


A Interleucina-8 é aumentada na doença renal crônica em crianças, mas não se relaciona a doença cardiovascular

Interleukin-8 is increased in chronic kidney disease in children, but not related to cardiovascular disease

Autores

Seçil Conkar Tunçay¹ 

Eser Doğan²

Gül den Hakverdi³

Zulal Ülger Tutar²

Sevgi Mir¹

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, İzmir, Turkey.

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Cardiology, İzmir, Turkey.

³Ege University Faculty of Medicine, Department of Department of Biostatistics and Medical Informatics İzmir, Turkey.

RESUMO

Introdução: Neste estudo, o objetivo foi detectar a citocina envolvida no estágio inicial da doença renal crônica e associada à doença cardiovascular. **Métodos:** Incluímos 50 pacientes diagnosticados com doença renal crônica pré-dialítica e 30 pacientes pediátricos saudáveis na Clínica Pediátrica da Faculdade de Medicina, Universidade de Ege, İzmir/Turquia. Níveis de interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), fator de transformação do crescimento β 1 (TGF- β 1) (pg/mL) foram medidos por ELISA. Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP), índice de amplificação (Aix), espessura da camada íntima-média da carótida (cIMT), índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) foram avaliados como marcadores de doença cardiovascular. A presença de marcador de doença cardiovascular foi definida como uma anormalidade em qualquer dos parâmetros (cIMT, VOP, Aix, índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE)). Os pacientes foram divididos em dois grupos como com e sem doença cardiovascular. **Resultados:** Valores médios de Aix e VOP foram maiores em pacientes com DRC que nos controles (Aix: DRC: $32,8 \pm 11,11\%$, indivíduos saudáveis: $6,74 \pm 6,58\%$, VOP: DRC: $7,31 \pm 4,34$ m/s, indivíduos saudáveis: $3,42 \pm 3,01$ m/s, respectivamente; $p=0,02$, $p=0,03$). Níveis séricos de IL-8 de DRC foram significativamente maiores que de indivíduos saudáveis $568,48 \pm 487,35$ pg/mL, $33,67 \pm 47,47$ pg/mL, respectivamente ($p<0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre IL-8, IL-10, IL-13, TGF-1, em pacientes com DRC com e sem doença cardiovascular ($p>0,05$). **Discussão:** IL-8 é a única citocina que aumenta em pacientes pediátricos com doença renal crônica entre outras citocinas (IL-10, IL-13 e TGF- β 1). Entretanto, IL-8 não se associou à presença de doença cardiovascular.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Criança; Doenças Cardiovasculares; Interleucina-8; Citocinas.

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to detect the cytokine that is involved in the early stage of chronic kidney disease and associated with cardiovascular disease. **Methods:** We included 50 patients who were diagnosed with predialytic chronic kidney disease and 30 healthy pediatric patients in Ege University Medical Faculty Pediatric Clinic, İzmir/Turkey. Interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), interleukin-13 (IL-13), and transforming grow factor- β 1 (TGF- β 1) levels (pg/mL) were measured by ELISA. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), augmentation index (Aix), carotid intima media thickness (cIMT), and left ventricular mass index (LVMI) were evaluated as markers of cardiovascular disease. The presence of a cardiovascular disease marker was defined as an abnormality in any of the parameters (cIMT, PWV, Aix, and left ventricular mass index (SVKI)). The patient group was divided into two groups as with and without cardiovascular disease. **Results:** Mean Aix and PWV values were higher in CKD patients than controls (Aix: CKD $32.8 \pm 11.11\%$, healthy subjects: $6.74 \pm 6.58\%$, PWV CKD: 7.31 ± 4.34 m/s, healthy subjects: 3.42 ± 3.01 m/s, respectively; $p=0.02$, $p=0.03$). The serum IL-8 levels of CKD were significantly higher than of healthy subjects 568.48 ± 487.35 pg/mL, 33.67 ± 47.47 pg/mL, respectively ($p<0.001$). There was no statistically significant difference between IL-8, IL-10, IL-13, TGF-1, in CKD patients with and without cardiovascular disease ($p>0.05$). **Discussion:** IL-8 is the sole cytokine that increases in pediatric patients with chronic kidney disease among other cytokines (IL-10, IL-13 and TGF- β 1). However, we did not show that IL-8 is related to the presence of cardiovascular disease.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Child; Cardiovascular Diseases; Interleukin-8; Cytokines.

Data de submissão: 14/10/2020.

Data de aprovação: 03/01/2021.

Correspondência para:

Seçil Conkar.

E-mail: seccankar@yahoo.com.tr

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0225>



INTRODUÇÃO

Em comparação com crianças saudáveis, crianças com doença renal crônica (DRC) têm uma expectativa de vida mais curta. Embora a sobrevida tenha melhorado com o transplante renal, a doença cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de morte em pacientes com DRC¹. A incidência de eventos cardiovasculares em crianças com DRC aumenta com a idade e é relatada como sendo de 23,9% na faixa etária de 10-14 anos e 36,9% em crianças de 15-19 anos de idade². Existem fatores de risco tradicionais e outros relacionados à uremia para o desenvolvimento de DCV na DRC. Os fatores de risco relacionados à uremia são a desregulação do Ca-P-PTH e da fetuína-A, os fatores relacionados ao tratamento são a alta dose de vitamina D e a alta dose de quelantes de fosfato, e os fatores relacionados à doença (hipertensão). Os fatores de risco tradicionais são hipertensão, obesidade, desnutrição, resistência à insulina e dislipidemia.

As anormalidades cardiovasculares começam a se desenvolver no estágio inicial da DRC. A DCV em crianças é geralmente assintomática em contraste com os adultos. Hipertrofia ventricular esquerda, aumento da espessura da camada íntima-média da carótida (cIMT, do inglês carotid intima media thickness) e calcificação vascular são as anormalidades cardiovasculares iniciais mais comuns em crianças com DRC. A DRC começa com alterações vasculares precoces em crianças com dano endotelial. Posteriormente, a calcificação vascular se desenvolve devido à resposta inflamatória, moléculas de adesão, fatores de crescimento e citocinas provenientes de células endoteliais. A inflamação no estágio inicial da DRC é a principal causa de DCV devido ao dano endotelial³. No entanto, o mecanismo patogênico de micro inflamação ainda é desconhecido. Saber quais citocinas estão envolvidas na patogênese da inflamação pode permitir o desenvolvimento de terapia preventiva. Foi demonstrado que alguns mediadores inflamatórios são responsáveis pela inflamação crônica na DRC⁴. Não se sabe quais citocinas desempenham um papel no desenvolvimento de DCV na DRC. Examinamos se havia uma relação entre DCV e as potentes citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas, que são interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), interleucina-13 (IL-13), e fator de transformação do crescimento β 1 (TGF- β 1, do inglês transforming growth factor- β 1) em pacientes pediátricos com DRC.

MATERIAL E MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BIOQUÍMICAS DOS PACIENTES

Este estudo foi realizado entre Março de 2016 e Março de 2018 na Faculdade de Medicina da Universidade de Ege, Clínica Pediátrica, İzmir, Turquia. Este estudo clínico de centro único incluiu 50 crianças com DRC e 30 voluntários saudáveis. Obteve-se o consentimento verbal e escrito das famílias e dos pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Ege (16-11/29). Foram excluídos os pacientes com vasculite sistêmica ativa, infecção ativa, anomalias vasculares renais, anomalias cardiovasculares, e histórico familiar de doença cardiovascular precoce. Nenhum dos pacientes apresentava condições inflamatórias ativas ou tomava drogas imunossupressoras. A DRC foi definida como a persistência de disfunção renal por mais de 3 meses. Foram incluídas no estudo crianças entre 5 e 18 anos de idade com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 15 e 60 mL/min/1,73m² e que não haviam iniciado a terapia renal substitutiva⁵.

Além disso, examinamos 30 voluntários saudáveis, que estavam entre a mesma faixa etária, e que foram à clínica para suas consultas de saúde de rotina. Todas as medições e análises foram feitas tanto para indivíduos saudáveis quanto para pacientes pediátricos com DRC.

A TFGe foi calculada usando a fórmula de Schwartz⁶. O plasma sanguíneo foi obtido após 12 horas de jejum e armazenado a -80°C para testes bioquímicos. A ureia, a creatinina, o ácido úrico, o cálcio, o fósforo, a proteína C reativa (PCR), a taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE), a cistatina C (CisC), a glicose (mmol/L), a insulina de jejum, os parâmetros lipídicos lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total, triglicérideo, paratormônio (PTH) e homocisteína foram detectados com um analisador bioquímico automático (Hitachi 7600; Tóquio, Japão). Foram medidos idade, sexo, etiologia, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), e pressão arterial sistólica e diastólica.

AValiação DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES

As medições da avaliação da rigidez arterial, da VOP carotídeo-femoral (VOPcf) e do índice de amplificação (AIx, do inglês augmentation index) foram realizadas com um dispositivo Vicorder (Skidmore Medical Limited, Bristol, Reino Unido). As formas de onda de

pulso arterial periférica e central das artérias radial e carótida foram registradas com um dispositivo Vicorder. Para a medição da rigidez arterial, os pacientes estavam em jejum de 12 horas, descansaram confortavelmente na posição supina por 30 minutos e suspenderam todas as drogas anti-hipertensivas antes da medição de VOP e AIx. Os valores médios das formas de onda radiais compostas foram calculados utilizando o programa de computador preparado exclusivamente para este estudo. O AIx foi calculado como a diferença entre o primeiro e segundo picos sistólicos das formas de onda da aorta central, e expresso como a porcentagem do comprimento da pulsação. As avaliações ecocardiográficas foram realizadas pelo mesmo cardiologista pediátrico usando ecocardiografia bidimensional em modo M com um transdutor de 3,5-MHz (Sistema HP SONOS 1000, Philips, Best, Países Baixos). As medidas consistiram em espessura do septo interventricular, espessura da parede posterior, diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo (VE) e diâmetro sistólico final de VE. A massa do VE foi calculada utilizando a fórmula validada por Devereux e Reichek⁷. A ultrassonografia da artéria carótida foi realizada para medir a espessura da íntima-média da carótida (cIMT) de acordo com um método previamente descrito por um cardiologista pediátrico experiente⁸. As medições foram feitas 3 vezes e os valores médios foram registrados.

MEDIÇÃO DE CITOCINAS

Os níveis de IL-8, IL-10, IL-13 e TGF- β 1 foram testados com o método ELISA de alta sensibilidade. Os pacientes com DRC foram divididos em dois grupos de acordo com a presença de DCV.

Os pacientes sem DCV foram classificados como grupo 1, e aqueles com DCV, como grupo 2, com base em valores de referência de velocidade de onda de pulso aórtica definidos por Aix Reusz et al. para crianças⁹. Foram utilizadas as normas cIMT estabelecidas por Doyon¹⁰. Foram utilizados valores normais de VOP para crianças de acordo com idade e sexo, determinados por Thurn D et al¹¹. A HVE é definida como massa VE >51 g/m^{2.7} ou massa VE >115 g por área de superfície corporal (ASC) para meninos e massa VE >95 g/ASC para meninas¹². A presença de DCV foi definida como anomalia em qualquer um dos parâmetros de cIMT, VOP, AIx e índice de massa

ventricular esquerda (IMVE); 25 pacientes tinham DCV e 25 pacientes não.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Foi utilizado para análises o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 25.0, IBM Corp, Nova York, NY, EUA). A adequação das variáveis numéricas à distribuição normal foi analisada com os testes Shapiro-Wilk (n<50) e Kolmogorov-Smirnov (n≥50). As variáveis são apresentadas como média \pm erro padrão. As variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens. Foram usados o teste Qui-quadrado e o teste de correlação de Pearson. O valor de p inferior a 0,05 foi aceito como nível de significância para todas as hipóteses.

RESULTADOS

Cinquenta pacientes com DRC pré-dialítica e 30 crianças saudáveis foram incluídos neste estudo. Vinte e sete (54%) dos pacientes eram homens e 23 (46%) eram mulheres. Dezesete (57%) das crianças saudáveis eram do sexo feminino e 13 (43%) eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes com DRC foi de 12,59 \pm 4,53 anos e dos indivíduos saudáveis, 13,21 \pm 6,02 anos. As causas de DRC foram refluxo/ infecção do trato urinário (n=25), uropatia obstrutiva (n=3), doença renal policística (n=3), nefrite hereditária (n=3), aplasia/hipoplasia (n=1), doença metabólica (n=2), glomerulonefrite primária (n=1), e desconhecida (n=12). De todos os indivíduos incluídos no estudo, 6 (12%) estavam no estágio 2, 20 (40%) no estágio 3, e 24 (48%) no estágio 4 da DRC. O IMC médio foi 19,42 \pm 5,12 kg/m² em pacientes e 20,27 \pm 3,12 em indivíduos saudáveis. Pacientes com DRC tinham TFGe mais baixa do que indivíduos saudáveis: 32,52 \pm 21,42 mL/min/1,73m², 121,51 \pm 21,42 mL/min/1,73m², respectivamente, (p=0,001). A duração média da DRC foi de 3,64 \pm 5,23 anos. A PAS e a PAD (média \pm DP) dos pacientes foi de 119,40 \pm 11,03 e 72,40 \pm 16,59 mmHg, respectivamente. Todos os indivíduos saudáveis e os pacientes eram normotensos. O colesterol total e os triglicerídeos foram significativamente mais altos no grupo de pacientes, enquanto o HDL foi significativamente mais baixo (p=0,09, p=0,08, p=0,09) respectivamente. Não houve diferença nas características demográficas entre os dois grupos (p >0,05) (Tabela 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos níveis de hemoglobina, Ca, P,

e CaxP séricos ($p > 0,05$). O PTH foi considerado mais alto em pacientes com DRC do que em indivíduos saudáveis ($p=0,001$) (Tabela 2).

Os valores médios de AIx e VOP foram mais altos em pacientes com DRC do que em indivíduos saudáveis (AIx DRC $32,81 \pm 11,11\%$, indivíduos saudáveis $6,74 \pm 6,58\%$, VOP DRC $7,31 \pm 4,34$ m/s, indivíduos saudáveis $3,42 \pm 3,01$ m/s) ($p=0,02$, $p=0,03$). Os níveis séricos de IL-8 de pacientes com DRC foram significativamente mais altos do que os de indivíduos saudáveis ($568,48 \pm 487,35$ pg/mL vs. $33,67 \pm 47,47$ pg/mL, $p < 0,001$). (Tabela 2). Os níveis de IL-10, IL-13 e

TGF- β 1 não foram diferentes entre pacientes com DRC e indivíduos saudáveis ($p > 0,05$) (Tabela 3).

As anormalidades dos marcadores de DCV (anomalia em qualquer um dos parâmetros cIMT, VOP, AIx e IMVE) foram detectadas em 25 dos 50 pacientes com DRC. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de IL-10, IL-13, IL-8 e TGF- β 1 em pacientes com e sem DCV (Tabela 4).

Não houve correlação entre IL-8 e marcadores de inflamação (TSE, PCR) com parâmetros bioquímicos e TFGe ($p > 0,005$).

TABELA 1 COMPARAÇÃO DE DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DRC E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

| Variável | Pacientes com DRC (n=50) | Indivíduos saudáveis (n=30) | Valor de p |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------|
| Idade (anos) | 12,59 \pm 4,53 | 13,21 \pm 6,02 | 0,37 |
| IMC (kg/m ²) | 19,63 \pm 4,94 | 20,27 \pm 3,12 | 0,47 |
| PAS (mmHg) | 119,40 \pm 11,03 | 109,76 \pm 13,89 | 0,16 |
| PAD (mmHg) | 72,40 \pm 16,59 | 71,21 \pm 10,41 | 0,23 |
| PCR (mg/dL) | 0,34 \pm 0,43 | 0,11 \pm 0,73 | 0,45 |
| TSE (mm/h) | 36,61 \pm 35,63 | 34,21 \pm 39,42 | 0,71 |
| Colesterol total (mg/dL) | 180,20 \pm 24,14 | 210,82 \pm 147,31 | 0,09 |
| Triglicérides (mg/dL) | 112,40 \pm 37,07 | 104,27 \pm 43,58 | 0,08 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 51,56 \pm 11,83 | 44,40 \pm 4,34 | 0,09 |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 118,33 \pm 15,72 | 98,75 \pm 37,96 | 0,32 |
| Homocisteína (μ mol/L) | 17,01 \pm 3,12 | 10,25 \pm 6,01 | 0,69 |
| TFGe (mL/min/1,73m ²) | 32,52 \pm 21,42 | 121,51 \pm 21,42 | 0,001 |

Média \pm DP, DRC: Doença renal crônica, IMC: Índice de massa corporal, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PCR: proteína C-reativa, TSE: Taxa de sedimentação de eritrócitos, HDL: Lipoproteína de Alta Densidade, LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade, TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada.

TABELA 2 COMPARAÇÃO DE FATORES DE RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR RELACIONADA À UREMIA ENTRE PACIENTES COM DRC E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

| Variável | Pacientes com DRC (n=50) | Indivíduos saudáveis (n=30) | Valor de p |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------|
| Hemoglobina (g/dL) | 12,95 \pm 1,46 | 12,05 \pm 1,51 | 0,45 |
| Ca Sérico (mg/dL) | 9,32 \pm 0,41 | 9,32 \pm 0,94 | 0,37 |
| P Sérico (mg/dL) | 4,42 \pm 0,86 | 4,14 \pm 2,83 | 0,16 |
| Produto Ca x P Sérico (mg ² /dL ²) | 41,26 \pm 7,34 | 35,71 \pm 24,98 | 0,34 |
| PTH Sérico (pg/mL) | 118,3 \pm 225,45 | 34,51 \pm 7,71 | 0,001 |

Média \pm DP, DRC: Doença renal crônica, Ca: Cálcio, P: fósforo, PTH: paratormônio

TABELA 3 MARCADORES DE DOENÇA CARDIOVASCULAR E CITOCINAS IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES E INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

| Parâmetro | Pacientes com DRC | Indivíduos saudáveis | Valor de p |
|-------------------------|---------------------|----------------------|------------|
| IMVE g/m ^{2.7} | 22,23 \pm 7,86 | 20,01 \pm 9,19 | 0,15 |
| VOP (m/s) | 7,31 \pm 4,34 | 3,42 \pm 3,01 | 0,03 |
| cIMT (mm) | 0,48 \pm 0,063 | 0,44 \pm 0,08 | 0,63 |
| AIx (%) | 32,81 \pm 11,11 | 6,74 \pm 6,58 | 0,02 |
| IL-10 (pg/mL) | 15,84 \pm 58,245 | 4,27 \pm 10,181 | 0,28 |
| IL-13 (pg/mL) | 4,25 \pm 9,55 | 10,39 \pm 36,41 | 0,11 |
| IL-8 (pg/mL) | 568,48 \pm 487,35 | 33,67 \pm 47,47 | 0,001 |
| TGF- β 1 (pg/mL) | 59,93 \pm 149,53 | 65,59 \pm 182,23 | 0,35 |

Média \pm DP, DRC: Doença renal crônica, IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo, cIMT: espessura da camada íntima-média da carótida, AIx: índice de amplificação, VOP: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, TGF- β 1: fator de transformação do crescimento - β 1, IL-8: interleucina-8, IL-10: interleucina-10, IL-13: interleucina-13. Os valores são expressos por média \pm DP.

TABELA 4 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS PARA PACIENTES COM DRC COM OU SEM DOENÇA CARDIOVASCULAR

| | Pacientes com DRC Grupo 1 (n=25) | Pacientes com DRC + DCV Grupo 2 (n=25) | Valor de p |
|---------------|----------------------------------|--|------------|
| IL-10 (pg/mL) | 5,68±10,12 | 26,01± 81,29 | 0,55 |
| IL-13 (pg/mL) | 5,82± 12,63 | 2,69±4,65 | 0,44 |
| IL-8 (pg/mL) | 498,24±446,51 | 638,72±524,67 | 0,39 |
| TGF-β1(pg/mL) | 65,95±150,69 | 53,91±151,22 | 0,49 |

Os valores são expressos por média ± DP. Grupo 1: pacientes com DRC sem doença cardiovascular. Grupo 2: pacientes com DRC com doença cardiovascular. TGF-β1: fator de transformação do crescimento -β1, IL-8: interleucina-8, IL-10: interleucina-10, IL-13: interleucina-13.

DISCUSSÃO

Embora a expectativa de vida diminua em pacientes com DRC, a DCV continua sendo a principal causa de óbito. A DCV começa no estágio inicial da DRC devido ao dano endotelial^{13,14}. Nos estágios iniciais da DRC, os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de DCV são influenciados por inflamação e toxinas urêmicas, enquanto a diálise e os medicamentos são eficazes nos estágios finais¹⁵. O conhecimento da citocina envolvida na inflamação crônica no estágio inicial da formação de DCV é importante para o tratamento.

Examinamos a liberação de IL-8, IL-10, IL-13, e TGF-β1, potentes citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas, e seu significado prognóstico na previsão de DCV em crianças com DRC. A razão pela qual escolhemos estas citocinas específicas neste estudo é que elas são consideradas eficazes na inflamação subjacente à aterosclerose. Estudos anteriores mostraram que a citocina IL-13 pode prevenir a progressão da aterosclerose¹⁶. Acredita-se que ela suprima a inflamação através da produção de mediadores anti-inflamatórios, tais como IL -10 e TGF-β1¹⁴. A IL-8 foi caracterizada pela primeira vez em 1987. Desde então, o conhecimento a respeito de sua função no tráfico e ativação de leucócitos avançou rapidamente, especialmente em relação ao seu papel na aterosclerose. Vários estudos identificaram a IL-8 em locais de lesão vascular, enquanto outros demonstraram que a IL-8 desempenha um papel potencial em vários estágios da aterosclerose¹⁷. Nenhuma destas citocinas demonstrou estar associada à taxa de filtração glomerular reduzida¹⁸.

A VOP e o AIX ficam mais altos na doença renal em estágio terminal (DRET) na infância. Estas anomalias foram aceitas como marcadores da fase inicial e assintomática do processo cardiovascular.¹⁹

Em nosso estudo, as anomalias de VOP e AIX foram encontradas em crianças com DRC. Este estudo demonstrou que a DCV se desenvolve em um estágio inicial, devido à presença destas anomalias no caso de insuficiência renal moderada. O aumento na VOP e no AIX em crianças com DRC sem elevações cIMT e IMVE sugere que há mudanças funcionais antes de mudanças estruturais. O mecanismo de formação de rigidez arterial na DRC não é claro. A rigidez arterial está associada à

dislipidemia ou à hipertensão²⁰, e é considerada um sinal de início de DCV.

A IL-8 é importante na regulação da resposta inflamatória aguda²¹. O nível de IL-8 foi mais alto em crianças com DRC, embora não tenha havido aumento nos marcadores de inflamação (PCR, TSE). Em nosso estudo, nenhum dos pacientes apresentou qualquer condição que causasse inflamação aguda. Apesar disso, a IL-8 estava elevada no grupo de pacientes. Portanto, pensamos que a IL-8 não é apenas um indicador de inflamação aguda, mas também aumenta na inflamação crônica.

A IL-8 é uma das citocinas envolvidas na patogênese da DRC²². A IL-8 tem demonstrado induzir a disfunção de células endoteliais (CE) e a proliferação de células do músculo liso vascular (CMLV), estimulando o desenvolvimento da calcificação vascular por meio de outros fatores de risco. A IL-8 não tem demonstrado estar associada à aterosclerose e à doença arterial coronariana em pacientes adultos, mas tem sido relatada a sua associação com a mortalidade geral²³. Panichi et al. avaliaram o efeito da IL-8 sérica em pacientes com DRET. A IL-8 tem demonstrado ser um forte indicador de DCV e mortalidade geral em pacientes com DRET²⁴. O primeiro estágio da aterosclerose é a disfunção endotelial. Os indicadores de disfunção endotelial são as alterações de VOP e AIX. Embora a IL-8 seja considerada uma citocina que pode ser eficaz no estágio de disfunção endotelial, não poderíamos demonstrar tal fato. A IL-8 apresentou-se elevada no grupo de DRC, e a VOP e o AIX, que são indicadores de disfunção endotelial, foram prejudicados, mas isso não foi associado à IL-8.

A IL-8 pode ser um marcador de inflamação na DRC, mas não encontramos nenhuma relação entre os níveis de IL-8 e os fatores de risco de DCV. A IL-8 não é um indicador de DCV ou dano endotelial na DRC.

Como o início da DCV em pacientes com DRC no estágio inicial é caracterizado por disfunção endotelial, neste estudo, nosso objetivo foi encontrar a citocina envolvida na disfunção endotelial e lançar luz sobre o tratamento usando os antagonistas eficazes da citocina.

Em nosso estudo, os níveis de VOP, AIX e IL-8 foram significativamente aumentados na DRC, em comparação com os indivíduos saudáveis. Foi demonstrado que as

alterações cardiovasculares começaram nos estágios iniciais da DRC por meio de disfunção endotelial. Embora a IL-8 fosse considerada a citocina envolvida na inflamação na DRC, ela não foi associada a disfunções endoteliais em nosso estudo.

A limitação deste estudo é que o papel destas citocinas específicas não pode ser totalmente explicado. Os medicamentos cardiovasculares, como ECA/BRA e estatinas, tem demonstrado ter um efeito pleiotrópico anti-inflamatório, como a inibição da produção de citocinas *in vitro*, mas esses medicamentos não foram avaliados e esta é uma limitação de nosso estudo.

CONCLUSÃO

Descobrimos que os níveis séricos de IL-8 de pacientes com DRC foram significativamente mais altos do que os de indivíduos saudáveis, mas não houve diferença significativa entre os níveis de IL-8 em pacientes com e sem DCV. Níveis elevados de IL-8 podem não ser considerados como um marcador para doença cardiovascular, mas provavelmente indicam uma inflamação relacionada à doença. A IL-8 pode ser uma citocina que pode aumentar a DRC, mas pode não ser um marcador de DCV.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Seçil Conkar Tunçay, Eser Doğan, Gülden Hakverdi, Zulal Ülger Tutar, Sevgi Mir contribuíram substancialmente para a concepção ou desenho do estudo; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002;141(2):191-197.
2. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(2):648-653.
3. Liu WC, Zheng CM, Lu CL, Lin YF, Shyu JF, Wu CC, et al. Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:135-44.
4. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018 Sep 6;2018:2180373.
5. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35.
6. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider ME, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629-37.

7. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986 Feb 15;57(6):450-8.
8. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencio P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
9. Reusz GS, Shroff R, Kis E, Csepke O, Fischer DC, Haffner D. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens*. 2013 Feb;31(2):424-5.
10. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Devci M, Duzova A, Krmar RT, 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013 Sep;62(3):550-6.
11. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al, 4C Study Consortium. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens*. 2015 Dec;28(12):1480-8.
12. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
13. Bonello L, De Labriolle A, Roy P, Steinberg DH, Okabe T, Pinto Slottow TL, et al. Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome of patients with chronic kidney disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 1;102(5):535-40.
14. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Archives of cardiovascular diseases*. 2016;109:708-715.
15. Baragetti I, El Essawy B, Fiorina P. Targeting Immunity in End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol*. 2017;45:310-319.
16. Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:368-380.
17. Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos DA. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2009 Dec 1;84(3):353-60.
18. Feng YM, Thijs L, Zhang ZY, Yang WY, Huang QF, Wei FF, et al. Glomerular function in relation to circulating adhesion molecules and inflammation markers in a general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Mar 1;33(3):426-435.
19. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, et al. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2953-61.
20. Jogestrand T, Fehrman-Ekholm I, Angelin B, Berglund L, Gäbel H. Increased prevalence of atherosclerotic wall changes in patients with hyperlipidaemia after renal transplantation. *J Intern Med*. 1996 Feb;239(2):177-80.
21. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med*. 2005;33(12 Suppl):S466-S467.
22. Qin Y, Fan F, Zhao Y, Cui Y, Wei X, Kohama K, et al. Recombinant human CXCL8(3-72)K11R/G31P regulates smooth muscle cell proliferation and migration through blockage of interleukin-8 receptor. *IUBMB Life*. 2013 Jan;65(1):67-75.
23. Moreno Velásquez I, Gajulapuri A, Leander K, Berglund A, de Faire U, Gigante B. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Feb 4;19(1):34.
24. Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Ghiadoni L, Filippi C, et al. Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardiovascular mortality in dialytic patients. *Nephron Clin Pract*. 2006;102(2):c51-8.