

CA-125 e CCL2 podem indicar inflamação em pacientes em diálise peritoneal

CA-125 and CCL2 may indicate inflammation in peritoneal dialysis patients

Autores

Wander Valadares de Oliveira Júnior¹ 

Sylvia Dias Turani¹ 

Maria Aparecida Silva Marinho²

Sérgio Wyton Lima Pinto² 

Alba Otoni¹

Roberta Carvalho Figueiredo¹ 

Danyelle Romana Alves Rios¹ 

¹Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro Oeste, São João Del Rei, MG, Brasil.

²Complexo de Saúde São João de Deus, Centro de Nefrologia, Divinópolis, MG, Brasil.

Data de submissão: 24/11/2020.

Data de aprovação: 23/03/2021.

Correspondência para:

Danyelle Romana Alves
E-mail: danyelleromana@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0255>

RESUMO

Introdução: Alterações estruturais progressivas na membrana peritoneal ocorrem no decorrer do tratamento em diálise peritoneal (DP), resultando em um aumento de citocinas como CCL2 e alterações estruturais na membrana peritoneal desencadeando um aumento de CA-125 no dialisato, o que reflete um provável processo inflamatório local, com possível perda de células mesoteliais. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre CCL2 e CA-125 no plasma e no dialisato de pacientes submetidos à DP. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 41 pacientes submetidos à DP. As avaliações dos níveis de CA-125 e CCL2 foram realizadas utilizando ELISA de captura. As correlações foram estimadas usando a correlação de Spearman, e a investigação da associação entre as variáveis explicativas (CCL2) e a variável resposta (CA-125) foi feita pela razão bruta das médias aritméticas e ajustada utilizando modelos lineares generalizados. **Resultados:** Foi observada uma correlação positiva moderada entre os níveis de CA-125 e CCL2 no dialisato ($\rho = 0,696$). Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre os níveis no dialisato de CCL2 e CA-125 (RoM=1,31; IC = 1,20-1,43), que permaneceu após ajuste por idade (RoM = 1,31; IC=1,19-1,44) e pelo tempo de DP em meses (RoM=1,34, IC=1,22-1,48). **Conclusão:** A associação dos níveis de CA-125 com CCL2 no dialisato pode indicar que o processo inflamatório local leva a alterações temporárias ou definitivas na membrana peritoneal. Uma melhor compreensão desta patogênese pode contribuir para a descoberta de novos biomarcadores inflamatórios.

Descritores: Diálise Peritoneal; Antígeno Ca-125; Quimiocina CCL2; Doença Renal Crônica; Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Progressive structural changes in the peritoneal membrane occur over the course of treatment in peritoneal dialysis (PD), resulting in an increase in cytokines such as CCL2 and structural changes in peritoneal membrane triggering an increase in CA-125 in dialysate, which reflects a probable local inflammatory process, with possible loss of mesothelial cells. Thus, the current study aimed to evaluate the association between plasma and CCL2 and CA-125 dialysate levels in patients undergoing PD. **Methods:** Cross-sectional study was conducted with 41 patients undergoing PD. The assessments of CA-125 and CCL2 levels were performed using a capture ELISA. Correlations were estimated using Spearman's correlation and the investigation of the association between the explanatory variables (CCL2) and response variable (CA-125) was done for crude ratio of arithmetic means and adjusted utilizing generalized linear models. **Results:** A moderate positive correlation was observed between the levels of CA-125 and CCL2 in the dialysate ($\rho = 0.696$). A statistically significant association was found between the levels in the CCL2 and CA-125 dialysate (RoM=1.31; CI = 1.20-1.43), which remained after adjustment for age (RoM = 1.31; CI=1.19-1.44) and for time in months of PD (RoM=1.34, CI=1.22-1.48). **Conclusion:** The association of CA-125 levels with CCL2 in the dialysate may indicate that the local inflammatory process leads to temporary or definitive changes in peritoneal membrane. A better understanding of this pathogenesis could contribute to the discovery of new inflammatory biomarkers.

Keywords: Peritoneal Dialysis; CA-125 Antigen; Chemokine CCL2; Chronic Kidney Disease; Inflammation.



INTRODUÇÃO

Atualmente no Brasil, cerca de 133.000 pacientes com doença renal crônica (DRC) estão sendo submetidos à diálise, dos quais cerca de 92,3% passam por hemodiálise e 7,7% por diálise peritoneal (DP)^{1,2}.

O sucesso da DP é totalmente dependente de uma membrana peritoneal saudável e funcional³. No entanto, alterações estruturais progressivas na membrana peritoneal ocorrem na DP, incluindo perda de células mesoteliais, expansão da matriz extracelular submesotelial, e neoangiogênese^{4,5}. O aumento na permeabilidade e, conseqüentemente, o comprometimento ou perda da função de transporte de soluto e ultrafiltração da membrana peritoneal promove o desfecho clínico negativo e pode mudar com o tempo de tratamento. O transporte de solutos e a ultrafiltração são os aspectos mais importantes da função peritoneal e devem ser monitorados, longitudinalmente, em pacientes em DP. Uma das principais estratégias para estimar as funções da membrana peritoneal é o teste de equilíbrio peritoneal (PET), que avalia a taxa de transporte de soluto pela membrana peritoneal. Entretanto, o resultado do PET não reflete a integridade da membrana peritoneal, ou seja, a perda de células mesoteliais efetivas do peritônio. Além disso, alterações analíticas, inerentes à metodologia para a realização do PET, como a colorimetria, por exemplo, podem superestimar o valor de creatinina no dialisato quando os níveis de glicose são aumentados^{6,7}. Devido a isso, a busca por novos biomarcadores moleculares potencialmente representativos de alterações morfofuncionais peritoneais torna-se cada vez mais iminente.

O Antígeno do Câncer 125 (CA-125) no soro é tradicionalmente conhecido como um marcador tumoral no câncer de ovário. Como também é produzido pelas células mesoteliais do peritônio e não é capaz de atravessar os poros da membrana peritoneal devido a seu alto peso molecular (>200 kD), o CA-125 foi proposto como uma alternativa para avaliar a integridade da membrana peritoneal^{8,9}. Um estudo de coorte desenvolvido por Otoni et al. (2000)¹⁰, com 15 pacientes no início da DP, mostrou uma redução significativa nos níveis de CA-125 no dialisato após cerca de 60 dias de acompanhamento (22,0 U/mL ± 4,5 vs 4,8 U/mL ± 1,3). O aumento de CA-125 no dialisato pode ocorrer principalmente devido ao processo inflamatório intraperitoneal que estimula a degradação das células mesoteliais na membrana peritoneal^{11,12}.

Este processo inflamatório é caracterizado pelo aumento dos níveis de citocinas, como a interleucina

(IL) 2, IL-6, IL-10, IL-17, e Quimiocinas, como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1, do inglês *monocyte-1 chemo-attractive protein*), também conhecida como CCL2 (ligante 2 de quimiocina (motivo C-C) do inglês *C-C Motif Chemokine Ligand 2*)^{13,14}. Estudos demonstraram que o CCL2 tem um papel importante na patogênese de várias doenças inflamatórias e fibroses, incluindo nefropatia diabética¹⁵, fibrose renal¹⁶, e até mesmo fibrose peritoneal¹⁷. Com base nessas afirmações, níveis elevados de CCL2 no dialisato indicariam a presença de um processo inflamatório local. O CCL2 atua como um mediador para o recrutamento e ativação de monócitos/macrófagos, que são bem conhecidos por liberar citocinas pró-fibróticas, como o fator de transformação do crescimento (TGF- β , do inglês *transforming growth factor*) e o fator de crescimento de fibroblasto, que por sua vez promovem a transição epitélio-mesenquimal, perda de células mesoteliais, aumento dos níveis de CA-125 e, com o passar do tempo, perda da integridade da membrana peritoneal¹⁸.

Embora a DP ainda não seja a terapia renal substitutiva de escolha para a maioria das instituições que oferecem este tipo de serviço no Brasil e no mundo, este tipo de diálise oferece uma alternativa segura e, às vezes, a única alternativa para realizar a terapia renal substitutiva e manter vivas as pessoas com DRC terminal. Assim, encontrar novas estratégias que possam contribuir para o aperfeiçoamento da técnica garantindo uma maior sobrevida do paciente em DP é fundamental para alavancar a adesão a este tipo de terapia renal substitutiva. Entretanto, os estudos sobre a integridade e funcionalidade da membrana peritoneal, que determinam a permanência e o manejo de pacientes em DP, ainda são escassos na literatura. Neste sentido, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre os níveis no dialisato e plasma de CCL2 e os níveis no dialisato de CA-125 em pacientes submetidos à DP.

MATERIAL E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo transversal.

POPULAÇÃO DO ESTUDO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes em DP por pelo menos 90 dias e com 18 anos ou mais foram recrutados no Centro de Nefrologia do Complexo de Saúde São João de Deus - Divinópolis/MG, Brasil, em Agosto de 2011.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Do total de 74 pacientes elegíveis, 33 (44%) foram excluídos por atenderem a qualquer uma destas condições: a presença de doenças agudas, doenças autoimunes, neoplasias, ser HIV-positivo, ter apresentado um episódio de peritonite um mês antes e/ou um mês após a avaliação, gravidez, e não poder assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

PROTOCOLO DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada em agosto de 2011 durante consultas realizadas mensalmente aos pacientes do Centro de Nefrologia do Complexo de Saúde São João de Deus. Foram coletadas amostras biológicas, e informações sobre condições de saúde e uso de medicamentos foram obtidas dos prontuários médicos dos pacientes.

Todos os participantes tiveram 5 mL de sangue venoso coletado com seringas de polietileno e transferido para tubos contendo o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). As amostras foram centrifugadas a 3.500 rpm em temperatura ambiente por 15 minutos em uma centrífuga Novatecnica® modelo NT815 para obter o plasma. O plasma foi aliquoteado em tubos Eppendorf® e armazenado a -80°C até o momento das medições. Também foram coletados cerca de 10 mL de dialisato através de drenagem, por força da gravidade, a partir do banho de diálise, durante o tempo 0 do PET, utilizando um frasco esterilizado. Essas amostras foram posteriormente aliquoteadas em tubos Eppendorf® e armazenadas a -80°C até o momento das dosagens.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

VARIÁVEL RESPOSTA

Níveis de CA-125 (U/mL) no dialisado e níveis plasmáticos e no dialisado de CCL2 (pg/mL)

A determinação de CA-125 no dialisato e de CCL2 no dialisato e plasma foi realizada utilizando o kit *Quantikine Human CA-125/MUC16* e CCL2 (R & D Systems, Minneapolis, EUA) por ELISA de captura, seguindo estritamente as instruções do fabricante. As reações foram lidas utilizando o leitor de microplaca *VersaMax Microplate Reader* - Molecular Devices (EUA). O intervalo de referência e o coeficiente de variação intra e inter-ensaio de plasma de CA-125 fornecidos pelo fabricante foram de até 35 U/mL, 1,3%, e 5,5%, respectivamente. Entretanto, para o dialisato, não há nenhum ponto de corte ou valores

de referência. O intervalo de referência e o coeficiente de variação intra e inter-ensaio de plasma de CCL2 fornecidos pelo fabricante foram de 134 a 436 pg/mL, 5,8%, e 5,7%, respectivamente.

COVARIÁVEIS

As covariáveis do estudo foram sexo, idade, tempo de DP em meses, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg), presença de diabetes mellitus (DM), causa primária de DRC, e uso de medicamentos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas usando proporções e as variáveis contínuas por meio de médias e desvio padrão ou medianas e intervalo interquartil. As correlações entre os níveis no dialisato e plasma de CCL2, e a correlação entre a variável explicativa (níveis de dialisato e plasma de CCL2) com a variável resposta (níveis de CA-125) foram investigadas através da correlação de Spearman (ρ), uma vez que apresentavam uma distribuição assimétrica, observada pela análise de histogramas. A magnitude da correlação foi classificada em: valores de ρ até 0,40 - correlação fraca; ρ de 0,41 a 0,70 - correlação moderada; e ρ acima de 0,70 - correlação forte¹⁹.

Para investigar se os níveis no dialisato e plasma de CCL2 estavam independentemente associados à variável resposta (níveis de CA-125 no dialisato), a razão de médias aritméticas (RoM, do inglês *ratio of arithmetic means*) bruta foi estimada e ajustada usando modelos lineares generalizados (“*Family Range*” e função de ligação logarítmica). Este modelo não considera o pressuposto de normalidade na distribuição de variáveis resposta. Após análise univariada, a RoM foi ajustada para as principais variáveis que poderiam confundir a associação encontrada, de acordo com a literatura^{11,14,20} e com os dados coletados pelo estudo. As RoMs brutas foram ajustadas para idade (Modelo 1) e depois para tempo em DP (Modelo 2). As associações com valor de $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas. Todas as demais covariáveis descritas neste artigo foram mantidas apenas na análise descritiva dos dados. Todas as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico STATA, versão 14.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São João Del-rei

e do Complexo de Saúde São João de Deus - CAAE - 19284613.5.0000.5545 e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO

A maioria dos participantes eram homens (51,2%), com média de idade de 63,1 anos, e tempo mediano em DP de 27 meses (IQ = 14-42). Em média, eles apresentavam um IMC de 24,5 (DP = 4,4), 58,5% tinham DM, pressão arterial sistólica média de 142,0 (DP = 20,9) mmHg e pressão arterial diastólica média de 80 (IQ = 80-90) mmHg. A doença primária mais prevalente foi a nefropatia diabética (31,7%), seguida pela nefrosclerose hipertensiva (24,4%). Os anti-hipertensivos mais utilizados foram os diuréticos (85,4%), seguidos pelos antagonistas dos receptores de angiotensina (ARA) (53,7%) e os β -bloqueadores (48,4%). Além disso, 31,7% dos participantes usaram insulina e 56,1% usaram estatinas. A concentração média de dialisato de CA-125 foi de 17 U/mL e de CCL2 foi de 278,4 pg/mL (Tabela 1).

MEDIÇÕES DE PLASMA

Ao investigar a correlação entre os níveis de CCL2 no plasma e dialisato, nenhuma correlação estatisticamente significativa foi encontrada ($\rho=0,04$, valor de $p=0,79$). Também não houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de plasma de CCL2 e os níveis de CA-125 no dialisato (Figura 1).

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre os níveis de plasma de CCL2 e os níveis de CA-125 no dialisato, nem na análise

TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES EM DP. DIVINÓPOLIS - MINAS GERAIS - BRASIL

Variáveis	n=41
Idades (anos)	63,1 (14,9)
Sexo	
Masculino [n (%)]	21 (51,2%)
Principais causas de DRC [n (%)]	
Nefropatia diabética	13 (31,7%)
Nefrosclerose hipertensiva	10 (24,4%)
GNC	8 (19,5%)
DRP, CAKUT e uropatia obstrutiva	6 (14,6%)
Etiologias desconhecidas	4 (9,8%)
Pressão arterial	
Pressão sistólica (mmHg)	142,0 (20,9)
Pressão diastólica (mmHg)	80 (80-90)
Diabetes	24 (58,5%)
IMC (kg/m ²)	24,5 (4,4)
Uso de medicamentos	
β -bloqueadores	22 (48,4%)
Antagonistas dos canais de cálcio	17 (35,5%)
ARA	22 (53,7%)
IECA	2 (4,9%)
Diuréticos	35 (85,4%)
Ansiolíticos/Antidepressivos	16 (39,0%)
Suplementos Vitamínicos	15 (32,2%)
Ácido acetilsalicílico	20 (48,8%)
Estatinas	23 (56,1%)
Insulina	13 (31,7%)
Tempo em DP (meses)	27 (14-42)
CA-125 (U/mL)	17 (8,7–28,7)
CCL2 (pg/mL)	278,40 (114,6-448)

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão para dados com distribuição simétrica, mediana (intervalo interquartil) para dados com distribuição assimétrica. As variáveis categóricas são apresentadas usando proporções: n (%). IMC: índice de massa corporal; DRC: doença renal crônica; GNC: Glomerulonefrite Crônica; DRP: Doença Renal Policística; CAKUT: Anomalias congênitas dos rins e trato urinário; DP: diálise peritoneal; ARA: antagonistas dos receptores de angiotensina; IECA: Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina.

univariada nem após ajuste para variáveis de confusão (Tabela 2).

MEDIDAS DE DIALISATO

Foi observada uma correlação significativa, moderada e positiva entre os níveis de CA-125 e CCL2 no dialisato ($\rho = 0,696$; $p < 0,05$) (Figura 2).

Foi encontrada uma associação significativa entre os níveis no dialisato de CCL2 e os níveis de

Figura 1. Correlação entre os níveis de CA-125 no dialisato e os níveis no plasma de CCL2.

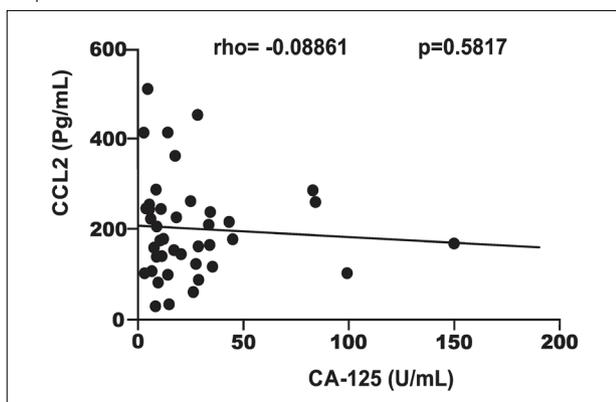


TABELA 2 RAZÃO DE MÉDIAS ARITMÉTICAS (RoM) BRUTA E AJUSTADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CA-125 NO DIALISATO E NÍVEIS NO PLASMA DE CCL2. DIVINÓPOLIS - MINAS GERAIS - BRASIL

Multivariada			
	Bruta RoM (IC95%)	Modelo 1 RoM (IC95%)	Modelo 2 RoM (IC95%)
CCL2	0,96 (0,80-1,16)	0,96 (0,81-1,16)	0,96 (0,81-1,17)

A RoM obtida pela exponencial do parâmetro resultante do Modelo Linear Generalizado com distribuição Gama. CA-125: Antígeno do Câncer - 125; CCL2: Ligante 2 de quimiocina (motivo C-C)

Modelo 1: RoM bruta + idade.

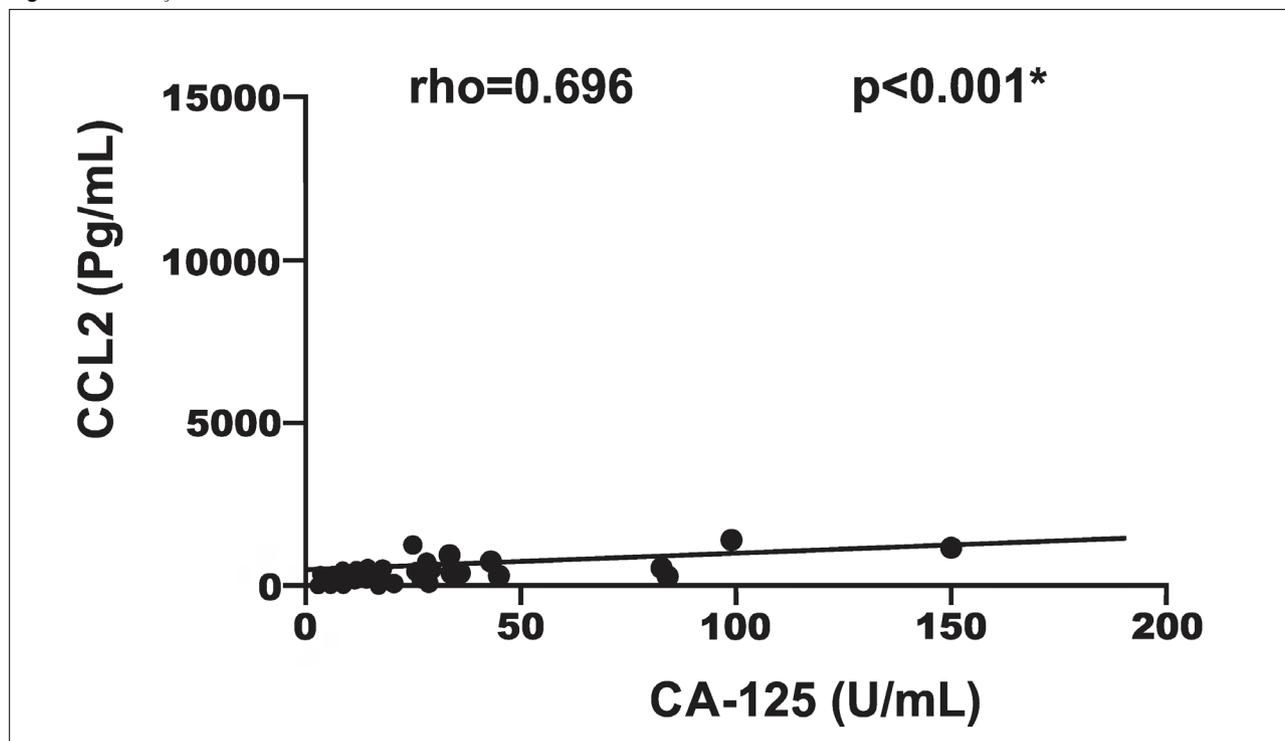
Modelo 2: Modelo 1+ tempo em DP (meses)

TABELA 3 RAZÃO DE MÉDIAS ARITMÉTICAS (RoM) BRUTA E AJUSTADA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CA-125 E CCL2 NO DIALISATO DE PACIENTES COM DRC EM DP. DIVINÓPOLIS - MINAS GERAIS - BRASIL

Multivariada			
	Bruta RoM (IC95%)	Modelo 1 RoM (IC95%)	Modelo 2 RoM (IC95%)
CCL2	1,31 (1,20-1,43)*	1,31 (1,19-1,44)*	1,34 (1,22-1,48)*

A RoM obtida pela exponencial do parâmetro resultante do Modelo Linear Generalizado com distribuição Gama. CA-125: Antígeno do Câncer - 125; CCL2: Ligante 2 de quimiocina (motivo C-C)

Modelo 1: RoM bruta + idade. Modelo 2: Modelo 1+ tempo em DP (meses)

Figura 2. Correlação entre os níveis de CA-125 e os níveis de CCL2 no dialisato.

CA-125 (RoM=1,31; IC=1,20-1,43; $p<0,05$) na análise univariada. Para cada unidade de medida aumentada nos níveis de CCL2 no dialisato, os níveis de CA-125 no dialisato foram, em média, 31% mais altos. Esta associação permaneceu estatisticamente significativa após ajuste para idade (RoM=1,31; IC=1,19-1,44; $p<0,05$) e para tempo em meses em DP (RoM=1,34, IC=1,22-1,48; $p<0,05$). Para cada unidade de medida

aumentada nos níveis de CCL2 no dialisato, os níveis de CA-125 no dialisato foram, em média, 34% mais altos, mesmo após ajustes para todas as variáveis de confusão (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo envolvendo pacientes em diálise peritoneal mostrou que níveis elevados de CA-125 no dialisato estão associados a níveis elevados de CCL2 no dialisato, mesmo após ajustes para fatores de confusão importantes, como idade e tempo em DP, avaliados no modelo multivariado. Também não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de plasma e dialisato de CCL2, assim como não houve correlação ou associação estatisticamente significativa entre os níveis de plasma de CCL2 e os níveis de dialisato de CA-125.

Estes achados corroboram a hipótese de que o aumento em CCL2 no dialisato devido à inflamação local da membrana peritoneal causa danos às células mesoteliais do peritônio e, conseqüentemente, aumenta os níveis de CA-125. Eles também reforçam que a inflamação crônica sistêmica, característica do processo de diálise, pode não influenciar os altos níveis desses biomarcadores na diálise, uma vez que não observamos uma associação entre níveis de soro e de dialisato. Lambie et al. (2013)²⁰ também relataram que o CCL2 presente no dialisato é produzido predominantemente dentro do peritônio em pacientes em DP. Outros estudos mostram que o CA-125 presente no dialisato é predominantemente produzido dentro do peritônio, com influência mínima dos níveis séricos, principalmente devido ao peso molecular que impossibilita a passagem através dos poros da membrana peritoneal^{21,22}.

O CCL2 tem sido sugerido como um importante quimioatraente de monócitos e macrófagos para a região peritoneal, sendo as principais células presentes em processos inflamatórios, especialmente em episódios de peritonite. Outros estudos também mostraram que o CCL2 está envolvido no processo de neoangiogênese na membrana peritoneal^{14,23}. Com o aumento de novos vasos sanguíneos na membrana peritoneal, o paciente em DP teria um aumento na taxa de transporte de soluto, o que resultaria em uma diminuição na ultrafiltração, culminando na perda da capacidade de diálise da membrana peritoneal. Além disso, o CCL2 participa da iniciação e progressão da fibrose peritoneal, que pode modificar a biologia de células residentes, estimulando a transição epitélio-mesenquimal da membrana peritoneal, e mais uma vez promovendo a perda de sua funcionalidade²⁴.

Estudos demonstraram que durante o processo de degradação da membrana peritoneal, os níveis de CA-125 aumentam na cavidade peritoneal, e tendem a diminuir à medida que ocorre fibrose da membrana peritoneal; portanto, pode-se inferir que os níveis de CA-125 no dialisato podem ser um importante biomarcador da inflamação e da integridade da massa mesotelial do peritônio¹².

As alterações nas concentrações de CA-125 no dialisato variam com o tempo independentemente da ocorrência de processos infecciosos característicos da DP (peritonite). Este fato provavelmente indica mudanças no perfil celular da membrana peritoneal em pacientes submetidos à DP²⁵. Entretanto, devido à grande variabilidade interindividual, possivelmente causada por diferenças no número de células mesoteliais que expressam o CA-125, uma única medição geralmente não é decisiva e informativa para a tomada de decisão.

Portanto, são recomendados estudos longitudinais para avaliar os níveis de CA-125 no dialisato ao longo da duração da DP, não apenas como um marcador da integridade da membrana peritoneal, mas também como um possível biomarcador do processo inflamatório local. Um aumento nos níveis de CA-125 no dialisato sugere um dano maior de células mesoteliais da membrana peritoneal, supostamente devido a um processo inflamatório local. Acredita-se que a principal importância de identificar os níveis de CA-125 na diálise de pacientes em DP para determinar a perda da função da membrana peritoneal é a quantificação de células mesoteliais e o acompanhamento individualizado. Estas informações permitiriam observar o aumento nos níveis desta molécula em curto prazo, revelando um processo inflamatório local, perda de células mesoteliais e um conseqüente aumento na taxa de transporte de solutos pela membrana peritoneal, o que, dependendo da diurese residual do indivíduo, pode contraindicar a permanência na DP. Neste contexto, os níveis de CA-125 podem indicar uma saída mais precoce do paciente deste tipo de diálise, sem necessariamente ter que esperar pelos efeitos deletérios de uma diálise inadequada.

Os resultados deste estudo podem ser utilizados na prática clínica para a tomada de decisões e manutenção do paciente em DP com base em dados concretos sobre sua viabilidade. No entanto, é importante notar algumas limitações. Entre eles, o desenho transversal do estudo não permite fazer inferências causais, já que este desenho não garante a temporalidade. Além disso, utilizamos algumas informações de uma fonte secundária (registros de pacientes) que nem sempre são claras. Além disso, o tamanho da amostra de nosso estudo foi pequeno, apesar de fornecer dados de 74 pacientes em DP de um grande centro de nefrologia no Brasil.

Quanto aos pontos fortes, este foi o primeiro estudo realizado no Brasil que sugere o uso de CA-125 como um possível biomarcador inflamatório e o uso de um modelo de análise multivariada que garanta maior robustez à investigação.

Em conclusão, nossos achados mostram que níveis de CCL2 no dialisato estão associados aos níveis de CA-125 também no dialisato em pacientes em DP, mesmo após ajuste para importantes fatores de confusão. Este achado indica o papel do CA-125 no processo inflamatório local, além de reforçar a ação do CCL2 na inflamação em pacientes em DP. A associação de CA-125 com CCL2 pode indicar que o processo inflamatório local leva a alterações temporárias ou definitivas (fibrose) da membrana peritoneal e, conseqüentemente, à perda da integridade da membrana peritoneal e sua falha no processo de ultrafiltração. Uma melhor compreensão desta patogênese pode contribuir para a descoberta de novos biomarcadores inflamatórios, mas ainda é necessário realizar mais estudos, especialmente os longitudinais, para avaliar se estes biomarcadores podem ser úteis para a tomada de decisões no manejo de pacientes em DP, com o objetivo de prolongar a vida útil das membranas peritoneais, bem como a técnica de DP.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMIG e à CNPq/Brasil. Este estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores afirmam que não há conflito de interesses no desenvolvimento do estudo.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR

W. V. Oliveira Junior, D. R. Alves Rios, R. C. Figueiredo tiveram pleno acesso a todos os dados do estudo e assumem a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. W. V. Oliveira Junior e S. D. Turani também conceberam e projetaram os experimentos. W. V. Oliveira Junior, S. D. Turani, D. R. Alves Rios e R. C. Figueiredo realizaram os experimentos. W. V. Oliveira Junior, D. R. Alves Rios, e R. C. Figueiredo analisaram os

dados. W. V. Oliveira Junior, D. R. Alves Rios, e R. C. Figueiredo escreveram o artigo. M. A. S. Marinho, S. L. W. Pinto e A. Otoni contribuíram igualmente.

REFERÊNCIAS

1. Moura L, Prestes IV, Duncan BB, Thome FS, Schmidt MI. Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *BMC Nephrol*. 2014 Jul;15:111.
2. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia. São Paulo: SBN; 2019.
3. Htay H, Johnson DW, Craig JC, Schena FP, Strippoli GF, Tong A, et al. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing catheter-related infections in chronic peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May;(5):CD004680.
4. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia*. 2018 Jan/Feb;38(1):8-12.
5. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C, et al. Multicenter registry analysis of center characteristics associated with technique failure in patients on incident peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul;12(7):1090-9.
6. Farrell SC, Bailey MP. Measurement of creatinine in peritoneal dialysis fluid. *Ann Clin Biochem*. 1991 Nov;28(Pt 6):624-5.
7. Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull*. 1987;7(3):138-48.
8. Yayar O, Eser B, Bozkurt A. Relationship between peritoneal permeability with inflammation and subclinical atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *J Turgut Ozal Med Cent*. 2018;25(1):45-50.
9. Panorchan K, Davenport A. Diagnostic and prognostic role of peritoneal CA 125 in peritoneal dialysis patients presenting with acute peritonitis. *BMC Nephrol*. 2014 Sep;15:149.
10. Otoni A, Melo JRC, Rodrigues VL. Seguimento Longitudinal dos Níveis de CA-125, no dialisado e no plasma de pacientes portadores de insuficiência renal crônica em diálise peritoneal contínua ambulatorial. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); 2000.
11. Redahan L, Davenport A. Peritoneal dialysate effluent and serum CA125 concentrations in stable peritoneal dialysis patients. *J Nephrol*. 2016 Jun;29(3):427-34.
12. Jovanović NŽ, Trbojević-Stanković JB, Nešić DM, Obrenović RŽ, Boričić NI, Stojimirović BB. Cancer antigen 125 concentrations in patients on chronic peritoneal dialysis: relationship with dialysis quality and membrane transport properties. *Arch Biol Sci*. 2018;70(1):13-20.
13. Velloso MSS, Otoni A, Sabino AS, Castro WV, Pinto SWL, Marinho MAS. Peritoneal dialysis and inflammation. *Clin Chim Acta*. 2014 Mar;430:109-14.
14. Zhou L, Wen F, Chen G, Liu J, Liu H, Peng Y, et al. Cytokine profiles in peritoneal dialysis effluent predicts the peritoneal solute transport rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Nov;8(11):20424-33.
15. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, Atkins RC, Rollin BJ, Tesch GH. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(1):73-80.
16. Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Kitagawa K, Ishida Y, et al. Gene therapy via blockade of monocyte chemoattractant protein-1 for renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):940-8.

17. Chen YT, Hsu H, Lin CC, Pan SY, Liu SY, Wu CF, et al. Inflammatory macrophages switch to CCL17-expressing phenotype and promote peritoneal fibrosis. *J Pathol.* 2020;250(1):55-66.
18. Lee SH, Kang HY, Kim KS, Nam BY, Paeng J, Kim S, et al. The monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CCR2 system is involved in peritoneal dialysis-related epithelial-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells. *Lab Invest.* 2012;92(12):1698-711.
19. Pett MA, Lackey NR, Sullivan JJ. Making sense of factor analysis: the use of factor analysis for instrument development in health care research. London: SAGE Publications, Inc.; 2003.
20. Lambie M, Chess J, Donovan KL, Kim YL, Do JY, Lee HB, et al. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec;24(12):2071-80.
21. Krediet RT. Dialysate cancer antigen 125 concentration as marker of peritoneal membrane status in patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2001 Nov/Dec;21(6):560-7.
22. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016 Apr;70(4):380-9.
23. Roy A, Kolattukudy PE. Monocyte chemoattractant protein-induced protein (MCP-1) promotes inflammatory angiogenesis via sequential induction of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Cell Signal.* 2012 Nov;24(11):2123-31.
24. Farhat K, Van Ittersum, FJ, Ter Wee PM, Paauw NJ, Beelen RHJ, Douma CE. Initiation of peritoneal dialysis in the first weeks after catheter insertion: a comparison of a neutral-pH, low-GDP PD fluid and a conventional PD fluid. *Clin Nephrol.* 2018;89(2):75-82.
25. Parikova A, Hrubá P, Krejčík Z, Stranecký V, Franeková J, Krediet RT, et al. Peritoneal dialysis induces alterations in the transcriptome of peritoneal cells before detectable peritoneal functional changes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Jan;318(1):F229-F37.