

A intrincada relação entre o intestino e os rins

The intricate relationship between gut and kidney

Autores

Regiane S. Cunha¹

Andréa E. M. Stinghen¹

¹ Universidade Federal do Paraná, Departamento de Patologia Básica, Laboratório de Nefrologia Experimental, Curitiba, PR, Brasil.

Na doença renal crônica (DRC), o epitélio intestinal tem suas funções comprometidas, dentre elas a capacidade de atuar como barreira e de contribuir para a homeostase intestinal. Dados da literatura demonstraram que alterações na barreira intestinal contribuem para a inflamação sistêmica em pacientes com DRC. Entretanto, esses processos patológicos ainda não foram totalmente elucidados. A disfunção do epitélio intestinal pode ser explicada, ao menos em parte, pelos efeitos induzidos pela uremia resultante da DRC sobre as células epiteliais do intestino, tais como os enterócitos e os colonócitos.¹⁻⁷

Considerando o papel crucial de barreira do epitélio intestinal, bem como sua relação intrínseca com o sistema imune, Andrade et al. avaliaram os efeitos do soro urêmico sobre os colonócitos *in vitro*, estudo publicado neste número do Jornal Brasileiro de Nefrologia. Para tanto, os autores incubaram os colonócitos com o soro de indivíduos saudáveis, de pacientes em tratamento conservador e de pacientes em hemodiálise (HD), pré e pós-HD. Um dos principais resultados desse estudo é o aumento significativo da expressão da citocina pró-inflamatória interleucina 6 (IL-6) pelos colonócitos que foram incubados com o soro de pacientes tanto pré como pós-HD. Corroborando com esses achados, Lau et al. verificaram aumento na expressão de moléculas inflamatórias, tais como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e a ciclooxigenase 2 (COX-2), além de uma maior infiltração de leucócitos no cólon de ratos nefrectomizados.¹ Esses dados, portanto,

demonstram que o ambiente urêmico é capaz de modular a resposta inflamatória na barreira intestinal. Apesar disso, Andrade et al. não observaram diferença significativa na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e na expressão de receptores *toll-like* (TLR), proteínas que reconhecem componentes bacterianos e que são importantes para a homeostase intestinal.

Sob condições patológicas, o epitélio intestinal pode apresentar comprometimento das junções intercelulares e consequente aumento de permeabilidade. Esse processo foi investigado por Andrade et al. por meio da avaliação da resistência elétrica transepitelial dos colonócitos, porém não foi encontrada diferença significativa quando as células foram expostas ao soro urêmico. Entretanto, Vaziri et al. demonstraram que os colonócitos expostos ao soro urêmico de pacientes em HD apresentaram baixa resistência transepitelial e redução significativa da expressão de proteínas de junção intercelular, tais como claudina-1, ocludina e zônula de oclusão 1 (ZO-1).² Em outro estudo conduzido por Vaziri et al., o mesmo efeito foi observado quando os colonócitos foram expostos à toxina urêmica ureia, cujo potencial tóxico tem sido amplamente estudado nos últimos anos.³ Similarmente, Lau et al. observaram *in vivo* uma redução da expressão de claudina-2 em cólons de ratos nefrectomizados.¹ Dessa forma, sugere-se que a uremia afete negativamente a integridade da barreira intestinal.

A disfunção da barreira intestinal permite a translocação bacteriana, ou seja, a entrada de bactérias e de produtos

Data de submissão: 23/02/2018.

Data de aprovação: 22/04/2018.

Correspondência para:

Andréa E. Stinghen.

E-mail: andreastinghen@ufpr.br

DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-2018-00020001



derivados da microbiota, tais como as endotoxinas. De fato, estudos clínicos demonstraram maior translocação bacteriana, que também é associada à inflamação em pacientes com DRC.⁴ Já as endotoxinas, especificamente, são associadas à hipervolemia em pacientes com DRC.⁵ Dados experimentais também demonstraram que as endotoxinas podem levar à ativação do sistema imune.⁶

A microbiota intestinal é um fator importante a ser considerado, pois se encontra associado às células epiteliais, contribui diretamente para a homeostase intestinal e também é responsável pela formação de diversas toxinas urêmicas e de seus precursores. Nesse panorama estão, por exemplo, as toxinas urêmicas *p*-cresil sulfato e indoxil sulfato, intimamente associadas à inflamação e às doenças cardiovasculares em pacientes com DRC. Além disso, estudos clínicos demonstraram que a composição da microbiota se encontra alterada em pacientes com DRC, sendo observada maior abundância dos grupos capazes de produzir toxinas urêmicas. Dessa forma, nos últimos anos, diversos estudos com foco terapêutico foram desenvolvidos com a finalidade de modular a microbiota intestinal dos pacientes por meio de prebióticos, posbióticos e simbióticos, porém ainda inconclusivos, sendo necessária uma investigação mais aprofundada.^{4,7}

Com base no estudo conduzido por Andrade et al. e na literatura, é possível inferir que a uremia afeta o epitélio intestinal, induzindo o processo inflamatório e comprometendo as junções intercelulares. Entretanto, ainda pouco se conhece sobre a disfunção do epitélio intestinal na DRC. O próprio grupo

de pesquisa de Andrade et al. publicou recentemente uma revisão de literatura na qual ressalta a necessidade de melhor compreender a relação entre o epitélio intestinal, a microbiota e a DRC.⁷ Diante disso, mais estudos são necessários para elucidar os complexos mecanismos celulares e moleculares modulados pela uremia no epitélio intestinal. Por fim, descobertas nessa área podem contribuir para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, a fim de melhorar a sobrevivência do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Lau WL, Liu SM, Pahlevan S, Yuan J, Khazaeli M, Ni Z, et al. Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption. *Dig Dis Sci* 2015;60:1215-22. DOI: 10.1007/s10620-014-3428-4
2. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, Jellbauer S, Moradi H, Raffatellu M, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol* 2012;36:438-43. DOI: 10.1159/000343886
3. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013;37:1-6. DOI: 10.1159/000345969
4. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:733-8. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x
5. Gonçalves S, Pecoits-Filho R, Perreto S, Barberato SH, Stinghen AE, Lima EG, et al. Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2788-94. DOI: 10.1093/ndt/gfl273
6. Hauser AB, Stinghen AE, Gonçalves SM, Bucharles S, Pecoits-Filho R. A gut feeling on endotoxemia: causes and consequences in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c165-72. DOI: 10.1159/000321438
7. Andrade LS, Ramos CI, Cuppari L. The cross-talk between the kidney and the gut: implications for chronic kidney disease. *Nutrire* 2017;42:27. DOI: 10.1186/s41110-017-0054-x