

## Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica

Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease

### Autores

Wander Valadares de Oliveira Júnior<sup>1</sup>

Adriano de Paula Sabino<sup>2</sup>

Roberta Carvalho Figueiredo<sup>1</sup>

Danyelle Romana Alves Rios<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São João Del-Rei.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Minas Gerais.

### RESUMO

A prevalência da doença renal crônica (DRC) tem aumentado nos últimos anos e vários fatores estão associados à instalação e progressão da DRC, tais como obesidade, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Uma das complicações da DRC é a anemia causada principalmente pela deficiência de ferro e de eritropoetina (EPO). Um dos tratamentos para este tipo de anemia é uso de eritropoetina exógena. O paciente com DRC submetido à diálise apresenta um estado inflamatório crônico, provocando uma situação de má resposta à ação medular da EPO, causando anemia, desnutrição, agravamento da aterosclerose e aumento da mortalidade. O objetivo deste artigo foi revisar as evidências científicas referentes à associação da má resposta clínica ao uso de EPO e a presença de inflamação na DRC.

**Palavras-chave:** anemia; citocinas; eritropoetina; inflamação; insuficiência renal crônica; polimorfismo genético.

### ABSTRACT

The prevalence of kidney chronic disease (CKD) has increased in recent years and several risk factors have been associated with the onset and progression of CKD, such as obesity, hypertension and *diabetes mellitus*. In addition, anemia is one of the complications of CRD, mainly by iron and erythropoietin (EPO) deficiency and the management of this situation is with exogenous erythropoietin, but patients undergoing dialysis present chronic inflammatory process followed by EPO resistance and anemia, malnutrition, worse of atherosclerosis and increased mortality ratio. The aim of this study was to review the association of erythropoietin resistance and chronic inflammatory process in patients with chronic renal disease.

**Keywords:** anemia; cytokines; erythropoietin; inflammation; polymorphism, genetic; renal insufficiency, chronic.

### INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde pública e sua incidência tem aumentado nos últimos anos. Apresenta caráter progressivo e está associada a altos índices de morbidade e mortalidade.<sup>1</sup> Várias doenças estão associadas à instalação e progressão da DRC. Dentre elas, destacam-se: obesidade, hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Além dessas doenças, existem sinais de inflamação na fisiopatologia da DRC.<sup>1</sup> Esta doença pode trazer inúmeras complicações; as doenças cardiovasculares (DCV) e a anemia são as mais prevalentes e graves, pois estão associadas a uma pior evolução da doença, o que poderia levar à morte.<sup>2</sup>

A anemia na doença crônica é caracterizada pelo desenvolvimento de anemia em pacientes que apresentam doenças crônicas inflamatórias tais como: câncer, doenças autoimunes, infecção crônica, doença renal crônica.<sup>3</sup> Este tipo de anemia cursa com hipoferrêmia, apesar de abundante quantidade de ferro presente no interior dos macrófagos.<sup>4</sup> Na patogênese da anemia de doença crônica, pelo menos três mecanismos são prevalentes: alterações na eritropoese, diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, assim como resposta inadequada da medula à hemólise.<sup>3,5</sup>

A prevalência de deficiência de ferro é em torno de 50% na DRC, sendo, portanto, junto à deficiência relativa à EPO, as

Data de submissão: 11/08/2014.

Data de aprovação: 06/02/2015.

### Correspondência para:

Danyelle Romana Alves Rios.  
Campus Centro Oeste Dona Lindu - Universidade Federal de São João Del-Rei.  
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 Chanadour, Divinópolis, MG. CEP: 35501-296.  
E-mail: danyelleromana@gmail.com  
FAPEMIG.

DOI: 10.5935/0101-2800.20150039

duas causas essenciais de anemia na DRC, sendo esta anemia uma das complicações da DRC, pois há evidências de inflamação na fisiopatologia da DRC e diversas citocinas e quimiocinas têm sido identificadas no plasma e urina de pacientes em estágios precoces da DRC, que também estão relacionadas às complicações da doença.<sup>2</sup>

Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), atuam nas células progenitoras eritropoiéticas, de maneira oposta à EPO, estimulando a apoptose. O estado inflamatório da DRC causa uma situação de resistência à ação medular da EPO, originando como consequências: anemia, desnutrição, agravamento da aterosclerose e, podendo levar à morte.<sup>2,6</sup>

Dessa forma, a medição dos níveis circulantes dos mediadores imunoinflamatórios, bem como a investigação de polimorfismos dos genes que codificam esses mediadores imunoinflamatórios, mostram que os pacientes com DRC apresentam estado pró-inflamatório, de acordo com o fenótipo, que é mais evidente na medida em que a lesão renal avança para estágios terminais.<sup>7</sup>

Polimorfismos únicos de nucleotídeos (SNPs) ou microssatélites podem alterar ligações dos fatores de transcrição aos seus sítios internos dos genes promotores, afetando, assim, a quantidade de citocinas produzida. SNPs são variações de uma única base na sequência de um alelo no cromossomo, enquanto microssatélites são sequências repetidas de um a quatro nucleotídeos espalhadas pelo genoma (GA, CT, GT, CA).<sup>8</sup> Estes polimorfismos são responsáveis pelas variações fenotípicas associadas a várias doenças, e podem estimular uma maior ou menor produção de citocinas, o que poderá levar a uma má resposta ao uso de EPO em pacientes com anemia de doença crônica.<sup>8,9</sup>

Este artigo tem por objetivo revisar as evidências científicas referentes à associação da má resposta clínica ao uso de EPO e a presença de inflamação na DRC.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano e a diminuição progressiva da função renal culmina em comprometimento de todos os outros órgãos.<sup>10</sup> A DRC é definida como a presença de alterações estruturais ou da função dos rins, por um período maior que três meses, e com implicações na saúde do indivíduo. Esta doença tem aumentado de forma epidêmica em todo o mundo, sobretudo em função do aumento global na prevalência

das principais causas de DRC, como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e obesidade.<sup>11</sup>

A função renal é avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG) e a sua diminuição é evidenciada na DRC, associada à perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim. Quando a TFG atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, estabelece-se a falência renal funcional, ou seja, o estágio final da DRC e nesta fase recomenda-se o início do tratamento dialítico.<sup>12</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, atualmente existem aproximadamente 100.397 pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil.<sup>13</sup>

A DRC cursa com complicações e comorbidades, as quais podem ser causas ou consequências da doença, tais como desnutrição, acidose metabólica, doença vascular periférica, inflamações, infecções e aumento do risco cardiovascular, podendo levar à morte.<sup>14</sup>

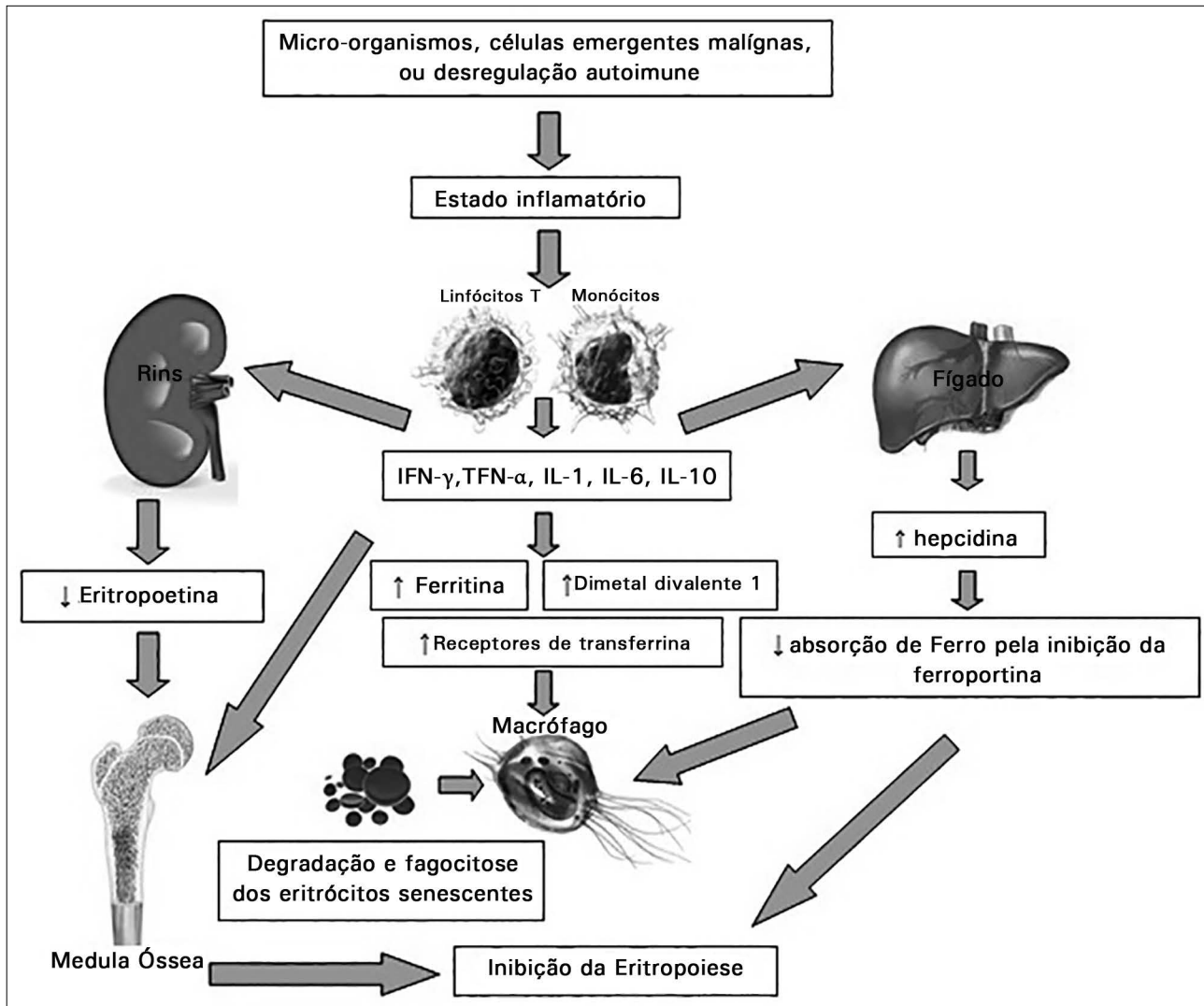
Outra complicação frequente nos pacientes com DRC terminal é a anemia, que leva ao aumento de mortalidade e morbidade desses pacientes. A correção da anemia pela eritropoetina humana recombinante melhora a qualidade de vida, a capacidade de exercício e leva à redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>9</sup>

## ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A anemia na DRC é clinicamente reconhecida como um processo hipoproliferativo, acompanhado por hipoferrêmia e hiperferritinemia na presença de reserva adequada de ferro da medula óssea.<sup>15</sup> Este tipo de anemia é visto em pacientes com infecções crônicas, estados inflamatórios, neoplasias e doenças autoimunes.<sup>16</sup>

A anemia de doença crônica possui as seguintes características laboratoriais: apresenta-se como normocrômica/normocítica ou, eventualmente, discretamente microcítica/hipocrômica e com contagem baixa ou normal de reticulócitos. A capacidade de ligação do ferro à transferrina e o ferro sérico estão reduzidos e os níveis plasmáticos de ferritina estão normais ou elevados.<sup>17</sup> Essa anemia é o segundo tipo mais prevalente após a anemia por deficiência de ferro.<sup>18</sup>

A fisiopatologia da anemia de doença crônica é multifatorial. A invasão de micro-organismos, de células malignas emergentes ou a desregulação autoimune levam à ativação dos linfócitos T e monócitos. Estas células induzem mecanismos imune-efetores, por meio da produção de citocinas tais como, Interferon-gama (IFN-g), TNF- $\alpha$ , interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-10 (Figura 1).<sup>19</sup>

**Figura 1.** Mecanismo Fisiopatológico da Anemia de Doença Crônica. INF- $\gamma$ : interferon- $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; IL: interleucina.

A IL-6 estimula a expressão hepática de uma proteína de fase aguda, a hepcidina, que inibe a absorção duodenal de ferro. A hepcidina, quando liberada pelo fígado, inibe a proteína ferroportina. Esta é uma proteína transmembrana encontrada nos enterócitos, macrófagos e hepatócitos, responsável pela transferência de  $\text{Fe}^{2+}$  absorvido para a circulação. Como resultado, ocorre um nível baixo de ferro sérico, levando à diminuição da liberação de ferro para a medula óssea e, conseqüentemente, favorecendo a anemia, mesmo na presença de reservas totais de ferro, ou seja, a chamada deficiência funcional de ferro. O IFN- $\gamma$  também diminui a expressão de ferroportina.<sup>20-22</sup>

O IFN- $\gamma$  aumenta a expressão da proteína transportadora de metal divalente-1 (DMT-1) nos macrófagos, estimulando a captação de ferro no estado ferroso. Já a citocina anti-inflamatória IL-10 regula

a expressão do receptor de transferrina, aumentando a captação da mesma ligada ao ferro, mediada pelos receptores de transferrina dos monócitos. Além disso, os macrófagos ativados fagocitam e degradam os eritrócitos senescentes para a reciclagem de ferro, um processo que é principalmente induzido pelo TNF- $\alpha$ .<sup>19</sup>

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-10 induzem a expressão de ferritina e estimulam o armazenamento e retenção de ferro dentro dos macrófagos. Dessa forma, esses mecanismos levam a uma redução dos níveis de ferro na circulação e, conseqüentemente, da disponibilidade do mesmo para as células eritroides. Além desses mecanismos descritos, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  inibem a produção de EPO pelo rim, levando a níveis inapropriadamente baixos no sangue e conseqüentemente piora da anemia, bem como inibem diretamente a diferenciação e proliferação de células progenitoras de eritrócitos.

Com isso, somada a disponibilidade limitada de ferro e a diminuição da EPO biologicamente ativa, haverá inibição da eritropoese e, conseqüentemente, o desenvolvimento de anemia.<sup>19,22</sup>

A anemia de doença crônica é um fenômeno que tem um papel importante na DRC. Vários mecanismos fisiopatológicos são subjacentes a esta condição, incluindo os descritos anteriormente, bem como redução da expressão de receptores de EPO e possivelmente uma deficiência na transdução do sinal de EPO.<sup>23</sup> No entanto, a principal causa é a síntese inadequada de EPO, com níveis séricos deste hormônio desproporcionalmente baixos para o grau de anemia.<sup>18</sup> Se comparado com pacientes anêmicos com função renal normal, estes possuem os níveis de EPO de 10-100 vezes mais elevados em relação ao paciente anêmico com DRC.<sup>24</sup>

Outras causas de anemia em pacientes com DRC são infecções e a perda absoluta de sangue, levando à deficiência de ferro. Esta perda de sangue inclui sangramentos gastrointestinais com perda de sangue oculto nas fezes, sangue retido na circulação extracorpórea durante a diálise, retiradas de sangue para os exames laboratoriais, hemólise, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo, hemoglobinopatias e neoplasias.<sup>18</sup>

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação comum na DRC, e contribui para o surgimento de anemia, que também pode contribuir para uma maior resistência à ação da eritropoetina. A administração de análogos de vitamina D foi associada com uma melhoria na anemia e/ou uma redução das necessidades de EPO. Os efeitos positivos da vitamina D, tanto na anemia quanto nas doses requeridas de EPO, durante DRC, podem estar relacionados com sua ação supressiva sobre os efeitos do PTH. Outra possível explicação seria que a vitamina D ativa estimula diretamente as células progenitoras de eritrócitos.<sup>18,25</sup>

A hemólise, embora seja leve, pode contribuir para a anemia. Em pacientes com DRC, fatores intra e extracelulares diminuem a sobrevivência das hemácias em 30% a 50%. Isso ocorre provavelmente em decorrência da incapacidade da membrana das hemácias em bombear sódio para o meio extracelular.<sup>14</sup>

Os clínicos devem avaliar que as causas da anemia não são em consequência da deficiência de EPO quando: 1) a gravidade da anemia é desproporcional ao déficit da função renal, 2) há evidência de deficiência de ferro, ou 3) há evidência de leucopenia ou trombocitopenia.

A avaliação da causa da anemia deve preceder o início da terapêutica com EPO e conforme as últimas diretrizes brasileiras a recomendação é não elevar os níveis de Hb acima de 11,5 g/dL<sup>11,26</sup> (Tabela 1).

Avanços na compreensão da fisiopatologia da anemia de doença crônica levaram ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Estas incluem tratamento da doença subjacente, o uso de medicamentos eritropoéticos, ferro ou transfusões de sangue.<sup>27</sup>

Embora os efeitos positivos de curto prazo da terapia com agentes estimulantes da eritropoese na correção da anemia e para evitar transfusões de sangue sejam bem documentados, poucos dados estão disponíveis sobre os possíveis efeitos sobre o curso da doença, particularmente se a EPO pode exercer efeitos biológicos adicionais, incluindo a interferência com o sinal de transdução e na cascata de citocinas.<sup>28</sup>

## RESISTÊNCIA À ERITROPOETINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A EPO é expressa principalmente pelos hepatócitos durante o estado fetal. Após o nascimento, os fibroblastos peritubulares no córtex renal tornam-se o principal local de produção.<sup>29</sup> O estímulo para que o gene EPO inicie a produção de eritropoetina está relacionado com a pressão do oxigênio renal ( $pO_2$  renal). Quando a  $pO_2$  renal diminui, como ocorre na anemia, o gene EPO é estimulado a sintetizar esse hormônio. Por outro lado, quando a  $pO_2$  renal se normaliza, a síntese desse hormônio diminui.<sup>23</sup>

O efeito biológico da EPO em células hematopoiéticas é mediado pela ligação da mesma aos seus receptores específicos na superfície das células.<sup>30</sup> A ligação da EPO aos receptores transmembrana resulta na dimerização do receptor de EPO e ativação de diferentes cascatas de reação intracelular. Ocorre ativação do receptor associado à Janus-Tirosina Quinase, que propaga o sinal ao ativar o sinal secundário de transdução de moléculas. Nestes, incluem-se os transdutores e ativadores da transcrição, proteínas quinases mitógeno-ativadas e fosfatidilinositol-3-quinase. O principal efeito da EPO é a redução da apoptose fisiológica associada com a transformação da célula em progenitores eritroides. Mas em conjunto com outros fatores de crescimento, a EPO estimula a proliferação, sobrevivência e diferenciação dessas células.<sup>30,31</sup>

A introdução do tratamento com EPO na prática clínica, em 1986, alterou completamente o monitoramento de pacientes com DRC. A correção bem

**TABELA 1** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS ANEMIAS

Microcítica e hipocrômica	Normocítica e normocrômica	Macroscítica
VCM < 80 fl	VCM 80-95 fl	VCM > 95 fl
HCM < 27 pg	HCM > 26 pg	Megaloblástica
Deficiência de ferro	Anemias hemolíticas	Não megaloblástica
Beta talassemia	Anemia de doença crônica (alguns casos)	
Anemia de doença crônica (alguns casos)	Hemorragia aguda	
Envenenamento por chumbo	Nefropatia	
Anemia sideroblástica	Insuficiência medular, quimioterapia, infiltração	

sucedida da anemia na DRC resultou em redução da morbidade associada à melhoria da funcionalidade cardiovascular, da tolerância ao exercício e da função cognitiva.<sup>9,32</sup>

A presença de anemia, mesmo após a administração exógena de EPO na DRC, aponta para o fato de que a resistência periférica ou a resposta diminuída à EPO pode ser a verdadeira razão para o desenvolvimento deste tipo de anemia.<sup>33</sup> A resistência à EPO é, por vezes, encontrada a partir de causas como deficiência funcional do ferro, hiperparatireoidismo secundário, perda de sangue ou interações com outras drogas.<sup>34</sup>

Sabe-se que a DRC envolve um estado inflamatório crônico com níveis aumentados de marcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa (PCR), IL-1, IL-6, IFN-g e TNF- $\alpha$ .<sup>35</sup> As citocinas têm um efeito direto na diferenciação celular da via eritrocítica e medeiam a indução de apoptose, sugerindo que a sinalização pró-inflamatória mediada por citocinas também afetam a atividade da EPO. Elas interferem na via de sinalização mediada pela EPO, inibindo a expressão e regulação de fatores de transcrição específicos, envolvidos no controle de diferenciação dos eritrócitos.<sup>36</sup>

As citocinas podem afetar a eritropoese em diferentes fases. A ativação imune envolve células acessórias do microambiente hematopoiético e os linfócitos T produzem TNF- $\alpha$  e IFN-g e os monócitos TNF- $\alpha$  e IL-6, respectivamente. Estas citocinas pró-inflamatórias inibem a proliferação de células progenitoras de eritrócitos e antagonizam a ação antiapoptótica da EPO. E este efeito negativo direto sobre as células progenitoras de eritrócitos pode ser principalmente devido a alterações na sensibilidade à ação da EPO.<sup>25</sup>

A responsividade de células progenitoras eritrocíticas à EPO parece ser inversamente relacionada à gravidade da doença crônica e da quantidade de citocinas circulantes. A presença de altas concentrações de IFN-g ou TNF- $\alpha$  faz com que quantidades mais

elevadas de EPO sejam requeridas para restaurar a formação das unidades formadoras de colônias de eritrócitos.<sup>37</sup>

O estado inflamatório também está associado com elevação na concentração sérica de ferritina, a qual leva a uma relutância dos médicos em administrar ferro nestes pacientes, tendo então como melhor terapêutica a administração de EPO e a produção de citocinas. Devido a este estado inflamatório, pode levar a uma má resposta ao uso de EPO.<sup>38</sup> E o resultado final da resistência à EPO é caquexia, aumento de casos de pacientes com DCV, diminuição da qualidade de vida.<sup>35</sup>

### CITOCINAS INFLAMATÓRIAS, POLIMORFISMOS GENÉTICOS E RESISTÊNCIA À EPO

A inflamação é um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos como infecções, alterações físico-químicas e antigênicas ou danos traumáticos, assim como a combinação de fatores, incluindo a síndrome urêmica *per se*, a insuficiência cardíaca, infecções persistentes, infecções subclínicas, biocompatibilidade da membrana do dialisador ou até mesmo pela utilização de cateteres, o acúmulo de produtos de glicação avançada e diminuição progressiva da TFG podem contribuir para o desenvolvimento da inflamação na DRC, com consequente produção de citocinas em resposta à esta inflamação.<sup>1,6,9,12</sup>

Citocinas são polipeptídeos regulatórios de baixo peso molecular ou glicoproteínas, secretadas pelos linfócitos e várias outras células do organismo em resposta a muitos estímulos.<sup>39</sup> Iniciam sua ação por ligação a receptores específicos na membrana da célula-alvo, desencadeando uma via de transdução de sinais, que levam a alterações da expressão gênica na célula alvo. Atuam como reguladores positivos ou negativos da resposta imune, inflamatória e reparadora do hospedeiro a lesões.<sup>40</sup> Assim, as citocinas podem ser geralmente caracterizadas como tendo

efeitos estimulantes (pró-inflamatório) ou inibidores (anti-inflamatório), dependendo do subtipo de clone de células T auxiliares (Th) ativados.<sup>41</sup>

As citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN-g promovem a ativação do processo inflamatório, auxiliando na eliminação de patógenos e na resolução do processo inflamatório. Elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias levam à ativação dos macrófagos, células *natural killer* (NK), linfócitos T e B, proliferação de linfócitos T e B e secreção de imunoglobulinas. Em níveis sistêmicos, as citocinas demonstraram induzir febre e aumentar a síntese das proteínas de fase aguda. Localmente, promovem o recrutamento de células inflamatórias para os sítios da inflamação. As citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ) reduzem a resposta inflamatória por meio da diminuição das citocinas pró-inflamatórias e da supressão da ativação de monócitos.<sup>42</sup>

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória com capacidade de promover a ativação e maturação de neutrófilos. São produzidas pelas células *T helper* 17, que são uma linhagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, diferentes das já estudadas e conhecidas *T helper* 1 e 2. A IL-17 pode desempenhar um papel na anemia de doença crônica, em que a estimulação imunológica prolongada e o aumento na produção de IL-17 resultem em diminuição da hematopoiese, desenvolvendo um papel crítico na regulação da resposta hematopoiética de inflamação e também pode inibir as Unidades Formadoras de Colônias de Eritrócitos de Explosão - “*Burst*” (BFU-E).<sup>43,44</sup>

Existem evidências de ativação do sistema imune em estágios precoces e tardios da DRC e a presença de inflamação é um fator preditor independente de mortalidade.<sup>45</sup> Pacientes em diálise apresentam aumento da produção de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IL-12 devido à presença de processos inflamatórios.<sup>46</sup> Além disso, tem sido mostrado que alguns polimorfismos de genes que codificam mediadores inflamatórios estão associados à pior evolução de pacientes com DRC.<sup>7</sup>

Polimorfismos funcionais em genes de citocinas, que podem confirmar diferenças interindividuais na síntese e secreção destas citocinas, têm sido associados a doenças com uma patogênese inflamatória. Acredita-se, assim, que fatores genéticos, ambientais e culturais influenciam no perfil inflamatório dos pacientes com DRC.<sup>7</sup>

Os polimorfismos de citocinas têm origem na região codificadora e podem levar a uma substituição

de aminoácidos e a alterações das funções ou atividades das proteínas.<sup>47</sup> Outros polimorfismos situam-se na zona promotora e podem interromper ou abolir a regulação da transcrição, quer por elementos reguladores, quer por outros genes envolvidos nas vias de sinalização da tradução.<sup>8</sup>

O TNF- $\alpha$  executa as funções de recrutar neutrófilos e mastócitos para o ambiente infectado e exerce ações sobre as células do endotélio vascular e leucócitos, promovendo a inflamação e a apoptose.<sup>40</sup> A posição -308 da região promotora apresenta como alelo normal, a guanina (G), que, quando substituída pela adenina (A), resulta no mutante heterozigoto A/G ou homozigoto A/A. A mutação na posição -308 aumenta os níveis plasmáticos desta citocina, especulando-se ser responsável pelo desenvolvimento de doenças mais agressivas como artrite reumatoide e hepatites B e C<sup>48</sup> e níveis elevados desta citocina podem estar envolvidos com uma má resposta ao uso de EPO.<sup>49</sup>

O IFN-g é considerado uma citocina efetora da resposta imune inata e adaptativa, sendo produzido e secretado por células NK, linfócitos T CD4<sup>+</sup> Th1 e linfócitos T CD8<sup>+</sup>. Entre as ações biológicas, está a ativação de macrófagos, facilitando a ação dos linfócitos T citotóxicos e células NK na eliminação dos micro-organismos fagocitados.<sup>50</sup> O polimorfismo no gene do IFN-g está localizado na região +874 do íntron 1. O alelo selvagem desta região é a timina (T), que poderá sofrer mutação para A, resultando em menores níveis séricos do IFN-g, o que tornariam os hospedeiros mais suscetíveis a infecções.<sup>51</sup> E níveis aumentados de IFN-g estão associados com uma pior resposta ao uso de EPO para tratamento da anemia de doença crônica.<sup>49</sup>

O fator de transformação de crescimento do tipo beta (TGF- $\beta$ ) é uma citocina anti-inflamatória da imunidade adaptativa, sendo produzida principalmente por linfócitos T e por fagócitos ativados. Possuem ações de inibição da proliferação e da diferenciação de linfócitos T e da ativação de macrófagos, além de estimular a produção de IgA e a síntese da matriz extracelular, como o colágeno, as metaloproteínas, os receptores celulares para a matriz e as integritinas. Com isto, executa sua principal função, que é promover o reparo tecidual depois que as reações imunes ou inflamatórias tenham sido controladas.<sup>40,52</sup> Os polimorfismos mais estudados do TGF- $\beta$  localizam-se na região codificante do gene nas posições +869 [T para Citosina (C)] e +915 (G para C). As combinações

destes polimorfismos formam os haplótipos TG, associados a uma atividade/produção desta citocina.<sup>53</sup>

A IL-10 é secretada por macrófagos ativados por linfócitos T citotóxicos e por outros tipos celulares não linfóides. Possui ação inibitória da resposta imune Th1 vista na supressão dos macrófagos, retornando-os ao estado de repouso à medida que a infecção é controlada, na supressão da produção de IL-12 por macrófagos e células dendríticas ativadas e na inibição da expressão de coestimuladores e de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) II nestas células.<sup>40</sup> Dentre os polimorfismos da IL-10, os mais investigados estão localizados na região promotora, nas posições -1082 (G para A), -819 (C para T) e -592 (C para A), a partir do local de início da transcrição influenciando na expressão de IL-10. Estes polimorfismos de nucleotídeos únicos produzem três haplótipos principais: GCC, associado à elevada produção da citocina, estando este polimorfismo associado a requerimentos aumentos de EPO para o tratamento da anemia de doença crônica,<sup>54</sup> ACC, associado à produção intermediária, e ATA, à baixa produção.<sup>55</sup>

A IL-6 é sintetizada por células mononucleares, células endoteliais vasculares, fibroblastos, entre outras.<sup>56,57</sup> Está envolvida em diferentes processos fisiológicos e patológicos como: infecção, inflamação, trauma, metabolismo dos ossos, síntese de proteína C reativa e carcinogênese.<sup>57</sup> Na região promotora deste gene, uma substituição de C para G na posição -174 está associada a diferentes níveis de produção desta citocina<sup>58</sup> e o genótipo GG está associado com a necessidade de doses mais elevadas de EPO na tentativa de se corrigir os níveis de Hb na anemia de doença crônica.<sup>54</sup>

O desfecho comum da DRC é evidenciado pela progressiva fibrose glomerular e/ou túbulointersticial, lesão capilar peritubular por hipóxia e perda da funcionalidade dos néfrons por esclerose glomerular e atrofia tubular, independentemente do mecanismo primário que desencadeou a lesão renal.<sup>6</sup> E a participação de mecanismos inflamatórios tem sido apresentada cada vez mais nesses processos fisiopatológicos da progressão renal, que implicam em desenvolvimento da anemia da doença renal crônica, e posterior má resposta ao uso de EPO no tratamento desta anemia como foi elucidado anteriormente,<sup>3</sup> assim como, distúrbios hidroeletrólíticos, estresse oxidativo, infecções aparentes e não aparentes.<sup>14</sup> Neste contexto,

o papel da inflamação, assim como das citocinas, na progressão da DRC é destacado nas glomerulopatias, doenças nas quais o processo inflamatório é classicamente reconhecido, nas más formações congênitas dos rins e trato urinário, enfermidades cujo principal mecanismo de lesão era tradicionalmente relacionado ao processo de obstrução mecânica.<sup>12</sup> O potencial de algumas citocinas e quimiocinas como biomarcadores de progressão da DRC, como IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$  devem ser considerados e a utilização destes parâmetros, quando possíveis, na prática clínica.<sup>36,37,39,40</sup>

Os efeitos da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas têm sido considerados. E diferentes estímulos como infecções, alterações físico-químicas e antigênicas ou danos traumáticos são evidenciados em resposta a um processo fisiológico da inflamação. E esta resposta tem que ser regulada com precisão, uma vez que faltas ou excessos dessa resposta estão relacionados com mortalidade e morbidade.<sup>59</sup>

## CONCLUSÃO

A descoberta de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas para o tratamento da anemia na DRC se torna cada vez mais necessária. A anemia é uma complicação frequente dos pacientes com DRC e os tratamentos com EPO trazem grandes benefícios para este paciente. Mediante as comprovações clínicas e experimentais, o papel da inflamação na anemia da DRC e a presença de polimorfismos genéticos das citocinas podem estar envolvidos com um pior prognóstico na terapia com EPO, levando a uma má resposta ao seu uso e aumento de comorbidades como DCV. Dado o papel da inflamação na anemia DRC, agentes com propriedades anti-inflamatórias e suplementação vitamínica, como a vitamina D, podem ser benéficos no tratamento de doentes mau respondedores ao uso de EPO, bem como, a modulação da resposta imunoinflamatória, que poderia se tornar alvo terapêutico para tratamento da DRC, ou, também, drogas que pudessem antagonizar os efeitos da hepcidina, que poderiam ser alvos de estudos prospectivos. No entanto, apesar de grande avanço no conhecimento no mecanismo da EPO, da anemia na DRC e da inflamação, por meio do estudo das citocinas e seus polimorfismos gênicos, muitos aspectos ainda precisam ser esclarecidos.

## REFERÊNCIAS

- Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACS. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J Bras Nefrol* 2011;33:351-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-2802011000300012>
- Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010;32:95-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000047>
- Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639-47 PMID: 1391934
- Lee JR. Deficiência de ferro e anemia ferropriva. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe - Hematologia Clínica*. São Paulo: Manole; 1998. p.884-919.
- Alvin RC, Azevedo WM, Silva CM. Manifestações hematológicas das doenças infecciosas na infância. In: Tonelli E. *Doenças infecciosas na infância*. Rio de Janeiro: Medsi; 1987. p.1274-88.
- Bruchfeld A, Carrero JJ, Qureshi AR, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Elevated serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) concentrations in chronic kidney disease (CKD) are associated with markers of oxidative stress and endothelial activation. *Mol Med* 2009;15:70-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2008.00109>
- Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int* 2007;72:549-56. PMID: 17579660 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002391>
- Pravica V, Brogan J, Hutchinson IV. Rare polymorphisms in the promoter regions of the human interleukin-12 p35 and interleukin-12 p40 subunit genes. *Eur J Immunogenet* 2000;27:35-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2370.2000.00190.x>
- Sharples EJ, Varaganam M, Sinnott PJ, McCloskey DJ, Raftery MJ, Yaqoob MM. The effect of proinflammatory cytokine gene and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on erythropoietin requirements in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:64-8. PMID: 16538877
- Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon J. Relatório do censo Brasileiro de diálise, 2008. *J Bras Nefrol* 2008;30:233-8.
- Coyne DW. The KDOQI US commentary on KDIGO anemia guideline and quality of life. *Am J Kidney Dis* 2014;63:540. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.037>
- Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40. PMID: 15664230 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17789-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17789-7)
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2013 [Acesso 21 Mar 2015]. Disponível em: [http://http://www.sbn.org.br/pdf/censo\\_2013-14-05.pdf](http://http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf)
- Bandeira MFS. Consequências hematológicas da uremia. In: Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios eletrolíticos*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.691-701.
- Sears DA. Anemia of chronic disease. *Med Clin North Am* 1992;76:567-79. PMID: 1578957
- Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008;179:333-7. PMID: 18695181
- Bron D, Meuleman N, Masciaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol* 2001;28:1-6. PMID: 11395845 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0093-7754\(01\)90205-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0093-7754(01)90205-2)
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1054/blre.2002.0193>
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041809>
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25:12-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>
- Jairam A, Das R, Aggarwal PK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, et al. Iron status, inflammation and hepcidin in ESRD patients: The confounding role of intravenous iron therapy. *Indian J Nephrol* 2010;20:125-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.70840>
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. Correction of iron deficiency in the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2011;2011:365301. PMID: 21603160 DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/365301>
- Sulikowska B, Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal anemia. *Kidney Int* 2005;67:1635-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.247\\_3.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.247_3.x)
- Cotes PM. Erythropoietin: the developing story. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:805-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.296.6625.805>
- Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1672-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft021>
- Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, Netto MV, Thomé FS, Souza E, et al. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol*. 2014;36:63-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140012>
- Salvarani C, Baricchi R, Lasagni D, Boiardi L, Piccinini R, Brunati C, et al. Effects of desferrioxamine therapy on chronic disease anemia associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;16:45-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01816434>
- Aguilera A, Selgas R, Ruiz-Caravaca ML, Bajo MA, Cuesta MV, Plaza MA, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on functional and injury endothelial markers in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999;19:S161-6.
- Noguchi CT, Asavaritikrai P, Teng R, Jia Y. Role of erythropoietin in the brain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:159-71. PMID: 17482474 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.03.001>
- Hardee ME, Arcasoy MO, Blackwell KL, Kirkpatrick JP, Dewhirst MW. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:332-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1771>
- Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166-71. PMID: 17158825 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl419>
- Jeong KH, Lee TW, Ihm CG, Lee SH, Moon JY. Polymorphisms in two genes, IL-1B and ACE, are associated with erythropoietin resistance in Korean patients on maintenance hemodialysis. *Exp Mol Med* 2008;40:161-6. PMID: 18446054 DOI: <http://dx.doi.org/10.3858/emm.2008.40.2.161>
- Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:22-8. PMID: 10334664 DOI: [http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.suppl\\_2.22](http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.suppl_2.22)
- Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. An evaluation of a shared primary and secondary care nephrology service for managing patients with moderate to advanced CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:103-14. PMID: 16377391 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.09.020>
- Agarwal N, Prchal JT. Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). *Acta Haematol* 2009;122:103-8. PMID: 19907147 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000243794>
- Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43. DOI: [http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\\_11.39](http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.39)



37. Minoo P, Zadeh MM, Rottapel R, Lebrun JJ, Ali S. A novel SHP-1/Grb2-dependent mechanism of negative regulation of cytokine-receptor signaling: contribution of SHP-1 C-terminal tyrosines in cytokine signaling. *Blood* 2004;103:1398-407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-07-2617>
38. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nisenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:761-73. PMID: 14520627 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(03\)00915-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00915-6)
39. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72. PMID: 10767254 DOI: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>
40. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
41. Hauser SL. Tumor necrosis factor: immunogenetics and disease. *Ann Neurol* 1995;38:702-4. PMID: 7486860 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410380503>
42. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Curr Pharm Des*. 2003;9:75-82.
43. Broxmeyer HE, Starnes T, Ramsey H, Cooper S, Dahl R, Williamson E, et al. The IL-17 cytokine family members are inhibitors of human hematopoietic progenitor proliferation. *Blood* 2006;108:770. PMID: 16822904 DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-01-0292>
44. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect* 2009;11:625-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2009.04.003>
45. Tashiro T, Nakamura K, Morishige N, Iwakuma A, Tachikawa Y, Shibano R, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Card Surg* 2002;17:377-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.2001.tb01162.x>
46. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Imunologia médica*, 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
47. Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3. *Genes Immun* 2006;7:269-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364301>
48. Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, et al. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005;42:505-10. PMID: 15763337 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.026>
49. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1776-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000071514.36428.61>
50. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. In: Frederick WA, ed. *Advances in immunology*. Oxford: Academic Press; 2007. p.41-101.
51. Natividad A, Wilson J, Koch O, Holland MJ, Rockett K, Faal N, et al. Risk of trachomatous scarring and trichiasis in Gambians varies with SNP haplotypes at the interferon-gamma and interleukin-10 loci. *Genes Immun* 2005;6:332-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.gene.6364182>
52. Wells RG. Fibrogenesis. V. TGF-beta signaling pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G845-50. PMID: 11052979
53. Guan X, Zhao H, Niu J, Tan D, Ajani JA, Wei Q. Polymorphisms of TGFB1 and VEGF genes and survival of patients with gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-28-94>
54. Girndt M, Stenvinkel P, Ulrich C, Axelsson J, Nordfors L, Barany P, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on erythropoietin dose requirements in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3586-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm244>
55. Liu J, Song B, Wang JL, Li ZJ, Li WH, Wang ZH. Polymorphisms of interleukin-10 promoter are not associated with prognosis of advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:1362-7. PMID: 21455338 DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i10.1362>
56. Sugimoto M, Yamaoka Y, Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2010;16:1188-200. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i10.1188>
57. Vishnoi M, Pandey SN, Choudhury G, Kumar A, Modi DR, Mittal B. Do TNFA -308 G/A and IL6 -174 G/C gene polymorphisms modulate risk of gallbladder cancer in the north Indian population? *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:567-72.
58. Gu F, Qureshi AA, Niu T, Kraft P, Guo Q, Hunter DJ. Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms and susceptibility to melanoma. *Melanoma Res* 2008;18:330-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0b013e32830658b2>
59. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9. PMID: 12490958 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01321>