

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA A DOENÇA RENAL: UMA REVISÃO

Jennyfer Martins de Carvalho¹
Camila Ramos Ferreira Silva²
Maria Luísa Figueira de Oliveira³
Gleudson Victor Ramos da Silva⁴
Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório⁵

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são consideradas um problema de saúde pública global (WHO, 2018). No Brasil, em 2017 as DCNT foram responsáveis por 56,9% das mortes da população de 30 a 69 anos (Ministério da Saúde, 2019). Dentre elas, as doenças cardiovasculares (DCV) são as que detêm os mais elevados índices de morbidade, sendo responsável por 9 milhões de óbitos no mundo em 2019 (WHO, 2020). As DCV estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). Por sua vez, a DRC constitui um quadro de perda progressiva da função dos rins de maneira primária ou secundária que acomete entre 8 e 16% da população (JHA et al., 2013).

O impacto da DRC está diretamente ligado ao dano na função renal e ao retardo para diagnóstico e início do tratamento (DALLACOSTA, DALLACOSTA; MITRUS, 2017; MELO; MONTEIRO; MESQUITA, 2013). As principais características fisiopatológicas da DRC estão associadas a alterações oxidativas, inflamatórias e fibróticas, mecanismos que se inter-relacionam e se retroalimentam (OKAMURA; PENNATHUR, 2015). Quando ocorre desequilíbrio redox, há o aumento de citocinas pró inflamatórias que tem papel regulador na síntese e degradação de matriz extracelular (MEC) (TUCKER; SCANLAN; DALBO, 2015). É o aumento de deposição da MEC

¹ Mestranda em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, jennyfer.carvalho@ufpe.br;

² Graduada pelo Curso de Enfermagem da Faculdade Integrada de Pernambuco - FAPIPE, camilarfs@hotmail.com;

³ ³ Mestranda em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, malufigueira_2@outlook.com;

⁴ Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, gleidsonvictor@ufpe.br;

⁵ 5 Professor orientador: Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, facs14@hotmail.com.

que leva à principal característica da DRC, a fibrose renal (BARNES; GORIN, 2011; KEELING; HERRERA, 2008).

Apesar dos danos gerados pela doença renal serem amplamente difundidos, as abordagens terapêuticas para a DRC ainda são escassas. Atuando basicamente no controle das doenças de base como a hipertensão e diabetes, minimizando os sintomas e retardando a sua progressão (MARINHO et al., 2017). Isso acontece devido à detecção tardia da doença. Dessa forma, novas abordagens terapêuticas que atuem principalmente combatendo os três principais agentes da doença renal (inflamação, fibrose e estresse oxidativo) se fazem necessárias.

Nesse contexto, o reaproveitamento de fármacos pode ser uma nova estratégia para o tratamento da DRC. O reposicionamento farmacológico consiste em utilizar drogas já presentes em uso clínico ou em fase final de testes que apresentam características favoráveis ao tratamento de outras doenças (PUSHPAKOM et al., 2019). Medicamentos como a hidralazina e a metformina e febuxostat atuaram como agentes protetores aos danos no rim. Assim, no presente trabalho tem como objetivo realizar um apanhado sobre o potencial protetor dessas drogas na DRC (TAMPE et al., 2017; XU et al., 2020).

METODOLOGIA

O presente estudo consistirá em uma revisão bibliográfica descritiva que será delimitada em artigos científicos, baseada em uma amostra de artigos pesquisados na base de dados SCIELO (Scielo Electronic Library Online), LILACS (Latino-Americana de Informação Bibliográfica em Ciências da Saúde), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina) e através do portal online National Center for Biotechnology Information (NCBI). A busca da literatura será antecedida da consulta aos descritores em ciências da saúde a fim de buscar esclarecimentos sobre o tema estudado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A hidralazina é um fármaco anti-hipertensivo do grupo de vasodilatadores periféricos, cujos mecanismos de ação ainda não estão completamente elucidados (TAMPE et al., 2017). Li et al. 2019 em um modelo animal percebeu que a administração de hidralazina em doses mais baixas (7,5 a 30 mg) que a aplicada na

clínica (50mg) conseguiu reduzir significativamente os marcadores de lesão renal em relação ao grupo não tratado.

No mesmo sentido, Tampe et al., 2015 exploraram os efeitos desmetilantes da hidralazina em genes que estão associados à fibrose renal. Em seus achados eles perceberam o efeito da hidralazina, em baixa dose, sobre a remodelação epigenética do gene *rasal 1*, relacionado à patologia renal. No estudo Tampe e colaboradores conseguiram reduzir o acúmulo de matriz extracelular devido a indução de desmetilação do DNA endógeno.

Já a metformina é um antidiabético da classe das biguanidas que vem sendo utilizado como fármaco inicial do tratamento da diabetes mellitus do tipo 2 há algumas décadas. O estudo de Xu et al., 2020, avaliou ratos submetidos à nefropatia diabética e o tratamento com metformina. Os animais que receberam o tratamento com a biguanida tiveram níveis de creatinina sérica e relação albumina-creatinina menores que os ratos diabéticos não tratados. Esses dados apontam proteção da função renal. Adicionalmente, também foi identificado pelo mesmo artigo uma proteção ao parênquima renal e redução do estresse oxidativo por elevação da enzima antioxidantes superóxido dismutase. Os autores atribuem esses efeitos a atuação da metformina na via Sirt1/FoxO1 inibindo o estímulo à produção de MEC.

Esses achados corroboram com o estudo anterior de Ren et al., 2019, que apontou tanto a proteção da função renal por redução dos níveis de creatinina e ureia, além de proteção ao tecido funcional renal. Nesse estudo eles também propõe a redução do estresse oxidativo e que os efeitos da metformina estão relacionados à via AMPK / SIRT1-FoxO1.

Adicionalmente, o custo da hidralazina e da metformina é baixo o que possibilitaria o uso com maior facilidade por populações mais pobre. Ambas as drogas possuem efeitos sobre os pilares da doença renal crônica e podem no futuro atuar como monoterapia ou adjuvantes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O reposicionamento farmacológico constitui uma estratégia terapêutica bastante atual que pode ser utilizada na doença renal crônica. Essas abordagens podem ser consideradas principalmente em regiões onde o acesso aos tratamentos para a DRC são

escassos. Além disso, é necessário que haja estímulos globais e governamentais, para uma detecção mais precoce dessa doença que apesar de bem conhecida ainda é negligenciada.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Reposicionamento Farmacológico; Hidralazina; Metformina.

REFERÊNCIAS

BARNES, J.L.; GORIN, Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD (P) H oxidases. **Kidney international**, v. 79, n. 9, p. 944-956, 2011.

DALLACOSTA, F.M.; DALLACOSTA, H.; MITRUS, L. Detecção precoce de doença renal crônica em população de risco. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 1, 2017.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

KEELING, J.; HERRERA, G.A. Human matrix metalloproteinases: characteristics and pathologic role in altering mesangial homeostasis. **Microscopy Research and Technique**, v. 71, n. 5, p. 371-379, 2008.

LI, Y. et al. Hydralazine protects against renal ischemia-reperfusion injury in rats. **European journal of pharmacology**, v. 843, p. 199-209, 2019.

MARINHO, A.B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017.

MELO, A.P.; MESQUITA, G.V.; DE SOUZA MONTEIRO, C.F. Diagnóstico precoce da doença renal crônica pela Estratégia Saúde da Família. **Revista Interdisciplinar**, v. 6, n. 1, p. 124-128, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da vigilância de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil.** Disponível em:<<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/03/Boletim-epidemiologico-SVS-40.pdf>>. Brasília, 2018.

PUSHPAKOM, S. et al.. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature reviews Drug discovery**, v. 18, n. 1, p. 41-58, 2019.

REN, H. et al. Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 500, p. 110628, 2020.

TAMPE, B. et al. Induction of Tet3-dependent epigenetic remodeling by low-dose hydralazine attenuates progression of chronic kidney disease. **EBioMedicine**, v. 2, n. 1, p. 19-36, 2015.

TAMPE, B. et al. Low-dose hydralazine prevents fibrosis in a murine model of acute kidney injury-to-chronic kidney disease progression. **Kidney international**, v. 91, n. 1, p. 157-176, 2017.

WHO – World Health Organization. **Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016**. Geneva: World Health Organization; 2018.

WHO – World Health Organization. **Leading causes of death globally**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/stories/leading-causes-of-death-and-disability-2000-2019-a-visual-summary>>. World Health Organization, 2020.

XU, J. et al. Metformin alleviates renal injury in diabetic rats by inducing Sirt1/FoxO1 autophagic signal axis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 47, n. 4, p. 599-608, 2020.