

Influência das variantes genéticas do gene IL6 no transtorno depressivo maior: uma revisão

Influence of IL6 gene genetic variants on major depressive disorder: a review

Influencia de las variantes genéticas del gen IL6 en el trastorno depresivo mayor: una revisión

Antônio Avelino Ferreira Soares¹, Larissa Sousa Silva Bonasser², Calliandra Maria de Souza Silva³, Caroline Ferreira Fratelli⁴, Izabel Cristina Rodrigues⁵

Como citar: Soares AAF, Bonasser LSS, Silva CMS, Fratelli CF, Rodrigues IC. Influência das variantes genéticas do gene IL6 no transtorno depressivo maior: uma revisão. 2023; 12(4): 827-35. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n4.p827a835>

REVISA

1. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-2364-1014>

2. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>

3. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-9064-0735>

4. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-0511-9452>

5. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 27/07/2022
Aprovado: 15/09/2022

RESUMO

Objetivo: Elucidar o quadro clínico do transtorno depressivo maior (TDM) e verificar a associação dessa condição com polimorfismos do gene IL6. **Método:** Tratou-se de uma revisão sistemática com a busca de artigos originais nas bases de dados Scopus, Web of Science, PubMed e BVS, os quais trouxeram informações sobre variantes genéticas que tinham relação com polimorfismos do gene IL6. Estudos que não apresentaram dados completos, inclusive dados estatísticos, revisões, meta-análises e resumos, foram excluídos. **Resultados:** Foram encontrados 54 artigos nas bases de dados. Utilizou-se a plataforma Rayyan para retirar as duplicatas e ler os resumos para seleção inicial. Restaram 12 artigos, onde os que eram de acesso livre foram encaminhados para leitura completa, totalizando 5 artigos para essa revisão. **Conclusão:** Evidências sugerem uma condição sistêmica no TDM e dados demonstram alterações inflamatórias. Dado que na maior parte dos estudos pacientes com TDM tiveram estados inflamatórios mais elevados, parece haver relação entre a IL-6 e o transtorno. A IL-6 induz alterações no cérebro, ativação de microglia e controla a saúde dos neurônios, podendo tornar tangível uma relação dos polimorfismos com a doença, mas ainda não existem muitos estudos na área.

Descritores: IL-6; Polimorfismo; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the clinical picture of major depressive disorder (MDD) and to verify the association of this condition with polymorphisms of the IL6 gene. **Method:** This was a systematic review with the search of original articles in the databases Scopus, Web of Science, PubMed and VHL, which brought information about genetic variants that were related to polymorphisms of the IL6 gene. Studies that did not present complete data, including statistical data, reviews, meta-analyses and abstracts, were excluded. **Results:** A total of 54 articles were found in the databases. The Rayyan platform was used to remove the duplicates and read the abstracts for initial selection. There were 12 articles, where those that were freely accessible were sent for full reading, totaling 5 articles for this review. **Conclusion:** Evidence suggests a systemic condition in MDD and data demonstrate inflammatory changes. Given that in most studies patients with MDD had higher inflammatory states, there seems to be a relationship between IL-6 and the disorder. IL-6 induces changes in the brain, activation of microglia and controls the health of neurons, and may make tangible a relationship between polymorphisms and the disease, but there are not many studies in the area.

Descriptors: IL-6; Polymorphism; Major Depressive Disorder.

RESUMEN

Objetivo: Dilucidar el cuadro clínico del trastorno depresivo mayor (TDM) y verificar la asociación de esta condición con polimorfismos del gen IL6. **Método:** Se trata de una revisión sistemática con búsqueda de artículos originales en las bases de datos Scopus, Web of Science, PubMed y BVS, que aportaron información sobre variantes genéticas relacionadas con polimorfismos del gen IL6. Se excluyeron los estudios que no presentaron datos completos, incluidos datos estadísticos, revisiones, metanálisis y resúmenes. **Resultados:** Se encontraron un total de 54 artículos en las bases de datos. La plataforma Rayyan se utilizó para eliminar los duplicados y leer los resúmenes para la selección inicial. Hubo 12 artículos, donde aquellos que eran de libre acceso fueron enviados para lectura completa, totalizando 5 artículos para esta revisión. **Conclusión:** La evidencia sugiere una condición sistémica en el TDM y los datos demuestran cambios inflamatorios. Dado que en la mayoría de los estudios los pacientes con TDM tenían estados inflamatorios más altos, parece haber una relación entre la IL-6 y el trastorno. La IL-6 induce cambios en el cerebro, la activación de la microglía y controla la salud de las neuronas, y puede hacer tangible una relación entre los polimorfismos y la enfermedad, pero no hay muchos estudios en el área.

Descritores: IL-6; Polimorfismo; Trastorno depresivo mayor.

Introdução

Os transtornos depressivos são um grande problema de saúde pública, os quais apresentam alta prevalência e causam impactos psicossociais e na saúde geral.¹ Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão, representando 3,8% da população mundial.² Uma pesquisa revelou que entre os anos de 2013 e 2019 a prevalência de depressão entre os brasileiros aumentou e observou que, em 2019, 10,8% dessa população estava deprimida.³

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os principais sintomas da depressão são humor deprimido na maior parte do tempo e perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades⁴. Existem ainda outros sintomas que ajudam no diagnóstico e podem estar presentes, como alterações no apetite ou no peso, sono desregulado, mudança na atividade psicomotora, fadiga, sentimentos de desvalia ou culpa, irritabilidade, dificuldade para pensar, problemas com a concentração ou para tomar decisões e pensamentos recorrentes sobre morte, com ou sem ideação suicida.⁵ Na depressão maior, cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais devem ser evidentes, incluindo estado deprimido ou anedonia.⁶

A etiologia dessa condição ainda não é muito clara, pois pode haver vários fatores envolvidos,⁷ mas, em geral, pesquisas atribuem suas causas à interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo que alguns estudos epidemiológicos indicam que a contribuição dos fatores genéticos é de aproximadamente 40% a 50%.⁸ Alguns trabalhos apontam a associação da depressão com a ativação do sistema imunológico, caracterizada por níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos mostraram que os níveis dessas citocinas (por exemplo, IL-1 β , IL-6, IFN- γ) são altos em pacientes com depressão.⁹

Algumas pesquisas clínicas demonstraram perfis de inflamação anormal em pacientes com TDM e uma suspeita para essa associação é que uma possível ativação crônica, mesmo que baixa, de inflamação e do sistema imunológico contribuam para alguns dos mecanismos biológicos no desenvolvimento do TDM.¹⁰

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que ocupa uma posição central nos processos inflamatórios.¹¹ Ela atua no músculo esquelético, no tecido adiposo, no sistema cardiovascular, no fígado e no cérebro.¹² Além disso, ela possui outras funções fisiológicas, como diferenciação de linfócitos, proliferação e sobrevivência celular, potencialização de sinais apoptóticos, além de possuir ação na formação óssea, em processos hematopoiéticos, inflamatórios, metabólicos e funções endócrinas, possuindo habilidade de afetar vários órgãos e tecidos. A síntese desregulada de IL-6 tem sido associada a inúmeras doenças, entre elas, o câncer.¹³

O sistema nervoso central regula o sistema imunológico por meio das vias neuroendócrinas, e, por outro lado, o sistema imunológico sinaliza o cérebro por meio da ação das citocinas. O desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias está envolvido na patogênese de muitas doenças humanas, entre elas, a depressão maior.⁹ Dessa forma, essa pesquisa teve o objetivo de elucidar o

quadro clínico do transtorno depressivo maior (TDM) e verificar a associação dessa condição com polimorfismos do gene *IL6*.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática com base nas diretrizes estabelecidas pelo Prisma. Os critérios de inclusão para esta revisão foram baseados nos aspectos população, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (PECOS), onde: (1) população: participantes de pesquisa humanos portadores do TDM; (2) exposição: variantes genéticas do gene *IL6*; (3) comparação: frequência alélica dos indivíduos e nível da doença; (4) desfecho: flutuação da frequência alélica em diferentes populações; (5) tipo de estudo: observacional e intervenção. Estudos que não apresentaram dados completos, inclusive dados estatísticos, revisões, meta-análises e resumos, foram excluídos.

A busca de artigos foi realizada em novembro de 2021 e foram utilizadas as bases de dados Scopus, Web of Science, PubMed e Portal Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Não houve restrições quanto ao idioma ou tempo de publicação. Foram utilizados termos indexados que refletem a exposição e o desfecho de interesse para esta revisão. Para tanto, os seguintes descritores foram empregados: “*Polymorphism, Genetic*”, “*IL-6*”, “*Depressive Disorder, Major*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

Na primeira etapa da seleção de artigos, a análise foi realizada de forma independente por dois revisores (AA e CF), que analisaram o título e o resumo dos artigos pré-selecionados, observando e respeitando os critérios de inclusão predefinidos na estratégia PECOS. Os artigos encontrados foram submetidos à plataforma de análise de dados *Rayyan*, a fim de identificar as duplicatas e estudos que não respeitavam os critérios de inclusão predefinidos.

Na segunda fase da análise, os mesmos revisores (AA e CF) verificaram a integridade e analisaram o conteúdo completo dos artigos selecionados na fase anterior, também de forma independente, onde foram selecionados apenas artigos de acesso livre (*open acces*). Para tanto, foi utilizado o software Mendeley Reference Manager 2.68.0© 2022 Mendeley Ltd. A plataforma Mendeley também foi utilizada para a leitura de todo o suporte bibliográfico utilizado nesse artigo. Em seguida, os revisores certificaram a elegibilidade dos artigos selecionados e então criaram uma planilha eletrônica no Microsoft Office Excel de forma independente, em que usaram os dados: autor, título, ano, país, objetivo, tamanho da amostra, variante genética, método laboratorial, resultados, p-valor (quando apontado no estudo) e odds ratio/intervalo de confiança (I.C.)(quando apontado no estudo).

Resultados

Foram encontrados inicialmente 54 artigos nas bases de dados selecionadas para o estudo. Após a retirada das duplicatas, triagem e leitura completa dos artigos restaram então em 5 referências que serviram de base bibliográfica para essa revisão, conforme demonstrado na Figura 1.

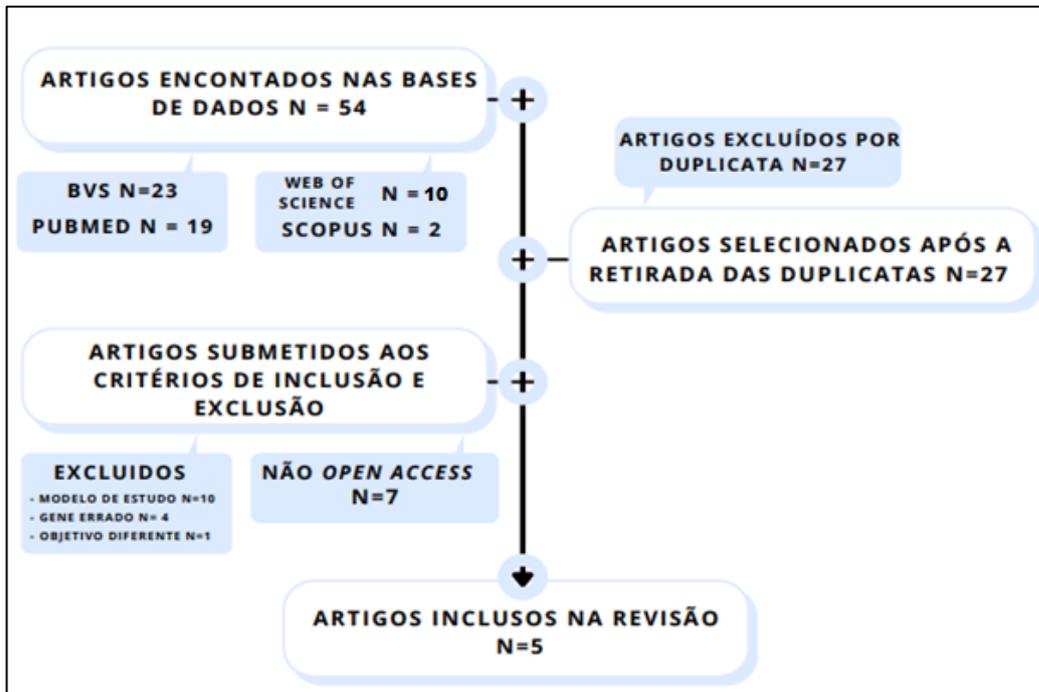


Figura 1- Fluxograma da pesquisa bibliográfica

Uma das principais características observadas nos artigos selecionados foi a presença do sexo feminino, estatisticamente relevante, nas análises feitas em três dos cinco estudos, sendo eles o de Uher et al.,¹⁴ Jansen et al.¹⁵ e Draganov et al.¹⁶ A origem dos estudos em sua maioria foi na Europa, especificamente em Portugal, de Carvalho et al.¹⁷, na Holanda, de Jansen et al.¹⁵ e em Barcelona, de Draganov et al.¹⁶ mas também foi encontrado um estudo de Zhang et al.¹⁰ na população Chinesa de Xangai.

Os estudos encontraram diversas variantes genéticas nas comparações feitas com os grupos caso-controle, e o estudo de Zhang et al.¹⁰ incluiu a análise de haplótipo. Os estudos de Zhang et al.¹⁰, Carvalho et al.¹⁷ e Draganov et al.¹⁶ encontraram o polimorfismo -174C>G rs1800795, o qual mostrou uma relação direta na produção de IL-6. Todos os dados coletados dos artigos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1- Comparação dos estudos observados examinando as variantes do gene IL6 em diferentes populações e suas associações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	Variante genética	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)	OR/Intervalo de confiança (I.C.)
R. Jansen et al.(11)	Gene expression in major depressive disorder	2016	Holanda	Identificar associações entre a expressão gênica e o status TDM usando a expressão gênica do sangue periférico em 1.848 indivíduos do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA), enquanto contabilizava múltiplas covariáveis demográficas e técnicas.	N = 882 (47.7%) 635 (34.4%) F = 594 (67.3%) 448 (70.6%)		RUCDR Infinita Biologics	Supreregulação vias de IL-6 Uma comunicação de reforço bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico foi proposta como parte da etiologia do TDM.		
Zhang et al.(7)	Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder	2016	Xangai	Analisamos a diferença de expressão de mRNA de IL6 entre pacientes com MDD virgens de drogas e controles normais, investigar se a IL6 está geneticamente associada ao TDM em uma população chinesa Han e realizar uma análise de eQTL (expression quantitative trait loci) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do risco das SNPs na expressão de mRNA de IL6 no cérebro.	N=50 C= 50	rs1800797 rs1800798 rs1800795 rs2069837 rs1524107	polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR)	Níveis de expressão de mRNA de IL6 no sangue periférico em pacientes virgens de drogas com transtorno depressivo maior é maior que o grupo controle, SNP rs1800797 mostrou associação significativa de IL6 no córtex frontal daqueles com alelo A	0.008	
Uher et al.(10)	Genome-Wide Pharmacogenetics of Antidepressant Response in the GENDEP Project	2010	Europa	O objetivo deste estudo foi identificar variantes genéticas subjacentes às diferenças individuais consideráveis em resposta ao tratamento antidepressivo. Os autores realizaram uma análise de associação de todo o genoma da melhora da gravidade da depressão com dois medicamentos antidepressivos.	N= 706 F=444(63%) Escitalopram (N=394) Nortriptyline (n=312)	rs7801617	Genotipagem	Descobriu que (os principais alelos do SNP rs1126757 no gene que codifica IL-11) e do SNP rs7801617 no gene IL-6 (C e G, respectivamente) previu uma pior resposta antidepressiva em resposta ao tratamento com escitalopram.	0.002	
Draganov et al.(12)	Association study of polymorphisms within inflammatory genes and methylation status in treatment response in major depression	2020	Barcelona	O principal objetivo do estudo foi investigar se a resposta ao tratamento em pacientes com TDM pode estar associada a variantes genéticas e seu estado de metilação em genes inflamatórios.	N = 153 F=105(69%) responder=91	rs2069824 rs10242595 rs12700386 rs1800795 rs1800797 rs2069835 rs2069837 rs2069840	PCR em tempo real	Com relação à IL6, os resultados atuais sugerem que o polimorfismo rs2069824 pode estar associado à resposta ao tratamento	0.04	
Carvalho et al.(13)	IL6-174G > C genetic polymorphism influences antidepressant treatment outcome	2016	Portugal	Este estudo visa avaliar o papel dos polimorfismos funcionais IL6-174G > C e IL6R D358A A > C em fenótipos de tratamento antidepressivo, especificamente remissão, recaída e depressão resistente ao tratamento (TRD)	N = 80	rs1800795	Genotipagem	O polimorfismo IL6-174G > C influencia o resultado do tratamento antidepressivo neste subgrupo de pacientes com TDM polimorfismo homocigoto GG, foram descritos para têm concentrações mais altas de IL-6 do que o genótipo G/C ou C/C.	0.038	0.068-0.869

Discussão

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que possui ação no cérebro devido à sua expressão em neurônios⁹. Zhang et al.¹⁰ analisaram a diferença da expressão de mRNA da IL-6 entre os pacientes com TDM que não usavam drogas para tratamento da doença e controles normais em uma população de Xangai. Além disso, eles procuraram associar o grau dos sintomas depressivos e a suscetibilidade ao TDM com o gene *IL6*. Por fim, realizaram uma análise de eQTL (*expression quantitative trait loci*) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do SNP de risco na expressão de mRNA de IL-6 no cérebro.

Como resultado, os pesquisadores observaram que o polimorfismo -597G>A teve uma alta relevância estatística entre os portadores de TDM. As taxas de expressão de IL-6 no córtex frontal em indivíduos com alelo A foi significativamente mais elevada (OR = 4,72, IC 95%: 1,60-13,89, P = 0,01). Apesar dessa relação estatística, o estudo encontrou algumas limitações, como a necessidade de analisar os tecidos cerebrais de forma mais ampla, visto que o TDM é um transtorno que altera a funcionalidade cerebral, além da baixa frequência do alelo A na amostragem, o que poderia diminuir o poder de análise estatístico dos testes usados.¹⁰

Um outro estudo procurou identificar associações entre a expressão gênica e o status de pacientes com TDM. A pesquisa buscou uma população heterogênea, mas a amostragem tinha indivíduos equivalentes aos achados epidemiológicos da doença, ou seja, mais mulheres do que homens, além de ter uma amostra com alto índice de massa corporal. A análise foi feita no período de dois anos e foram analisados um grupo de pacientes com TDM e/ou transtorno

de ansiedade atual ou anterior e um grupo controle saudável sem histórico de TDM¹⁵.

No mesmo estudo observou-se que houve uma diferença estatística relevante quando comparados os dados dos indivíduos do grupo TDM atual e os do grupo controle, o que pode indicar que os efeitos do estado do TDM na expressão gênica são mais fortes que os efeitos dos traços. Além disso, pôde-se observar pacientes com as vias da IL-6 suprarreguladas e a infrarregulação de Células NKs. Nesse sentido, níveis elevados de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias sugerem uma via causal de inflamação com o TDM. Com isso sugere-se que IL-6 e outras citocinas fazem parte de uma rede maior de proteínas que são mais expressas no TDM.¹⁵

Uher et al.¹⁴ se propuseram a identificar variantes genéticas relacionadas à resposta ao tratamento em pacientes europeus que foram tratados com os antidepressivos escitalopram e nortriptilina durante um período de 12 semanas. Essa análise farmacogenética buscou encontrar o desfecho genético dessas variantes associadas a uma melhora ou a uma piora na gravidade dos sintomas da depressão. Na relação entre os polimorfismos e o tratamento, os autores puderam constatar que o polimorfismo genético do gene da interleucina 6 e da interleucina 11 podem tornar os indivíduos com a variante vulneráveis ao desenvolvimento do TDM e a uma má resposta do tratamento com antidepressivos¹⁴.

O mesmo estudo conseguiu elucidar que o polimorfismo rs7801617 *IL-6A>C* no gene *IL6* desempenha um importante papel na resposta aos antidepressivos serotoninérgicos, visto que, em conjunto com a interleucina 11, a IL-6 atua produzindo mais acetilcolina nos neurônios, inibindo a produção de serotonina. Com menos serotonina produzida e menos excreção, os quadros se agravam para os pacientes que fazem uso desse medicamento, que inibe a recaptação de serotonina.¹⁴

Uma pesquisa realizada por Draganov et al.¹⁶ teve o intuito de investigar o desfecho do tratamento em pacientes com TDM e sua resposta em relação às variantes genéticas e seus estados de metilação nos genes inflamatórios. Logo, sugeriram que o polimorfismo rs2069824 do gene *IL6* pode estar associado à resposta ao tratamento do TDM, ainda que sua descoberta necessite de cuidado, visto que não foram feitas correções de comparações haplotípicas. Mesmo assim, os pesquisadores sugeriram um foco para a investigação desse gene, já que há correlação com pacientes portadores de TDM (p =Valor = 0,04; I.C. 1,55)¹⁶.

Outro achado deste estudo foi que o gene do receptor de IL-6 (*IL6R*) também tem relação com a resposta ao tratamento. Essa associação de IL-6 dependente de *IL6R* sugere que existe uma relação entre a IL-6 e o TDM. Essas variantes genéticas deixam claro que existe um papel desempenhado também na metilação de *IL6R*, em suma, porque foi observado que pacientes responsivos ao tratamento tem uma metilação mais alta do que não responsivos. Isso sugere que o polimorfismo do receptor pode estar associado a flutuações nos níveis periféricos de IL-6 em pacientes com pior prognóstico de tratamento¹⁶. Estudos anteriores também sugeriram que alterações de metilação podem ocorrer mais em pacientes com TDM.^{18,19}

Por fim, Carvalho et al.¹⁷ analisaram a ação do polimorfismo funcional *IL6* -174G>C e do polimorfismo *IL6R* D358A A>C em pacientes sob tratamento com antidepressivos que tinham TDM resistente ao tratamento. Eles obtiveram dados estatísticos muito relevantes e observaram que pacientes com o polimorfismo -174G>C, quando heterozigotos (GC), apresentavam cerca de 75% menos risco de recaídas no tratamento se comparados com o homozigoto para o polimorfismo (GG) (*p*-Valor = 0,038; I.C.=0,068-0,869). Contudo, também se observou que o genótipo CC tem remissão mais cedo que os outros dois genótipos, com tempo médio de 6 semanas em comparação com 15 dos portadores dos genótipos GG/GC. Já o polimorfismo *IL6R* não teve relevância estatística nos achados desse estudo¹⁷.

No mesmo estudo, pôde-se observar que o alelo C está associado a uma menor produção da citocina pró inflamatória IL-6, enquanto que o alelo G está associado a níveis mais elevados. Portadores do genótipo homozigoto GG têm sido descritos como genótipo com perfil inflamatório mais elevado e, conseqüentemente, um risco maior para diagnóstico de TDM, seja no grau dos sintomas quanto no tratamento, que muitas vezes não é responsivo ao uso de medicamentos.¹⁷

Conclusão

Evidências sugerem uma condição sistêmica no TDM, visto que há presença significativa de dados que demonstram as alterações inflamatórias centrais e periféricas em pacientes com esse transtorno, as quais parecem fazer parte da fisiopatologia da doença. Essas citocinas pró-inflamatórias têm sido encontradas em altos níveis em pacientes deprimidos.

Devido ao fato de a IL-6 induzir alterações no cérebro, ativação de microglia e controlar a saúde dos neurónios e das células gliais, uma mudança na funcionalidade pode ocorrer, pois ela pode diminuir a expressão de serotonina e a captação das monoaminas. Logo, a possível relação entre o TDM e os polimorfismos no gene *IL6* se tornam mais tangíveis. Porém, novos estudos precisam ser realizados em diferentes populações, já que existem poucos estudos na área, para que assim possamos compreender mais a etiologia da doença e procurar melhorar a qualidade de vida dos portadores dessa condição.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Theisen, J. M.; Breitsameter, R. de M. M.; Breitsameter, G. Atuação da enfermagem no cuidado com fístula e enxerto arteriovenoso em hemodiálise. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*, [S. l.], v. 12, n. 37, p. 355-364, 2022. DOI: 10.24276/rrecien2022.12.37.355-364. Disponível em: <http://recien.com.br/index.php/Recien/article/view/573>
2. Parecer Técnico S/N - Doença Renal Crônica. PAD N° 789/2018: OE 16. Portaria GM N° 1675/2018. Doença Renal Crônica Disponível em: http://www.cofen.gov.br/parecer-de-camara-tecnica-no-0100-2020-ctln-cofen_85157.htm
3. Sostisso, CF, Olikszechen M, Sato MN, Oliveira, MASC, Karam S. Força de apreensão manual como instrumento de avaliação do risco de desnutrição e inflamação em pacientes em hemodiálise. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)*. 2020. 42(4):429-436.
4. Souza ABG, Chaves LD, Silva CM. *Enfermagem em clínica médica e cirúrgica: teoria e prática*. São Paulo (SP): Martinari, 2014.
5. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm. Florianópolis*, v.17, n.4. p. 758-764, out./dez. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
6. Maia SF, Cruz FWV, Silva EVB, Silveira FDR, Silva Jr. JNF. Cuidados de enfermagem ao paciente renal crônico em hemodiálise em uso de Cateter Duplo Lúmen. 2021 jan/dez; 13:410-414. DOI: <http://dx.doi.org/0.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9104>
7. Silva VLF, Takashi MH. Papel do enfermeiro frente a doença renal crônica dialítica na unidade de terapia intensiva. *REVISA*. 2021; 10(Esp.2): 826-32. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v10.nEsp2.p826a832>
8. Lucena AF, Magro CZ, Proença MCC, Pires AUB, Moraes VM, Aliti GB. Validação de intervenções e atividades de enfermagem para pacientes em terapia hemodialítica. *Rev Gaúcha Enferm.* 2017;38(3):e66789. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2017.03.66789>
9. Almeida, AL; Silva, IAS; Araujo, RV. Intervenções de enfermagem para prevenção e manejo das intercorrências durante a diálise. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, e206101522980, 2021.
10. Costa BCP, Duarte FHS, Lima MA, et al. Vivências do cuidado de enfermagem em Unidade de Diálise: Relato de Experiência. *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro*. 2020;10:e3084. DOI: <http://doi.org/10.19175/recom.v10i0.3084>

11. Andrade BRP, Barros FM, Lúcio HFA, Campos JF, Silva RC. Intensivist nurse performance in the collaborative model of continuous hemodialysis: links with patient safety. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03475. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018004603475>

12. Andrade BRP, Barros FM, Lúcio HFA, Campos JF, Silva RC. Experiência de enfermeiros no manejo da hemodiálise contínua e suas influências na segurança do paciente. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2019 [acesso ANO MÊS DIA]; 28: e20180046. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0046>

Autor de correspondência

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.
Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano. CEP:
72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
belbiomedica@gmail.com