

REVISÃO SOBRE MÉTODO ALTERNATIVO DE INDUÇÃO DA CAQUEXIA ATRAVÉS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pedro Franco Dias; Luana Garcia Leal Bueno²; Miguel Luiz Batista Jr³

Área do Conhecimento: Fisiologia de Órgãos e Sistemas.

Palavras-chave: Caquexia, tecido adiposo, doença renal crônica, doxorrubicina.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) foi definida pela *National Kidney Foundation* como lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição do ritmo de filtração glomerular ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, como por exemplo a presença de proteinúria/albuminúria. Podendo aumentar o risco de outras patologias que ocasionalmente levam os pacientes a óbito (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002; SLEE, 2012).

Estudos estimam que cerca de 2,9 milhões de brasileiros possuam redução no ritmo de filtração glomerular em um terço ou mais. Necessitando assim, atenção especial principalmente aos pacientes de risco como diabéticos, hipertensos, idosos, obesos e pacientes que fazem uso de medicações nefrotóxicas. A doença renal pode provocar diversas alterações metabólicas e fisiológicas, entre elas, falha na função renal, estresse oxidativo e inflamatório, anormalidades em aminoácidos, minerais e lipídeos, não esquecendo ainda da caquexia, a qual chega a afetar até 60% dos pacientes. Calcula-se que em 2006 nos Estados Unidos, cinco milhões de pessoas eram caquéticas em decorrência da doença renal, câncer e outras doenças crônicas (BASTOS, 2011; SLEE, 2012; HAEHLING *et al*, 2012).

A caquexia é descrita como uma síndrome multifatorial, adjacente a outras doenças, onde se observa perda contínua de massa muscular esquelética, com ou sem perda de massa gorda, que não consegue ser completamente revertida por suporte nutricional, levando assim a incapacidade funcional progressiva (FEARON *et al*, 2011).

Acredita-se que a caquexia associada à DRC, seja causada devido à lesão renal, o que leva a produção de células inflamatórias que são liberadas tanto para os tecidos centrais, quanto para os periféricos, como por exemplo, o tecido adiposo, órgão mais afetado na síndrome caquética. Estas células inflamatórias, como os macrófagos, ao infiltrarem nas células adiposas (adipócitos), promovem a produção local de citocinas pró-inflamatórias que por sua vez iniciam, uma série de efeitos negativos ao adipócito (SLEE, 2012; DAHLMAN *et al*, 2010).

Para o estudo da caquexia, usa-se o modelo de indução em animais onde inicialmente se induz a DRC que leva o animal a caquexia. Para isto é utilizado um fármaco chamado doxorrubicina que induz lesão no tecido renal (LEE *et al*, 2011)

OBJETIVO

Levantamento do método de indução da doença renal por administração da Doxorrubicina e relação com a caquexia.

MÉTODOLOGIA

Feito o levantamento, o material foi analisado e considerados critérios de inclusão: identificação do autor e do artigo, ano da publicação, objetivos, método da indução à doença renal crônica, resultados da indução e referencias.

Artigos que não possuíam todas as características do critério de inclusão ou que apresentaram dados duvidosos não foram utilizados no trabalho.

Para melhor compreensão do tema usou-se ainda livros na área de fisiologia, patologia e farmacologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação a indução da DRC foram encontrados na literatura dados muito semelhantes entre si. Em 90% dos artigos, observou-se o uso de animais da linhagem BALB/c, sendo estes, susceptíveis ao método, enquanto que outras linhagens como o C56BL6 (ou Black 6) possuem resistência ao método. Estudos demonstram que tal resistência se dá por um fator dos camundongos, relacionado à expressão da proteína arginina metiltransferase que aumenta a resistência da célula frente a agentes quimioterápicos, neste ponto, os animais da linhagem C56BL6 possuem melhor expressão da proteína e conseqüentemente, maior resistência. Além disso, o sistema imunológico é crucial para o desenvolvimento da lesão renal, onde neste quesito, novamente a linhagem Black 6 é mais desenvolvida quando comparada ao BALB/c. Foram encontrados ainda em dois trabalhos com o uso da linhagem 129sVj que segundo Lee *et al.* assim como o BALB/c esta também apresenta susceptibilidade ao método (LEE *et al.*, 2011; FINER *et al.*, 2012; LIN *et al.*, 2007).

Com relação à via de administração houve unanimidade para a via intravenosa (IV), isto porque, é a via usual de administração da doxorubicina. Há também a possibilidade de administração pela via intraperitoneal (IP), porém, não possui a mesma eficácia da via intravenosa. Além disso, ao contrario da via usual, onde é usada apenas uma administração do fármaco para a indução, na via intraperitoneal são usadas sete administrações em baixas doses de 0,03 mg/kg (LIN *et al.*, 2007).

No caso das administrações em via venosa, foram encontradas doses que variam de 9,5 a 15 mg/kg, sendo que em todas, observou-se a instalação da DRC em cerca de 7 dias após a administração da doxorubicina. A dose mais usual entre os trabalhos selecionados foi de 10 mg/kg, podendo haver uma variação para margem de segurança de 0,5 mg/kg a mais (TAKAGI-AKIBA *et al.*, 2012; ARIOKA *et al.*, 2012).

A instalação da DRC nos camundongos foi observada de 3 a 7 dias após a administração do fármaco indutor. Para o diagnóstico de lesão renal, os autores utilizaram na maioria dos casos testes de urina que detectavam a presença de proteína na urina dos animais, o que é um evidente sinal de lesão renal. Em grande parte o material foi coletado através de gaiolas metabólicas, que fazem automaticamente a coleta da excreção. Em outros casos onde os estudos se davam pela observação da estrutura dos rins, observou-se a utilização do tecido renal em cortes histológicos para a detecção da doença renal crônica, onde era possível observar células do sistema imunológico como marcadores de lesão renal. (BENEDEN *et al.*, 2013; SILVEIRA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014).

CONCLUSÕES

Já está descrito na literatura que dentre as conseqüências da doença renal crônica está a caquexia, porém, nesta revisão, dos 20 artigos selecionados, nenhum deles citou quadros caquéticos nos animais. Além disso, apenas 40% dos trabalhos apresentaram

dados que se referem à perda de peso dos camundongos. Perda de peso está que é característica e que pode caracterizar a caquexia nos animais.

Porém, como podemos observar o foco dos trabalhos utilizados não estão voltados para esta complexa síndrome, que necessita muita atenção dos pesquisadores.

Sugere-se um foco maior no desenvolvimento de patologias crônicas que levem os animais ao estado caquético para que então seja possível observar alterações. Considerando tanto a doença renal crônica, quanto o câncer, doença pulmonar obstrutiva e outras patologias que levem a caquexia.

Estas são sugestões, uma vez que a caracterização desta síndrome é de grande complexidade e importância, sendo necessária uma linha de estudos com o foco bem voltado para a caquexia.

REFERÊNCIAS

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. *Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise.* **J Bras Nefrol**; 33 (1): 93-108. 2011

BENEDEN, K.; GEERS, C.; PAUWELS, M. *et al.* *Comparison of trichostatin A and valproic acid treatment regimens in a mouse model of kidney fibrosis.* **Toxicology and Applied Pharmacology** 271: 276–284, 2013.

DAHLMAN, I.; MEJHERT, N.; AGUSTSSON, T. *et al.* *Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia.* **Br J Cancer**. 102, 1541-1548, 2010.

FEARON, K.; STRASSER, F.; ANKER, S. D. *et al.* *Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus.* **Lancet Oncol**. 12: 489–95. 2011

HAEHLING, S.; ANKER, S. D.; *Cachexia as major underestimated unmet medical need: Facts and numbers.* **International Journal of Cardiology** 161 121–123. 2012

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* **Am J Kidney Dis**. 39, S1-S266, 2002

SILVEIRA, K.; BARROSO, L.; VIEIRA, A. *et al.* *Beneficial Effects of the Activation of the Angiotensin-(1–7) Mas Receptor in a Murine Model of Adriamycin-Induced Nephropathy.* **PLoS ONE** 8(6): e66082. doi:10.1371/journal.pone.0066082, 2013.

SLEE, A. D. *Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease.* **Nutrition & Metabolism**. 9: 36. 2012

WANG, Y.; WANG, Y.; WANG, Y. *et al.* *Regulatory T cells require renal antigen recognition through the TCR to protect against injury in nephritis.* **Int J Clin Exp Pathol**. 7(1):38-47, 2014.