicas, diminui peróxidos e EROs⁽²⁴⁾. Em uma metanálise com 13 estudos incluídos que buscou investigar se o pré condicionamento com NAC poderia prevenir a nefropatia induzida por contraste após angiografia coronariana, não demonstrou nenhum benefício com a prática⁽²⁵⁾.

Em A1, a NAC não apresentou efeito renoprotetor no modelo proposto, no grupo sepse com tratamento com NAC. Houve um aumento significativo dos peróxidos urinários quando comparado ao grupo sepse (animais que foram induzidos a LRA-S). Ademais, o tratamento com NAC favoreceu a redução significativa da creatinina urinária e do clearance de creatinina quando comparada com grupo sepse A1⁽¹²⁾.

Diosmina-hesperidina

A DH possui atividade anti-inflamatória, inibe a síntese das prostaglandinas E2 e inibe a formação de moléculas de adesão endotelial e leucocitária, possui ação antioxidante quelando as moléculas de ferro livre e retirando as EROs⁽²⁶⁾. Em um estudo conseguiram demonstrar que o pré condicionamento com DH pode causar renoproteção quando se é utilizado antibióticos nefrotóxicos como a Anfotericina B⁽²⁶⁾.

A DH na sepse trouxe a redução do clearance de creatinina comparada ao grupo controle, reduziu a liberação de peróxidos de hidrogênio o que sugere uma ação anti-inflamatória e antioxidante. Induziu a melhora de 77% da função renal dos ratos em relação ao grupo sepse, o que demonstra um potencial terapêutico na prevenção da LRA-S A1⁽¹²⁾.

Gingerol 6G e 10G

O gengibre pode ser utilizado para algumas doenças inflamatórias com ação antioxidante, possui atividade antiemética, gastroprotetora, antidiabética, anti-plaquetária e pode suprimir o crescimento celular induzindo a apoptose de vários tipos de câncer (27). Em estudo que buscou verificar função renoprotetora do gingerol, com o modelo de nefrotoxicidade induzida pela gentamicina, foi observado que os animais pré acondicionados com gingerol apresentaram certa renoproteção com melhora da função renal e redução do estresse oxidativo(28).

O tratamento com 6G e 10G demonstrou efeito renoprotetor com aumento da taxa de filtração glomerular, diminuição dos níveis séricos de creatinina, ureia e KIM-1 quando comparado com o grupo sepse. O efeito antioxidante foi evidenciado pela diminuição do malonaldeído e aumento da atividade do GSH A2(13).

Esculentoside A

É uma saponina isolada das raízes da erva chinesa *Phytolaca esculenta*, regula a resposta imune, possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes ⁽¹⁴⁾. Em um estudo foi avaliado o efeito anti-inflamatório e antioxidante da EsA na microglia, chegando à conclusão que a EsA tem potencial efeito terapêutico para doenças neuro inflamatórias e neurodegenerativas devido a redução dos mediadores inflamatórios produzidos pela LPS ⁽²⁹⁾.

Em A3, a ureia e a creatinina foram utilizados como marcadores da função renal, o tratamento com dexametasona 2mg/Kg e EsA 5 e 10mg/Kg atenuaram a lesão dos túbulos renais e inibiu o aumento dos marcadores da função renal quando comparado ao grupo sepse sem tratamento, além da diminuição de citocinas pró-inflamatórias. O efeito antioxidante anti inflamatório da EsA é comparável ao da dexametasona A3⁽¹⁴⁾.

Tadalafil

O tadalafil inibe a enzima fosfodiesterase-5 (PDE5) a inibição leva ao aumento de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e do óxido nítrico, acarretando em vasodilatação vascular além de inibir a agregação plaquetária, melhorar o fluxo sanguíneo renal e proteger contra a apoptose tubular ⁽¹⁵⁾. O uso para tratamento de disfunção erétil e hiperplasia prostática benigna já são conhecidas, um trabalho investigou em modelo pré-clínico o efeito renoprotetor do tadalafil e conseguiu mostrar que o tratamento preveniu o avanço da doença renal crônica ⁽³⁰⁾.

O tadalafil demonstrou efeito renoprotetor por meio da avaliação da creatinina sérica e da cistatina-c, diminuição da IL-6 demonstrando redução do processo inflamatório quando comparado ao grupo sepse. Não houve diferença significativa entre

os grupos que receberam a dosagem 5 e 10mg/Kg A4⁽¹⁵⁾.

Resveratrol

Polifenol natural, encontrado em uvas vermelhas, vinho tinto, mirtilo e entre outras. Possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatória, antimicrobiana, anticancerígena, contra doenças neurode generativas e estrogênicas (31). Em uma revisão sobre o efeito do resveratrol em doenças renais mostrou que o tratamento reduziu fibrose, expansão mesangial, estresse oxidativo e citocinas inflamatórias, apesar de todos os benefícios encontrados em ensaios pré-clínicos ainda temos poucos estudos clínicos publicados (32).

O grupo CLP+Resveratrol obteve melhora dos marcadores renais com a diminuição do nível sérico de creatinina, ureia, Cistatina-C, KIM-1 e NGAL; diminuição dos marcadores inflamatórios como TNF-ALFA, IL-1BETA, IL-6 e IL-10 quando comparado ao grupo CLP. Resveratrol demonstrou efeito renoprotetor no modelo proposto A5(16). Panaxadiol saponin

É encontrado nas raízes de Panax ginseng, possui efeito antioxidante, anti-inflamatório, antitumoral e neuroprotetor ⁽³³⁾.

O grupo tratado com PDS obteve redução da creatinina e da ureia sérica quando comparado ao grupo sepse, mantendo efeito similar aos animais tratados com dexametasona. Ocorreu diminuição de TNF-ALFA e IL-6 A6⁽¹⁷⁾.

Sinvastatina

Estatinas são inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA), utilizadas para tratar doenças arteriais crônicas e prevenir da hipercolesterolemia, possui efeito benéfico no sistema cardiovascular ⁽³⁴⁾. Um estudo pré clínico utilizando o modelo de cardiomiopatia diabética experimental demonstrou que o tratamento com sinvastatina conseguiu diminuir hiperglicemia, hiperlipidemia, mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e melhora nos níveis de CKMB e troponina 1 ⁽³⁴⁾.

O grupo Sepse+Estatina comparada ao grupo sepse apresenta melhora do clearance de creatinina, manutenção do fluxo urinário, redução da creatinina sérica, peróxidos urinários e TBARS urinários. Esse estudo demonstrou o papel antioxidante da sinvastatina por meio da redução da liberação dos metabólitos oxidativos e melhora da função renal e aumento da sobrevida dos animais A7⁽¹⁸⁾.

Ácido Alfa Lipóico

Composto natural com função antioxidante, eliminando as EROs intracelular, pode prevenir e tratar doenças associadas ao estresse oxidativo como diabetes, fibrose e processos neurodegenerativos ⁽¹⁹⁾. Um estudo de isquemia e reperfusão com ratos pré

acondicionados com ALA mostrou efeito cardioprotetor devido a ativação do aldeído desidrogenase 2, redução da apoptose, produção de EROs, 4-HNE e MDA⁽³⁵⁾.

Foi demonstrado que o tratamento com ALA reduziu a ureia e a creatinina sérica, atenuando o aumento do NGAL, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias quando iniciado o tratamento precoce, menor dano nos tecidos renais quando comparado ao grupo não tratado. O estudo demonstrou aumento da sobrevida e diminuição da LRA nos grupos tratados com ALA comparados ao grupo sem tratamento da sepse A8⁽¹⁹⁾.

MnTMPyP (6 mg/kg i.p.) AG (50 mg/kg i.p.)

Um estudo investigou o papel MnTMPyP no estresse oxidativo na proteção renal por meio da isquemia e reperfusão, houve diminuição da creatinina sérica e do dano às células epiteliais tubulares e TNF-Alfa, esse estudo sugeriu que o tratamento evitou a apoptose após a isquemia e reperfusão⁽³⁶⁾.

Em comparação ao grupo controle a concentração da creatinina sérica, concentração urinária de NGAL aumentaram nos ratos em sepse com diminuição clearance de creatinina, os ratos tratados com MnTMPyP e AG apresentaram redução desses marcadores A9⁽²⁰⁾.

5.4 CONSIDERAÇÕES PARA A EQUIPE MULTIPROFISSIONAL

Estudos pré-clínicos vislumbram a translação da bancada para a clínica, facilitam a compreensão acerca da fisiopatologia e levam ao profissional a beira leito uma nova visão para que ele possa complementar a sua prática assistencial. O Enfermeiro possui um papel de grande relevância em identificar precocemente os sinais de sepse e LRA, o que favorece uma tomada de decisão orientada para a segurança do paciente.

6 CONCLUSÃO

Sumariamente, esta revisão demonstrou a ação renoprotetora antioxidante de dez substâncias, as quais se revelam como alternativas terapêuticas promissoras no combate à LRA-S. Apesar de algumas substâncias apresentarem aplicabilidade para o tratamento de outras patologias na prática assistencial, são necessários mais estudos pré-clínicos e clínicos para elucidar a eficácia nas disfunções renais.

REFERÊNCIA

1. Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Yano T, Tatsuta K, Mima T, et al. Acute kidney injury: Epidemiology, outcomes, complications, and therapeutic strategies. *Semin Dial.* setembro de 2018;31(5):519–27.
2. Santos RP dos, Carvalho ARS, Peres LAB, Ronco C, Macedo E, Santos RP dos, et al. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Médica Bras.* agosto de 2019;65(8):1094–101.
3. Levi TM, Souza SP, Magalhães JG, Carvalho MS, Cunha BLA, Dantas JGAO, et al. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves [Internet]. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbti/v25n4/0103-507x-rbti-25-04-0290.pdf>
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* [internet]. 2012;2:1-138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 de fevereiro de 2016;315(8):801–10.
6. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 1º de novembro de 2019;96(5):1083–99.
7. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1º de junho de 2017;43(6):816–28.
8. Pinheiro KHE, Azêdo FA, Areco KCN, Laranja SMR, Pinheiro KHE, Azêdo FA, et al. Fatores de risco e mortalidade dos pacientes com sepse, lesão renal aguda séptica e não séptica na UTI. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2019 ;(AHEAD). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0101-28002019005029101&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
9. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm.* [Internet]. 2008 Dec; 17(4): 758-764. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
10. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein (São Paulo).* 2010;8(1):102-6. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
11. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2007 June; 15(3): 508-511. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-

11692007000300023&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

12. Vasco CF, Watanabe M, Fonseca CD, Vattimo MFF. Lesão renal aguda induzida pela sepse: efeito de proteção renal dos antioxidantes. *Rev. Bras. Enferm.* [Internet]. 2018 Aug ; 71(4): 1921-1927. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672018000401921&lng=en. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0469>.

13. Rodrigues, F., Santos, A., de Medeiros, P., Prata, M., Santos, T., da Silva, J. A., Brito, G., Dos Santos, A. A., Silveira, E. R., Lima, A., & Havt, A. (2018). Gingerol suppresses sepsis-induced acute kidney injury by modulating methylsulfonylmethane and dimethylamine production. *Scientific reports*, 8(1), 12154. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30522-6>

14. Guodong Sun, Wei Yang, Yang Zhang, Mingyan Zhao, Esculentoside A ameliorates cecal ligation and puncture-induced acute kidney injury in rats, *Experimental Animals*, 2017, Volume 66, Issue 4, Pages 303-312, Released October 30, 2017, [Advance publication] Released June 22, 2017, Online ISSN 1881-7122, Print ISSN 1341-1357, <https://doi.org/10.1538/expanim.16-0102>, https://www.jstage.jst.go.jp/article/expanim/66/4/66_16-0102/_article/-char/en, Abstract:

15. Benli, E., Ayyildiz, S. N., Cirrik, S., Kocktürk, S., Cirakoglu, A., Noyan, T., Ayyildiz, A., & Germiyanoglu, C. (2017). The effect of tadalafil therapy on kidney damage caused by sepsis in a polymicrobial septic model induced in rats: a biochemical and histopathological study. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 43(2), 345–355. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0075>

16. Gan Y, Tao S, Cao D, Xie H, Zeng Q. Protection of resveratrol on acute kidney injury in septic rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2017;36(10):1015-1022. doi:10.1177/0960327116678298

17. Chen Y, Du Y, Li Y, et al. Panaxadiol Saponin and Dexamethasone Improve Renal Function in Lipopolysaccharide-Induced Mouse Model of Acute Kidney Injury. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134653. Published 2015 Jul 31. doi:10.1371/journal.pone.0134653

18. Santos FN, Watanabe M, Vasco CF, Fonseca CD, Vattimo MFF. Proteção antioxidante da estatina na lesão renal aguda induzida pela sepse. *Rev. esc. enferm. USP* [Internet]. 2014 Oct ; 48(5): 820-826. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000500820&lng=en.

19. Guofu Li, Linlin Gao, Jia Jia, Xiaoying Gong, Bin Zang, Weimin Chen. α -Lipoic acid prolongs survival and attenuates acute kidney injury in a rat model of sepsis - Li - 2014 - *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* - Wiley Online Library [Internet]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1440-1681.12244>

20. Seija M, Baccino C, Nin N, Rodríguez CS, Granados R, Ferruelo A, et al. Role of Peroxynitrite in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury in an Experimental Model of Sepsis in Rats [Internet]. Disponível em: <https://insights.ovid.com/article/00024382-201210000-00011>
21. Garrido AG, Figueiredo LFP de, Silva MR e. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cirúrgica Bras.* abril de 2004;19(2):82–8.
22. Siempos II, Lam HC, Ding Y, Choi ME, Choi AMK, Ryter SW. Cecal Ligation and Puncture-induced Sepsis as a Model To Study Autophagy in Mice. *J Vis Exp JoVE* [Internet]. 9 de fevereiro de 2014;(84). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122027/>
23. Peres LAB, Cunha Júnior AD da, Schäfer AJ, Silva AL da, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *Braz J Nephrol.* setembro de 2013;35(3):229–36.
24. Millea PJ. N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. *Am Fam Physician.* 1º de agosto de 2009;80(3):265–9.
25. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J.* 1º de janeiro de 2006;151(1):140–5.
26. Schlottfeldt F dos S, Fernandes SM, Martins DM, Cordeiro P, Fonseca CD da, Watanabe M, et al. Prevenção da nefrotoxicidade da anfotericina B por meio do uso de fitomedicamentos. *Rev Esc Enferm USP.* dezembro de 2015;49(spe):74–9.
27. Zhang F, Thakur K, Hu F, Zhang J-G, Wei Z-J. Cross-talk between 10-gingerol and its anti-cancerous potential: a recent update. *Food Funct.* 16 de agosto de 2017;8(8):2635–49.
28. Rodrigues FAP, Prata MMG, Oliveira ICM, Alves NTQ, Freitas REM, Monteiro HSA, et al. Gingerol fraction from *Zingiber officinale* protects against gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):1872–8.
29. Yang H, Chen Y, Yu L, Xu Y. Esculentoside A exerts anti-inflammatory activity in microglial cells. *Int Immunopharmacol.* 1º de outubro de 2017;51:148–57.
30. Tomita N, Hotta Y, Naiki-Ito A, Hirano K, Kataoka T, Maeda Y, et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil has renoprotective effects in a rat model of chronic kidney disease. *Physiol Rep* [Internet]. 5 de setembro de 2020;8(17). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503090/>
31. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients.* maio de 2019;11(5):946.
32. Den Hartogh DJ, Tsiani E. Health Benefits of Resveratrol in Kidney Disease: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients* [Internet]. 17 de julho de 2019;11(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682908/>

33. Wang Z, Li MY, Zhang ZH, Zuo HX, Wang JY, Xing Y, et al. Panaxadiol inhibits programmed cell death-ligand 1 expression and tumour proliferation via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3 in human colon cancer cells. *Pharmacol Res.* 1^o de maio de 2020;155:104727.
34. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, Mohamad RA, et al. Simvastatin Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation in Rats. *Oxid Med Cell Longev* [Internet].2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613468/>
35. He L, Liu B, Dai Z, Zhang H-F, Zhang Y-S, Luo X-J, et al. Alpha lipoic acid protects heart against myocardial ischemia-reperfusion injury through a mechanism involving aldehyde dehydrogenase 2 activation. *Eur J Pharmacol.* 5 de março de 2012;678(1–3):32–8.
36. Liang HL, Hilton G, Mortensen J, Regner K, Johnson CP, Nilakantan V. MnTMPyP, a cell-permeant SOD mimetic, reduces oxidative stress and apoptosis following renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol.* fevereiro de 2009;296(2):F266-276.