



REVISÃO

Associação entre interleucina-6 e doença renal crônica: uma revisão sistemática

Association between interleukin-6 and chronic renal disease: a systematic review

Mirela de Aparecida Velho FEISTAUER¹  0000-0002-2872-9966

Arthur Silva LAZARETTI²  0000-0002-7831-2763

Julia POETA³  0000-0002-2706-2207

Cristian RONCADA¹  0000-0003-3782-4911

RESUMO

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática relacionando os principais estudos que associam a interleucina-6 à doença renal crônica, na tentativa de verificar as possíveis causas dessa associação. Foi aplicada uma lógica de pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Para seleção dos artigos, dois pesquisadores analisaram de forma independente os critérios de inclusão e exclusão, com posterior revisão por um terceiro pesquisador, na condição de árbitro. Os achados demonstram que a interleucina-6 está diretamente ligada à progressão da doença renal, pois todos os estudos encontraram seus níveis elevados, servindo como marcador para identificação e

¹ Centro Universitário da Serra Gaúcha, Faculdade de Biomedicina, Curso de Biomedicina. R. Os Dezoito do Forte, 2366, Bairro Pio X, 95020-472, Caxias do Sul, RS, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: C RONCADA. E-mail: <crisron@gamil.com>.

² Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Centro Universitário Ritter dos Reis, Faculdade de Biomedicina, Curso de Biomedicina. Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar este artigo/How to cite this article

Feistauer MAV, Lazaretti AS, Poeta J, Roncada C. Associação entre interleucina-6 e doença renal crônica: uma revisão sistemática. *Rev Ciênc Méd.* 2017;26(3):107-116. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v26n3a3879>

quantificação da inflamação do paciente. O artigo conclui que a interleucina-6 pode ser utilizada como um possível marcador de lesão renal para o diagnóstico e manutenção da doença, visto que também pode dar indícios de piora clínica dos pacientes renais crônicos.

Palavras-chave: Inflamação. Insuficiência renal crônica. Interleucina-6.

ABSTRACT

The aim of this study was to perform a systematic review listing the key studies linking interleukin-6 to chronic kidney disease in an attempt to verify the possible causes of this association. A search logic was applied in the databases PubMed, SciELO and ScienceDirect. To select the articles, two researchers independently analyzed the inclusion and exclusion criteria, and analyzed by a third researcher (referee). The findings demonstrate that interleukin-6 is directly linked to the progression of kidney disease, as all studies have found their high levels, serving as a marker for identification and quantification of inflammation of the patient. The article concludes that interleukin-6 can be used as a marker of renal injury for the diagnosis and maintenance of disease, since clinical deterioration can also give indications of chronic renal failure.

Keywords: Inflammation. Renal insufficiency, chronic. Interleukin-6.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela perda da capacidade de funcionamento dos rins, de forma irreversível e progressiva. Entre as principais causas estão os fatores genéticos e os adquiridos através de doenças como Diabetes *Mellitus*, hipertensão e obesidade [1]. A DRC é determinada pela Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que calcula a capacidade de filtração dos néfrons funcionais, sendo a TFG (mL/min/1,73m²) dividida em seis categorias: G1 (>89), G2 (60-89), G3a (45-60), G3b (30-44), G4 (15-29) e G5 (< 15), sendo esta última a categoria mais avançada [2].

Em 2002, o grupo americano *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) publicou uma diretriz sobre definição, classificação e avaliação da doença renal crônica. Tal diretriz propôs definições sobre a *Chronic Kidney Disease* (CKD), juntamente com um sistema de teste, descrevendo problemas relacionados à medida da função renal, até então não identificada pela comunidade clínica [3]. Em 2012, o KDOQI publicou uma nova versão da diretriz sobre o manejo da DRC. Nessa nova versão, as recomendações baseiam-se em classificar a doença pela causa, na categoria da taxa de

filtração glomerular (TFG) e na albuminúria, o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. Além disso, é destacada a importância de se estabelecer a causa da DRC, para decisão do manejo e tratamento específico, a fim de modificar as projeções de risco [4].

Em 2013, dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia estimavam que 100.000 pessoas estivessem em hemodiálise no país [5]. Contudo, a hemodiálise pode afetar a qualidade de vida das pessoas com DRC, devido a limitações físicas e sociais que envolvem o trabalho e os hábitos alimentares e culturais – além de modificar a homeostase, aumentando significativamente os níveis de mediadores inflamatórios e outros fatores que estão associados ao tratamento de diálise [6]. Inflamação crônica é prevalente em pacientes com DRC e contribui para a morbidade e mortalidade entre pacientes em diálise [7].

A inflamação é uma característica atribuída ao paciente com insuficiência renal, pois diversos mecanismos são atribuídos, como estresse oxidativo, uremia e anemia, dentre outros fatores que contribuem para a progressão da doença [8,9]. A deterioração da função renal no estado urêmico aumenta

o risco de infecção e anormalidades do sistema imune. Adicionalmente, o tratamento repetitivo de diálise leva à ativação leucocitária e, conseqüentemente, à produção de citocinas. Em pacientes em hemodiálise, a inflamação crônica leva a complicações em longo prazo, como desnutrição e doença cardiovascular [7].

A biocompatibilidade da membrana na hemodiálise é outra causa potencial para o desenvolvimento de reação inflamatória durante o procedimento. Devido ao processo inflamatório, diversos mecanismos são ativados, dentre os quais as interleucinas que regulam todo o processo, em especial uma das mais citadas em estudos, a interleucina-6 (IL-6) [9].

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória envolvida na resposta imune inata e na adaptativa, sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e adipócitos, sendo considerada a reguladora central do processo inflamatório [10]. Essa citocina tem a função de promover a diferenciação e recrutamento de leucócitos e, também, de induzir a produção de proteínas de fase aguda, como a Proteína C Reativa (PCR) no fígado, sendo encontrada tanto na resposta aguda como na crônica da inflamação [11]. Com isso, o objetivo desta revisão sistemática é analisar os principais estudos que associam a IL-6 a doenças renais crônicas, na tentativa de verificar as possíveis causas dessa associação, com vistas a futuramente melhorar o manejo e os desfechos do paciente com DRC.

MÉTODOS

O estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática, sendo aplicada uma lógica de pesquisa para identificar os principais estudos que associaram a IL-6 a doenças renais crônicas, nas fontes de dados SciELO, ScienceDirect e PubMed, nos últimos dez anos.

Para inclusão na sistemática, os artigos deveriam configurar-se como estudos clínicos. Além disso, deveriam descrever detalhadamente o protocolo

de aplicabilidade. Artigos sem essas informações foram excluídos, assim como aqueles que não estavam disponíveis na íntegra para leitura, como, por exemplo, os resumos publicados em anais de congressos.

Estratégia de busca

Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos (em língua inglesa), vinculados aos operadores booleanos (AND e OR), com auxílio de parênteses () para delimitar intercalações dentro da mesma lógica, e aspas (") para identificar palavras compostas, sendo aplicada da seguinte forma: ((*"Interleukin-6"* OR *"IL-6"*) AND *"Chronic Renal"*). As buscas foram aplicadas nas bases de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect, no período de outubro de 2016. Para evitar a inclusão excessiva de artigos, foram delimitadas as buscas nos seguintes campos: título (*Title*), palavras-chave (*Keywords*) e resumo (*Abstract*). Além desses, não foram adicionados filtros de limitação, como, por exemplo, idioma do artigo ou público alvo. As exportações dos artigos foram feitas nas extensões Medline, Ris e Bibtex, e as importações foram feitas por meio do *software* específico para elaboração de revisões sistemática StArt (*State of the Art through Systematic Review*) [12], servindo como apoio na identificação dos artigos duplicados, excluídos e incluídos. As análises foram feitas separadamente por dois pesquisadores e revisada por um terceiro.

Como critério de relevância na seleção, foram adotadas três etapas para inclusão e exclusão dos artigos, a saber: a) artigos selecionados pelos dois pesquisadores foram incluídos automaticamente; b) artigos não selecionados por ambos os pesquisadores foram excluídos automaticamente; c) artigos selecionados por apenas um pesquisador foram analisados pelo revisor (árbitro). No caso de discordância pelo revisor, os artigos foram excluídos, e, no caso de concordância, incluídos. Mediante essas três etapas, houve uma reunião final entre o grupo de pesquisa, para verificação da consistência dos artigos incluídos.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos primários foi avaliada pelo sistema GRADE, proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* [13]. Além disso, após a seleção dos estudos, foi aplicado um *check list* com perguntas (Quadro 1) para verificar o seu nível de significância e inferência científica.

RESULTADOS

No total, foram recuperados 321 artigos (*PubMed*: $n=190$; *ScienceDirect*: $n=112$; *SciELO*: $n=19$), por meio das buscas eletrônicas. Inicialmente 74 artigos foram excluídos em virtude de duplicidade e 204 por não se tratarem de estudos clínicos. Assim, foram pré-selecionados 43 artigos, dos quais foram excluídos 26 após análise dos pesquisadores, e seis após análise do revisor, conforme inconsistência encontrada por eles. Por fim, foram incluídos no estudo 11 artigos elegíveis, dos quais nove selecionados automaticamente pelos dois pesquisadores, e dois incluídos após análise dos inconsistentes pelo revisor (Figura 1).

A avaliação da qualidade metodológica realizada pelo método GRADE está representada no Quadro 1, e os dados gerais dos estudos incluídos na sistemática estão demonstrados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

A doença renal tem sido associada a diversas condições inflamatórias que acometem principalmente pacientes que estão em tratamento contínuo de hemodiálise. Nos dias atuais, não se recomenda a monitorização rotineira dos marcadores inflamatórios em todos os pacientes com insuficiência renal. Dentre os marcadores que quantificam essa inflamação, a IL-6 tem se mostrado eficiente, principalmente em casos avançados da doença, sendo utilizada para sinalizar diversas situações fisiológicas dos pacientes em tratamento. Vários estudos demonstraram que

IL-6 é a melhor preditora inflamatória para a mortalidade cardiovascular e total em vários estágios de doença renal crônica, embora esse marcador ainda não esteja rotineiramente disponível para monitorização clínica [15]. Ao longo da última década, evidência substancial tem suportado a ideia de que inflamação crônica tornou-se um fator de risco não tradicional que contribui para a aterosclerose acelerada em pacientes com doença renal crônica. Na população de doentes renais crônicos, a alta prevalência de doença cardiovascular não é exclusivamente explicada pelos fatores de risco tradicionais, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e tabagismo [17].

Nesta revisão sistemática, buscou-se reunir diversas situações de associação entre a IL-6 e os pacientes renais crônicos, sendo que todos os estudos correlacionados encontraram aumento significativo desse marcador nos doentes.

O Quadro 1 apresenta uma avaliação metodológica dos 11 artigos elegíveis. Dentro dos parâmetros avaliados, foram encontrados seis estudos que dosaram a IL-6 e a compararam com amostras controles, sendo encontrado que, em todas as correlações, a IL-6 estava aumentada em pelo menos duas vezes em relação às amostras controles. Alguns estudos utilizaram outros marcadores inflamatórios em associação, mas nenhum se mostrou tão efetivo como a IL-6.

O Quadro 2 descreve os objetivos, resultados e conclusões dos artigos e, a partir dessa avaliação, é possível associar os diferentes resultados das pesquisas com diferentes metodologias. No entanto, todos os artigos avaliados apresentaram a mesma conclusão: níveis elevados de IL-6 estão diretamente relacionados à DRC.

Os estudos de Tbahriti *et al.* [16], Gupta *et al.* [18] e Bosutti *et al.* [21] apontaram uma relação inversa da taxa de filtração glomerular em relação aos níveis de IL-6, mostrando, assim, a associação direta do marcador inflamatório com a DRC. Essa redução da taxa de filtração glomerular eleva a quantidade de fatores inflamatórios na circulação, pois o rim é

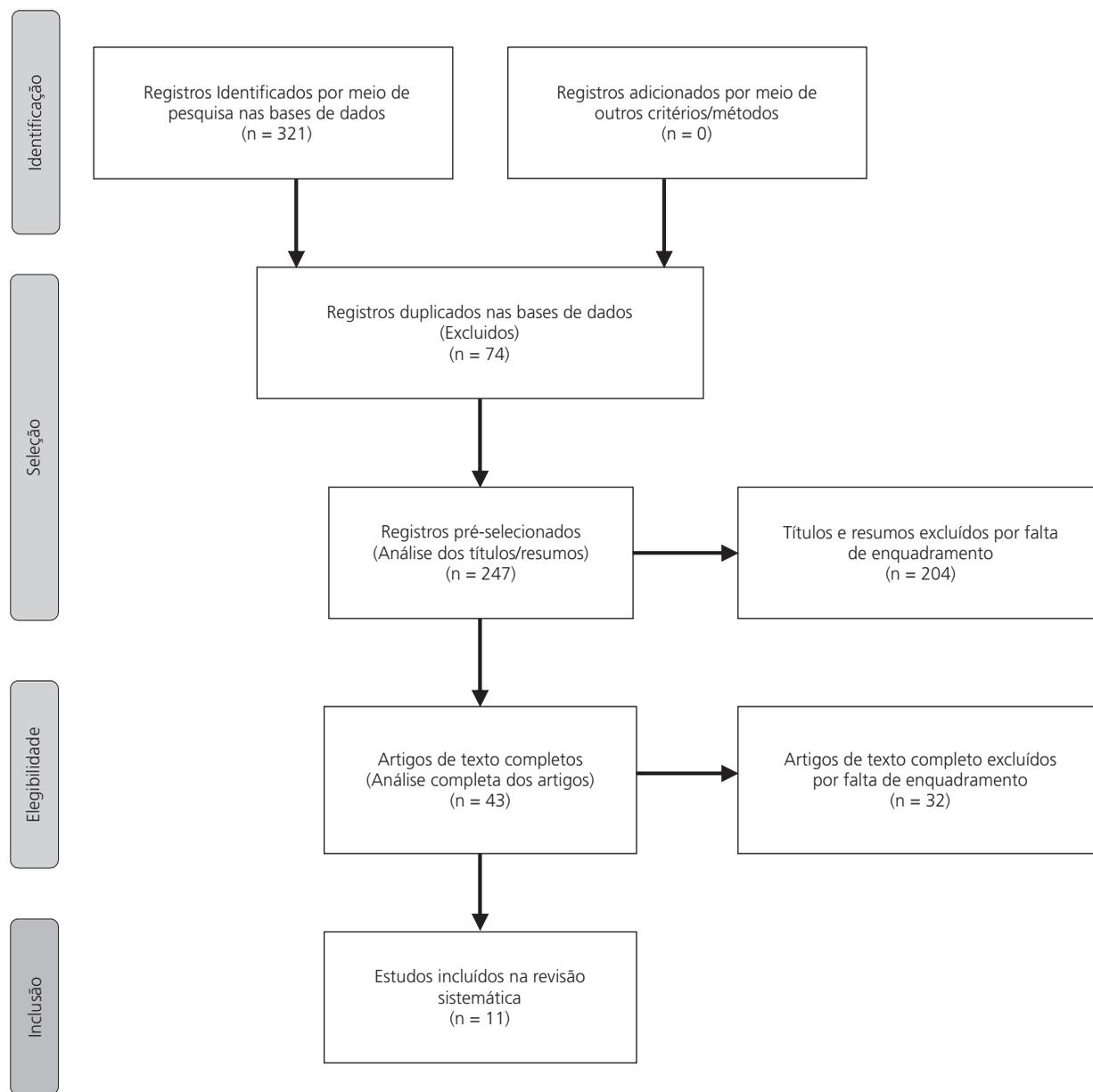


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

o principal local de metabolização dessas citocinas [21]. Segundo Stenvinkel *et al.* [11], a diminuição da eliminação da IL-6 pode ser a maior causa dos seus altos níveis séricos, além de sua exacerbada produção.

O estudo de Rysz *et al.* [23] acompanhou a variação dos níveis de citocinas inflamatórias em trinta pacientes renais crônicos em tratamento re-

gular de hemodiálise nos seguintes tempos: antes da sessão, 20 e 60 minutos durante a sessão, e 240 minutos após ela, comparando os resultados com controles saudáveis. Os achados foram que, nos pontos 20 e 60 minutos, os valores de IL-6 foram reduzidos em comparação aos valores anteriores à sessão. Já no ponto 240 minutos, os níveis mostraram-se aumentados acima do valor de

Quadro 1. Avaliação da qualidade metodológica GRADE.

Parâmetros avaliados	Tbahriti <i>et al.</i> ¹²	Tirelli <i>et al.</i> ¹³	Tbahriti <i>et al.</i> ¹⁴	Okyay <i>et al.</i> ¹⁵	Gupta <i>et al.</i> ¹⁶	Zhang <i>et al.</i> ¹⁷	Kikuchi ¹⁸	Bosutti <i>et al.</i> ¹⁹	Axelsson <i>et al.</i> ²⁰	Rysz <i>et al.</i> ²¹	Thomé <i>et al.</i> ²²
1. Tipo de estudo	TR	TR	TR	TR	CO	TR	TR	TR	TR	TR	TR
2. Os desfechos apresentados são relevantes cientificamente?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3. A metodologia é descrita de forma clara e condiz com o desfecho principal?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5. Há outra associação com o desfecho principal?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6. Há um grupo controle para comparar o desfecho principal?	N	S	N	S	N	S	S	S	N	S	N
7. A amostra é estatisticamente significativa?	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N
8. Os autores expressam de forma clara os resultados?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
9. Os resultados vão ao encontro da hipótese?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10. Os autores expressam as limitações do estudo?	N	N	N	S	N	N	S	N	S	N	N
11. A conclusão traz alguma inferência científica?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12. Os potenciais conflitos de interesse são declarados?	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Nota: S: Sim; N: Não, TR: Transversal; CO: Coorte.

referência dos saudáveis. Esses achados confirmam o fato de que o paciente com DRC fica em estado inflamatório contínuo, com diminuição nos pontos 20 e 60 minutos pela filtração da hemodiálise, sendo que, 240 minutos após, o estado inflamatório volta a ser contínuo e crônico.

O estudo de Zhang *et al.* [19] avaliou amostras de biópsias de rim de cinquenta pacientes renais crônicos e buscou investigar fatores responsáveis pela elevação da IL-6 e o seu papel na patogênese da DRC. Os resultados mostraram que a IL-6 estava aumentada no rim dos pacientes avaliados e que os níveis dessa citocina apresentavam-se ainda mais elevados em portadores de DRC hipertensos, revelando uma possível associação da IL-6 com a Angiotensina II, evidenciando que esta pode ser o mediador chave de produção de IL-6 no rim.

Nos artigos analisados, foram encontradas diversas associações e achados entre a IL-6 e a doença renal crônica, havendo necessidade de

elaboração de novos estudos que elucidem a real interação entre a IL-6 e a doença renal. Os estudos demonstram um aumento progressivo dessa citocina, diretamente relacionada com níveis progressivos de disfunção renal, como já citado; entretanto, ainda não há explicação concreta do motivo dessa elevação. Algumas limitações detectadas foram a ausência de métodos mais sensíveis na análise da IL-6, e a falta de acompanhamento desse marcador em sessões e horários alternados daqueles pacientes. Apesar do alto investimento aplicado às análises da IL-6, estas poderiam ser incorporadas nas rotinas de exames dos pacientes em diálise para avaliar, em longo prazo, o quanto esse aumento pode refletir o seu estado fisiológico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, os artigos analisados demonstram uma relação direta da IL-6 com a disfunção renal,

Quadro 2. Descrição dos estudos avaliados na revisão sistemática.

Autor/Ano	Amostra	Metodologia	Objetivo	Resultados	Conclusão
Tbahriti <i>et al.</i> (2014) ¹⁴	102 – em amostras de soro	Elisa	Estudar diferentes estágios da DRC e avaliar os marcadores de inflamação, a peroxidação de lipídios, a oxidação das proteínas e a atividade enzimática na defesa antioxidante.	O aumento das citocinas pró-inflamatórias em pacientes urêmicos é causada por endotoxinas circulatórias que conduzem à ativação desses receptores de citocinas.	O estudo mostra que a inflamação leva à insuficiência renal, assim promovendo o estresse oxidativo que está amplamente presente em pacientes com DRC.
Tirelli <i>et al.</i> (2013) ¹⁵	78 – em amostras de soro	Matriz Evidence® biochip	Utilizar citocinas para avaliar as condições inflamatórias de pacientes em hemodíalise, com fibrose cística.	Houve um desequilíbrio elevado de IL-6 e dos níveis de MCP-1, em comparação com controles saudáveis, sugerindo que as células mononucleares poderiam ser mais ativadas por hemodíalise crônica. Estas já foram avaliadas em estudos anteriores pela produção aumentada de MCP-1 e IL-6.	Pacientes com doença renal crônica apresentaram níveis elevados de valores de IL-6 e baixos níveis séricos de IL-2, IL-4, IL-8, IFN-γ e EGF antes de diálise, em comparação com indivíduos de controle, ajudando a identificar o estado inflamatório do paciente em HD.
Tbahriti <i>et al.</i> (2013) ¹⁶	154 – em amostras de soro	Elisa	Avaliar os determinantes dos marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica, de acordo com o nível da taxa de filtração glomerular (TFG).	A IL-6 ficou alterada em todos os estágios da IRC, sendo mais significativa na fase quatro, mostrando-se maior sempre em pacientes em hemodíalise regular, em comparação com os pacientes em tratamentos com diálise peritoneal.	Quanto menor a TFG, maior foi o nível de inflamação nos pacientes renais crônicos.
Okvay <i>et al.</i> (2012) ¹⁷	118 – em amostras de soro	Elisa	Estabelecer concentrações séricas de YKL-40 em pacientes em diálise com IRC, em comparação com indivíduos saudáveis; e explorar suas relações com uma citocina pró-inflamatória, a IL-6 e um mediador de fase aguda de alta sensibilidade, a proteína C-reativa.	Em comparação com os indivíduos saudáveis, pacientes em HD apresentaram concentrações mais elevadas de IL-6. Os resultados de IL-6 foram maiores em pacientes com IRC em relação aos pacientes controles, sendo que não houve diferença estatística em pacientes em HD e DP. Pacientes em uso de EPO apresentaram níveis reduzidos de IL-6 quando comparados aos que não utilizavam essa medicação.	O estudo mostrou que os pacientes com insuficiência renal crônica em hemodíalise e também os que se encontravam em tratamento de diálise peritoneal, tiveram elevados níveis séricos de IL-6 em comparação com indivíduos saudáveis.
Gupta <i>et al.</i> (2012) ¹⁸	3.939 – em amostras de soro	Elisa sanduíche padrão	Estabelecer a correlação entre albuminúria e os marcadores de inflamação em pacientes com DRC.	Os níveis plasmáticos de IL-6 foram maiores em pacientes com menor taxa de filtração glomerular. E os níveis de IL-6 foram maiores em homens, comparados com as mulheres.	Biomarcadores de inflamação foram inversamente associados com as medidas da função renal e positivamente com albuminúria.
Zhang <i>et al.</i> (2011) ¹⁹	50 – biópsias renais	Imuno-histoquímica	Investigar fatores responsáveis pela elevação da IL-6, seu papel na patogênese da DRC, assim como os mecanismos para a doença e as potenciais estratégias terapêuticas subjacentes.	Este estudo encontrou a IL-6 elevada nos rins de pacientes com DRC, e seus níveis ainda mais elevados em portadores de DRC hipertensos. O estudo mostra que níveis elevados de IL-6 estão associados à DRC, sendo evidenciado <i>in vivo</i> um marcador de lesão renal.	Este estudo mostrou pela primeira vez que a Angiotensina II é um mediador chave que induz a produção de IL-6 no rim. Mostrou também que esses níveis elevados de IL-6 contribuem para o aumento da expressão de genes específicos no rim, que podem contribuir diretamente para a fisiopatologia da DRC e progressão para fibrose renal. No entanto, a causa direta do aumento da produção de IL-6 ainda é desconhecida, e o papel patogênico dessa citocina na DRC é indeterminado.

Quadro 2. Descrição dos estudos avaliados na revisão sistemática.

Autor/Ano	Amostra	Metodologia	Objetivo	Resultados	Conclusão
Kikuchi <i>et al.</i> (2010) ²⁰	71 – em amos- tras de soro	Elisa	Investigar se o aumento dos níveis de IL-6 está associado com Infarto Cerebral Silencioso (ICS) em pacientes em HD. Para testar a hipótese, o estudo comparou resultados de ressonância magnética e perfis metabólicos entre pacientes japoneses HD com ICS e aqueles sem ICS.	O estudo revelou níveis elevados de IL-6, em uma maior proporção de pacientes em hemodíalise, no grupo com ICS.	A prevalência da ICS foi maior em pacientes com insuficiência renal crônica tratados por HD. Além disso, elevados níveis de IL-6 podem estar associados com ICS em pacientes em HD.
Bosutti <i>et al.</i> (2007) ²¹	41 – em amos- tras de soro	Elisa	Testar a hipótese de que o equilíbrio entre a capacidade de síntese de citocinas pró e anti-inflamatórias é prejudicado progressivamente durante o declínio da TGF.	Os níveis de IL-6 mRNA não foram significativamente diferentes nos dois grupos. Ambos os grupos de pacientes exibiram elevação do TNF-alfa e da IL-6 do que os níveis de mRNA de controles saudáveis.	A IL-6 continua sendo encontrada em alto nível em pacientes em estados avançados da IRC.
Axelsson <i>et al.</i> (2005) ²²	166 – em amos- tras de soro	Roche Diagnostics GmbH	Determinar as relações entre a composição corporal, os níveis de leptina, a inflamação e a anemia de pacientes com doença renal terminal, no início da terapia renal substitutiva de eritropoetina (TRS).	Os três grupos avaliados apresentaram respostas significativas na diferença dos níveis séricos aumentados de PCR e IL-6.	A IL-6 foi o melhor marcador de sensibilidade à eritropoetina.
Rysz <i>et al.</i> (2006) ²³	30	Elisa	Avaliar os níveis séricos de um painel de citocinas inflamatórias, em pacientes renais crônicos em regular tratamento de hemodíalise de manutenção, antes, aos 20, 60 e 240 minutos de uma única sessão de HD.	A cada ponto de tempo durante sessão de HD, as concentrações séricas de IL-6 foram aumentando significativamente quando comparadas com controles saudáveis. E 240 minutos após a sessão de HD aumentaram os níveis acima do valor de referência dos saudáveis.	Após 20 e 60 minutos de sessão de HD, as concentrações séricas de IL-6 foram reduzidas, quando em comparação com os valores anteriores à sessão. No entanto, os níveis de IL-6 após 240 minutos mostraram-se extremamente elevados.
Thomé <i>et al.</i> (2005) ²⁴	47 – em amos- tras de soro	Elisa	Avaliar prospectivamente a atividade inflamatória de pacientes urêmicos em hemodíalise, em uma unidade onde o sistema de purificação da água foi alterado para deionização por osmose reversa.	Não foram observadas alterações nos níveis de IL-6 e TNF, provavelmente porque essas citocinas tendem a mostrar uma breve elevação após a indução por um estímulo inflamatório.	Apesar de várias causas que contribuem para o estado microinflamatório crônico de pacientes urêmicos em diálise, uma pequena contaminação da água dialisada com endotoxina bacteriana pode ser um fator importante a ser considerado, especialmente nos países em desenvolvimento, onde as restrições de custo podem levar ao uso de água menos eficiente em sistemas de purificação.

Nota: DP: Diálise peritoneal; DRC: Doença renal crônica; EGF: *Epidermal Growth Factor*; EPO: Eritropoetina; HD: Hemodíalise; IFN- γ : Fator de Necrose Tumoral γ ; IL: Interleucina; MCP-1: Marcador Inflamatório; ICS: Infarto Cerebral Silencioso; IRC: Insuficiência renal crônica; PCR: Proteína C Reativa; TFG: Taxa de filtração glomerular; TRS: Terapia Renal Substitutiva.

com níveis mais elevados dessa citocina em DRC mais avançada. A IL-6, pode, portanto, ser utilizada como um possível marcador de lesão renal, e seus níveis não só podem refletir a gravidade da inflamação crônica encontrada na doença renal, como também podem estar associados a desfechos clínicos desfavoráveis, como aterosclerose acelerada e doença cardiovascular. Entretanto, recomendações terapêuticas focadas em inflamação ainda não foram validadas. Ainda é necessária uma compreensão mais abrangente dos mediadores pró-inflamatórios e reagentes da fase aguda.

COLABORADORES

MAV FEISTAUER, J POETA e C RONCADA são responsáveis pela autoria, desde a criação, modelagem e desenvolvimento do projeto, e trabalharam na seleção dos artigos, extração dos resultados e escrita final do artigo de revisão. AS LAZARETTI é responsável pela autoria, desde a modelagem e desenvolvimento do projeto; trabalhou como responsável pela revisão final do artigo, ajustando e padronizando os conceitos técnicos sobre a temática.

REFERÊNCIAS

1. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108.
2. Cruz CF, Cunha GOD, Souza SRP. Custo do tratamento dos pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal no município de São Paulo, no período de 2008 a 2012. *Sci Health.* 2014;5(1):6-11.
3. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikin T, *et al.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S246.
4. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Van Biesen W. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(12):4263-72.
5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013-Trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):476-81.
6. Roso CC, Beuter M, Silva JC, Silva CT, Silveira PM, Bruinsma JL. Progressão da insuficiência renal crônica: percepções de pessoas em pré-diálise. *Rev Enferm UFSM.* 2014;3:581-8.
7. Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, Messaoudi A, Zemour L, Kaddous A, *et al.* Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol.* 2013;2(2):31.
8. Alves MAR, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2014;36:9-12.
9. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, *et al.* Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;62(4):1408-16.
10. Gomes MAM, Neto NCM, Bispo IGA. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *Rev SOCERJ.* 2009;22(6):398-403.
11. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, *et al.* IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216-33.
12. Hernandez E, Zamboni A, Di Thommazo A. StArt Uma Ferramenta Computacional de Apoio à Revisão Sistemática. Congresso Brasileiro de Software (CBSoft'10), Salvador, Brasil. 2010.
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
14. Tbahriti H, Messaoudi A, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K. Le degré de l'insuffisance rénale chronique est associé aux taux de cytokines pro-inflammatoires, à l'hyperhomocystéinémie et au stress oxydant. *Ann Cardiol Angeiol.* 2014;63:135-9.
15. Tirelli AS, Colombo C, Torresani E, Fortunato F, Biffi A, Cariani L, *et al.* Effects of treatment in the levels of circulating cytokines and growth factors in cystic fibrosis and dialyzed patients by multi-analytical determination with a biochip array platform. *Cytokine.* 2013;62(3):413-20.
16. Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, Messaoudi A, Zemour L, Kaddous A, *et al.* Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol.* 2013;2(2):31.

17. Okyay GU, Er RE, Tekbudak MY, Paşaoğlu Ö, İnal S, Öneç K, *et al.* Novel Inflammatory Marker in Dialysis Patients: YKL-40. *Ther Apher Dial.* 2013;17(2):193-201.
18. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, *et al.* Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1938-46.
19. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C, *et al.* Interleukin 6 Underlies Angiotensin II-Induced Hypertension and Chronic Renal Damage. *Hypertension.* 2012;59(1):136-44.
20. Kikuchi H, Anan F, Kaneda K, Nawata T, Eshima N, Saikawa T, *et al.* Interleukin-6 and silent cerebral infarction in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Eur J Neurol.* 2011;18(4):625-30.
21. Bosutti A, Grassi G, Fiotti N, Guarnieri G, Biolo G. Decreased IL-10 mRNA expression in patients with advanced renal failure undergoing conservative treatment. *Cytokine.* 2007;40(2):71-4.
22. Axelsson J, Qureshi AR, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P, Bárány P. Body fat mass and serum leptin levels influence epoetin sensitivity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):628-34.
23. Rysz J, Banach M, Ciałkowska-Rysz A, Stolarek R, Barylski M, Drozd J, *et al.* Blood serum levels of IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alpha and IL-1beta in patients on maintenance hemodialysis. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(2):151-4.