

## RECEPTORES A1 E LESÃO RENAL AGUDA NO SISTEMA PURINÉRGICO

Isabela Berton Wissmann <sup>1</sup>  
Renata Cristina Daniel Coelho <sup>2</sup>  
Lilian Baseggio <sup>3</sup>  
Andréia Machado Cardoso <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo-RS. E-mail.: [isabela.wissmann@estudante.uffs.edu.br](mailto:isabela.wissmann@estudante.uffs.edu.br). Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-7936-8008>.

<sup>2</sup>Acadêmica do curso de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC. E-mail.: [renata.coelho@estudante.uffs.edu.br](mailto:renata.coelho@estudante.uffs.edu.br).

<sup>3</sup>Mestranda do programa de Pós graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC. E-mail: [lilian.baseggio@estudante.uffs.edu.br](mailto:lilian.baseggio@estudante.uffs.edu.br). Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8331-2311>.

<sup>4</sup>Doutora em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó-SC. E-mail: [andreia.cardoso@uffs.edu.br](mailto:andreia.cardoso@uffs.edu.br). Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8855>.

## RESUMO EXPANDIDO

**Introdução:** A lesão renal aguda (LRA) configura-se como uma síndrome clínica de elevada relevância, marcada pela perda súbita da função renal, frequentemente associada com inflamação significante e complicações metabólicas (Li; Okusa, 2010). Representa importante causa de morbimortalidade em pacientes hospitalizados, estando associada tanto a condições críticas, como sepse e choque, quanto a eventos iatrogênicos, como nefropatia induzida por contraste ou nefrotoxicidade medicamentosa. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que regulam a instalação e a progressão da LRA tem avançado nas últimas décadas, com destaque para o sistema purinérgico, no qual a adenosina, um nucleosídeo derivado do ATP, desempenha papel central, sendo liberada em maior quantidade em condições de estresse celular, onde atua como agente anti-inflamatório e protetor tecidual (Antonioli et al., 2019). Sua atuação ocorre por meio da ligação a receptores acoplados à proteína G (A1, A2A, A2B e A3), modulando processos inflamatórios, metabólicos e hemodinâmicos. Entre esses, o receptor A1 apresenta particular relevância por sua ampla expressão renal — em arteríolas aferentes, glomérulos, células justaglomerulares, vasa reta, túbulos proximais, alça de Henle e ductos coletores — e por participar de mecanismos protetores e deletérios que variam de acordo com o tipo de injúria. Embora a ativação do A1 possa reduzir necrose, apoptose e inflamação em isquemia-reperfusão (Rosin et al., 2022), sua estimulação em contextos de nefrotoxicidade pode intensificar a vasoconstrição glomerular e agravar a queda da taxa de filtração glomerular (TFG). Esse caráter dual desperta interesse científico e clínico na modulação farmacológica do receptor, seja por agonistas, antagonistas ou moduladores alostéricos, visando reduzir os impactos da LRA e suas complicações. **Objetivo:** O presente trabalho teve como objetivo

revisar as funções do receptor A1 de adenosina no contexto da lesão renal aguda, destacando seus mecanismos fisiológicos e patológicos, os efeitos de sua ativação ou bloqueio em diferentes modelos experimentais e clínicos, e as implicações terapêuticas dessa modulação. Também buscou-se discutir como tais evidências podem contribuir para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), particularmente na promoção de saúde, bem-estar e inovação terapêutica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa, conduzida na base de dados PubMed. Foi utilizada uma estratégia de busca utilizando descritores controlados, como MeSH para o PubMed, como: "A1 adenosine receptors", "acute kidney injury" e "AKI", combinados com palavras-chave livres para ampliar a sensibilidade da busca. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND - associando termos de interesse - e OR - associando termos sinônimos. Não foram utilizados filtros adicionais. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar revisões sistemáticas adicionais potencialmente relevantes. Foram incluídos artigos publicados em inglês ou português, disponíveis na base PubMed, envolvendo estudos pré-clínicos e clínicos sobre a participação do receptor A1 de adenosina na lesão renal aguda, especialmente em modelos de isquemia-reperfusão, nefropatia induzida por contraste, nefrotoxicidade por cisplatina, sepse, diabetes mellitus e na COVID-19. Também foram considerados trabalhos que investigaram agonistas, antagonistas, moduladores alostéricos ou fármacos com ação indireta sobre a via do receptor, bem como modelos de pré-condicionamento isquêmico e transplante renal experimental. Foram excluídas publicações sem dados originais relevantes, relatos de caso, comentários e estudos que se limitassem a outras condições renais não relacionadas à LRA. Assim, foram selecionados 30 artigos para a revisão, cujos achados foram integrados de forma a subsidiar a discussão das implicações translacionais do receptor A1 da adenosina na prática clínica. **Resultados e Discussão:** Os achados revelaram que a modulação do receptor A1 apresenta caráter bifásico, variando conforme a etiologia da lesão e a fase da agressão renal. Em modelos de isquemia-reperfusão, a ativação do receptor demonstrou efeitos protetores, reduzindo a demanda metabólica, atenuando necrose e apoptose tubular, inibindo a ativação de caspases, modulando a resposta inflamatória e preservando a hemodinâmica renal.. Mecanismos moleculares envolvidos incluem a ativação de vias de sinalização celular como ERK/MAPK, PKC e AKT, além da indução de proteínas de choque térmico, como a HSP27, que contribuem para a tolerância tecidual (Joo et al., 2007). Ensaios de pré-condicionamento isquêmico evidenciaram que a ativação precoce do A1 confere proteção imediata e tardia ao tecido renal, reforçando sua importância em situações de hipoxia. Além disso, agonistas seletivos e fármacos de uso clínico, como o dipiridamol, mostraram potencial

renoprotetor em diferentes cenários. Por outro lado, em modelos de nefrotoxicidade induzida por cisplatina, glicerol ou contraste iodado, a ativação exacerbada do A1 esteve associada à intensificação da vasoconstrição glomerular, ao aumento da expressão cortical do receptor e à redução da TFG, agravando a disfunção renal. Nesses casos, antagonistas seletivos, como tonapofilina, KW-3902 e 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina, foram eficazes em reverter a vasoconstrição, estimular diurese e natriurese mais potentes que diuréticos tradicionais e melhorar parâmetros de função renal, como a redução dos níveis séricos de creatinina e a melhora do fluxo plasmático renal. Ademais, moduladores alostéricos, como o PD-81723, despontaram como alternativa promissora, ao potencializar a ativação local do A1 apenas em regiões com elevada produção endógena de adenosina, minimizando efeitos adversos sistêmicos como bradicardia e hipotensão. Outro ponto relevante foi a constatação de que os efeitos da modulação do A1 são altamente dependentes da temporalidade da intervenção. Em modelos experimentais, a antagonização imediata após reperfusão reduziu o infiltrado linfocitário e a inflamação inicial, enquanto a ativação do receptor entre 4 e 24 horas promoveu efeito anti-inflamatório tardio, com diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e favorecimento da recuperação renal. Essa dualidade reforça a necessidade de estratégias terapêuticas adaptadas ao momento da lesão. Em pacientes diabéticos, cuja vasculatura renal apresenta maior sensibilidade à adenosina, antagonistas seletivos se mostraram eficazes em proteger a função renal, enquanto em modelos de transplante experimental, a ativação do receptor contribuiu para melhor função do enxerto. Ainda, além dos modelos citados, estudos recentes também exploraram a participação do receptor A1 no contexto da COVID-19, em que a LRA é uma complicação frequente, observando-se que a redução de purinas renoprotetoras nesses pacientes está associada à menor ativação de receptores como o A1, o que pode contribuir para maior suscetibilidade ao dano renal (Jackson et al., 2022). Esses achados reforçam a importância da sinalização adenosinérgica como mecanismo protetor em condições inflamatórias sistêmicas e abrem novas perspectivas para estratégias terapêuticas adaptadas a cenários infecciosos agudos. Assim, o receptor A1 deve ser entendido como um alvo terapêutico versátil, cuja manipulação deve considerar o tipo de injúria, o estágio da LRA e a presença de comorbidades.

**Contribuições do trabalho em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável:** As evidências discutidas contribuem diretamente para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Primeiramente, o aprofundamento do papel do receptor A1 na LRA promove avanços na saúde e bem-estar (ODS 3), uma vez que terapias mais eficazes e personalizadas podem reduzir a mortalidade e as complicações da LRA em pacientes hospitalizados. Em segundo lugar, a investigação de agonistas seletivos, antagonistas específicos e moduladores

alostéricos representa inovação no desenvolvimento de fármacos, contribuindo para a indústria, inovação e infraestrutura (ODS 9) ao impulsionar a translação de descobertas laboratoriais para terapias clínicas. Por fim, ao reduzir a incidência de doença renal crônica após episódios de LRA, tais estratégias impactam na diminuição da necessidade de diálise e transplante renal, ampliando o acesso a tratamentos e promovendo a redução das desigualdades (ODS 10), sobretudo em países em desenvolvimento, onde a disponibilidade de terapias substitutivas é limitada. **Considerações Finais:** O receptor A1 de adenosina configura-se como um alvo terapêutico complexo e multifacetado no manejo da lesão renal aguda. Sua ativação mostrou-se protetora em contextos de isquemia-reperfusão, enquanto sua antagonização foi benéfica em casos de nefrotoxicidade e nefropatia induzida por contraste. A análise do receptor A1 de adenosina em lesão renal aguda evidencia um alvo terapêutico promissor, mas que exige cautela diante da complexidade de seus efeitos. Mais do que uma molécula com função exclusivamente protetora ou deletéria, o A1 deve ser compreendido como um modulador dinâmico, cujo impacto depende da natureza da injúria, da fase evolutiva da doença e das condições clínicas do paciente. Essa característica ressalta a importância de estratégias terapêuticas individualizadas, que considerem o momento ideal para ativar ou bloquear o receptor. Apesar do grande avanço proporcionado pelos estudos experimentais, ainda existe um hiato relevante na translação para a prática clínica, especialmente pela ausência de ensaios robustos em humanos que confirmem eficácia e segurança de agonistas, antagonistas ou moduladores alostéricos. Assim, compreender o receptor A1 em toda a sua plasticidade não é apenas um exercício acadêmico, mas um passo essencial para o desenvolvimento de terapias de precisão capazes de reduzir a carga global da lesão renal aguda e, em longo prazo, mitigar o impacto da doença renal crônica sobre os sistemas de saúde.

**Descritores:** Sistema Purinérgico; Receptor A1 de Adenosina; Lesão Renal Aguda.

## REFERÊNCIAS

ANTONIOLI, Luca *et al.* The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **Pharmacological Reviews**, v. 71, n. 3, p. 345–382, 1 jul. 2019.

JACKSON, Edwin K. *et al.* Suppressed renoprotective purines in COVID-19 patients with acute kidney injury. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 17353, 17 out. 2022.

JOO, Jin Deok *et al.* Acute and delayed renal protection against renal ischemia and reperfusion injury with A1 adenosine receptors. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, v. 293, n. 6, p. F1847-1857, dez. 2007.

LI, Li; OKUSA, Mark D. Macrophages, Dendritic Cells, and Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. **Seminars in Nephrology**, v. 30, n. 3, p. 268–277, 1 maio 2010.

ROSIN, Diane L. *et al.* Human Recombinant Alkaline Phosphatase (Ilofotase Alfa) Protects Against Kidney Ischemia-Reperfusion Injury in Mice and Rats Through Adenosine Receptors. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 931293, 2022.

**Eixo:** Formação e práticas de cuidado em saúde

**Financiamento:** UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul.

**Agradecimentos:** não se aplica

