www4.Unifsanet.com.br/revista
Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 13, n. 2, art. 6, p. 76-90, maio./ago. 2026
ISSN Eletrônico: 2358-7946
http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2026.13.2.6

# Associação dos Níveis da Quimiocina CCL5 com os Estágios da Doença Renal do Diabetes

# Association of Chemokin CCL5 Levels with the Stages of Diabetes Kidney Disease

**Amanda Camargo**
Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu
E-mail: amandacamargo2002@gmail.com
**Fernanda Santos de Oliveira**
Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu
E-mail: 1feoliveiras@gmail.com
**Letícia Gonçalves Resende Ferreira**
Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São João Del-Rei
E-mail: leticiagrf@ufsj.edu.br
**Alba Otoni**
Doutorado em Infectologia e Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais
albaotoni@ufsj.edu.br
**Caroline Pereira Domingueti**
Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Minas Gerais
caroldomingueti@ufsj.edu.br

**Endereço: Amanda Camargo**
Universidade Federal de São João del-Rei Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour. CEP: 35.501-296. MG.
**Endereço: Fernanda Santos de Oliveira**
Universidade Federal de São João del-Rei Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour. CEP: 35.501-296. MG.
**Endereço: Letícia Gonçalves Resende Ferreira**
Universidade Federal de São João del-Rei Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour. CEP: 35.501-296. MG.
**Endereço: Alba Otoni**
Universidade Federal de São João del-Rei Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour. CEP: 35.501-296. MG.
**Endereço: Caroline Pereira Domingueti**
Universidade Federal de São João del-Rei Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Bairro Chanadour. CEP: 35.501-296. MG.

**Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues**

**Artigo recebido em 06/10/2026. Última versão recebida em 07/10/2026. Aprovado em 08/10/2026.**

**Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).**

**Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação**

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação dos níveis séricos e urinários da quimiocina CCL5 com os estágios da doença renal do diabetes em fase não dialítica. **Método:** Foram incluídos no estudo 80 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com doença renal crônica não dialítica atendidos nos ambulatórios de nefrologia de um hospital de grande porte e da Policlínica de Divinópolis, Minas Gerais. A albuminúria foi dosada por imunoturbidimetria, os níveis séricos e urinários de creatinina foram determinados pelo método colorimétrico de Jaffé modificado, e foi calculada a relação albumina/creatinina (RAC) urinária. A taxa de filtração glomerular (eTFG) foi calculada por meio da equação CKD-EPI. Os níveis séricos e urinários de CCL5 foram determinados pelo método ELISA e foi calculada a relação CCL5/creatinina urinária. Foi considerado significativo um valor $p<0,05$. **Resultados:** Os pacientes com RAC ≥ 30 mg/g apresentaram uma tendência de aumento da relação CCL5/creatinina urinária em comparação com aqueles que possuem RAC<30 mg/g ($p=0,095$). Os pacientes com eTFG<15 mL/min/1,73m$^2$ apresentaram níveis séricos de CCL5 maiores do que aqueles com eTFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m$^2$ ($p=0,010$). **Conclusão:** A tendência de aumento da relação CCL5/creatinina urinária nos pacientes com albuminúria aumentada sugere uma associação entre a inflamação local nos rins e o aumento da albuminúria. O aumento dos níveis séricos de CCL5 nos pacientes com doença renal crônica em estágio terminal sugere uma exacerbação da inflamação sistêmica nestes pacientes.

**Palavras-chaves:** Quimiocina CCL5. Diabetes Mellitus Tipo 2. Mediadores da Inflamação. Insuficiência Renal Crônica. Nefropatias Diabéticas.

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the association of serum and urinary levels of the chemokine CCL5 with the stages of diabetic kidney disease in non-dialysis patients. **Method:** The study included 80 patients with type 2 diabetes mellitus attended at the nephrology outpatient clinics of a large hospital and the Polyclinic of Divinópolis, Minas Gerais. Albuminuria was measured by immunoturbidimetry, serum and urinary creatinine levels were determined using the modified Jaffé colorimetric method, and the urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR) was calculated. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI equation. Serum and urinary CCL5 levels were determined by ELISA, and the urinary CCL5-to-creatinine ratio was calculated. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Patients with ACR ≥ 30 mg/g showed a trend towards an increase in the urinary CCL5/creatinine ratio compared to those with ACR < 30 mg/g ($p = 0.095$). Patients with eGFR < 15 mL/min/1.73m² had higher serum CCL5 levels than those with eGFR between 15 and 29 mL/min/1.73m² ($p = 0.010$). **Conclusion:** The trend towards increased urinary CCL5/creatinine ratio in patients with elevated albuminuria suggests an association between local kidney inflammation and increased albuminuria. The elevated serum CCL5 levels in patients with end-stage chronic kidney disease indicate exacerbated systemic inflammation in these patients.

**Keywords:** Chemokine CCL5. Diabetes Mellitus Type 2. Inflammation Mediators. Renal Insufficiency Chronic. Diabetic Nephropathies.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais complicações microvasculares metabólicas que podem acometer portadores de diabetes mellitus (DM) dos tipos 1 e 2, afetando 30% a 40% destes pacientes[1,2]. Denominada doença renal do diabetes (DRD), tem como característica a disfunção e lesão de células renais e vasculares devido aos níveis elevados de glicemia[3]. Ela possui curso inicial silencioso, apresentando sintomas apenas nos estágios mais avançados, quando surgem as complicações associadas, principalmente problemas cardiovasculares e insuficiência renal, que requer diálise ou até mesmo transplante renal, o que piora o prognóstico e reduz a sobrevida dos pacientes acometidos. Por esse motivo é importante que se obtenha uma melhora nas estratégias clínicas e laboratoriais para o diagnóstico e acompanhamento da DRD, para que não haja um agravamento na progressão da doença[4,5].

Atualmente, o diagnóstico da DRD é definido por meio da associação de dois parâmetros laboratoriais que são marcadores estruturais e funcionais dos rins. A presença de albuminúria aumentada e/ou de taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida por um período superior a 3 meses estabelece o diagnóstico da DRD[2]. A avaliação da progressão da DRD por meio da combinação da TFG estimada (eTFG) com a albuminúria é muito importante e auxilia na tomada de decisões na prática clínica, entretanto, possui algumas limitações. Há a possibilidade de erros na classificação da progressão por conta das variabilidades biológicas individuais de cada paciente ou de fatores que podem interferir na estimativa da TFG ou no exame de albuminúria. Além disso, nem todos os pacientes com síndrome metabólica e DM2 desenvolvem albuminúria, podendo ocorrer queda da TFG na ausência de marcadores de lesão renal. No caso de pacientes idosos, ainda há incerteza de que o declínio da TFG e aumento da albuminúria estão realmente relacionados com a DRD[3,6]. Por fim, essa abordagem não individualiza o prognóstico do paciente, limitando a conduta preventiva e terapêutica de forma particularizada conforme a previsão de evolução do quadro clínico de cada indivíduo[3,7].

Tendo isso em vista, é de extrema importância a padronização de novos métodos laboratoriais para o acompanhamento da progressão da DRD. Tem sido observado que a inflamação possui um papel importante no desenvolvimento e evolução da DRD. A lesão celular causada pela hiperglicemia, provoca a liberação de mediadores inflamatórios que incluem as quimiocinas, levando ao recrutamento de células inflamatórias como os macrófagos, monócitos e linfócitos T ativados para o rim. Esse acúmulo de células no glomérulo produz citocinas, espécies reativas de oxigênio (ROS) e proteases, que causam

lesões renais e fibrose, contribuindo para a progressão da DRD[6]. Portanto, a identificação do papel das quimiocinas nas vias inflamatórias pode contribuir para que elas sejam usadas como marcadores da progressão da DRD, garantindo assim o estabelecimento de medidas terapêuticas adequadas, de modo a prevenir a evolução da DRD e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

As quimiocinas são uma família de pequenas citocinas que controlam a migração e residência de subtipos definidos de leucócitos por meio de quimiotaxia. A quimiocina CCL5 (RANTE), está presente na família das beta-quimiocinas e é classificada como uma quimiocina inflamatória[8]. Ela é um quimioatraente de macrófagos, células T e granulócitos para locais inflamatórios e é expressa por várias células como os fibroblastos, células mesangiais e células epiteliais tubulares do rim. A expressão de CCL5 tem uma correlação com a proteinúria e inflamação intersticial e seus níveis plasmáticos e urinários aumentados são associados a microalbuminúria em pacientes com DM2[9].

Segundo estudos realizados por Feng e cols.[9], foi constatado que o mRNA da CCL5 encontrado na urina estava relacionado ao declínio da função renal e ao grau de fibrose intersticial renal, sugerindo que essa quimiocina poderia prever de forma independente a progressão da DRD e ser utilizada como biomarcador prognóstico para a doença.

Diante do exposto, o presente artigo visa investigar se há uma associação entre os níveis séricos e urinários da CCL5 com os estágios da doença renal do diabetes em fase não dialítica. Caso o estudo demonstre essa associação, estudos longitudinais poderão ser realizados para avaliar o valor preditivo da CCL5 na progressão da DRD.

## 2 MÉTODO

### 2.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal que atende ao rigor científico para pesquisas observacionais seguindo as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement* (STROBE).

### 2.2 População

Foram incluídos no estudo todos os pacientes (80 pacientes) com diagnóstico clínico e laboratorial de DM2 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022) com doença renal crônica

(DRC) não dialítica, com idade acima de 18 anos, atendidos no ambulatório de nefrologia de um hospital de grande porte no Centro-Oeste Mineiro e no ambulatório municipal de nefrologia que está inserido na Policlínica da cidade de Divinópolis-Minas Gerais no período de março a dezembro de 2023, que possuem dados clínicos e laboratoriais registrados em prontuário.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram processo infeccioso ou inflamatório em desenvolvimento, câncer, alcoolismo, tabagismo, doença hepática, gravidez, história de transplante renal ou estiveram realizando hemodiálise ou diálise peritoneal.

### 2.3 Dados Clínicos e Laboratoriais

A coleta dos dados clínicos e laboratoriais foi realizada por meio de entrevista semiestruturada guiada por instrumentos e os dados faltantes foram obtidos a partir de consulta aos prontuários dos participantes.

Foram coletadas, de cada participante do estudo, amostras de 4 mL de sangue venoso sem anticoagulante e amostra aleatória de 50 mL de urina com tempo mínimo de duas horas de retenção urinária. As amostras de sangue e de urina foram centrifugadas e o sobrenadante foi aliquotado e armazenado a -80°C.

A albuminúria foi dosada pelo método imunoturbidimétrico. Os níveis de creatinina no soro e na urina foram determinados por meio do método colorimétrico de Jaffé modificado. Os níveis de albuminúria foram divididos pelos níveis de creatinina urinária para obtenção da relação albumina/creatinina (RAC) com o objetivo de normalização e correção do erro de diluição da amostra de urina[11]. A TFG foi calculada por meio da equação CKD-EPI[10]. Os níveis séricos e urinários da Quimiocina CCL5/RANTES foram determinados pelo método de ELISA.

### 2.4 Análise Estatística

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com os estágios de albuminúria (A1: < 30 mg/g; A2: 30 a < 300 mg/g; e A3: ≥ 300 mg/g); e foram posteriormente reagrupados em dois grupos de acordo com os níveis de albuminúria (normal: < 30 mg/g; e aumentada: ≥ 30 mg/g). Os pacientes também foram divididos em quatro grupos de acordo com os estágios da taxa de filtração glomerular estimada (G3a: 45 a

59mL/min/1,73m$^2$; G3b: 30 a 44mL/min/1,73m$^2$; G4: 15 a 29 mL/min/1,73m$^2$; e G5: < 15 mL/min/1,73m$^2$)[11].

Os resultados obtidos foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS 20.0. Foi realizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk para as variáveis contínuas. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal, foram calculados os valores de média e desvio-padrão, e empregado o método ANOVA para localizar diferenças entre os grupos e o teste T para comparação entre dois grupos. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, foram calculadas a mediana e o percentis 25% e 75%, e foi empregado o método Kruskal Wallis H para localizar diferenças entre os grupos e o teste Mann Whitney U para comparação entre dois grupos. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

### 2.5 Aspectos Éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São João Del Rei – Campus Centro Oeste (CEP CCO) (CAAE: 95940718.1.0000.5545). Além disso, todos os participantes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em conformidade com as normas estabelecidas na resolução 466/2012 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

## 3. RESULTADOS

As características sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes eram idosos (idade superior a 60 anos), possuíam tempo de evolução do diabetes mellitus acima de 10 anos, eram portadores de hipertensão arterial e de dislipidemia e apresentavam sobrepeso. Os medicamentos mais utilizados pelos pacientes eram a metformina, hipolipemiantes, anti-hipertensivos diuréticos, bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e insulina.

**Tabela 1 – Características sociodemográficas, hábitos de vida e clínicas dos pacientes com doença renal do diabetes atendidos nos ambulatórios de nefrologia de um município do Centro-Oeste Mineiro no ano de 2023.**

| Variáveis | n, % |
|---|---|
| Sexo Feminino | 41 (51,3) |
| Sexo Masculino | 39 (48,8) |

| | |
|---|---|
| Idade < 60 anos | 14 (17,5) |
| Idade ≥ 60 anos | 66 (82,5) |
| Tabagismo Prévio | 25 (31,3) |
| Ingestão de Bebida Alcoólica | 19 (23,8) |
| Prática de Atividade Física | 17 (21,3) |
| Sobrepeso e/ou Obesidade (IMC ≥ 25 kg/m$^2$) | 54 (67,5) |
| Pressão Arterial Sistólica > 120 mmHg | 61 (76,3) |
| Pressão Arterial Diastólica > 80 mmHg | 24 (30,0) |
| Tempo de Evolução do Diabetes Mellitus ≥ 10 anos | 62 (77,5) |
| Retinopatia Diabética | 12 (15,0) |
| Neuropatia Diabética | 3 (3,8) |
| Catarata | 44 (55,0) |
| História de Trombose | 4 (5,0) |
| Pé Diabético | 4 (5,0) |
| História de Acidente Vascular Encefálico | 6 (7,5) |
| História de Angina | 17 (21,3) |
| História de Infarto Agudo do Miocárdio | 19 (23,8) |
| Insuficiência Cardíaca Congestiva | 8 (10,0) |
| Hipertensão Arterial | 76 (95,0) |
| Dislipidemia | 51 (63,8) |
| Depressão | 19 (23,8) |
| Hipoglicemiantes orais sensibilizadores (metformina) | 47 (58,8) |
| Hipoglicemiante secretagogo (glicazida,glibenclamida) | 14 (17,5) |
| Hipoglicemiante inibidor de ISGLT2 (dapaglifozina) | 15 (18,8) |
| Hipolipemiante (sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, ezetimiba) | 56 (70,0) |
| Antihipertensivo diurético (hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, indapamida) | 63 (78,8) |
| Antihipertensivo IECA (enalapril, captopril) | 10 (12,5) |
| Antihipertensivo BRA (losartana, valsartana) | 46 (57,5) |
| Antihipertensivo beta bloqueador (propanolol,atenolol,carvedilol) | 39 (48,8) |
| Antihipertensivo bloqueador do canal de cálcio (anlodipino, nifedipina) | 31 (38,8) |
| Antihipertensivo vasodilatador (hidralazina) | 11 (13,8) |
| Antiagregante plaquetário (AAS, clopidogrel) | 33 (41,3) |
| Hipouricemiante (alopurinol) | 19 (23,8) |
| Antidepressivo (fluoxetina, citalopram, sertralina, amitriptilina, | 10 (12,5) |

| | |
|---|---|
| escitalipram) | |
| Anticonvulsivante (diazepam, ácido valproico, carbamazepina) | 11 (13,8) |
| Antiácido (omeprazol, pantoprazol) | 15 (18,8) |
| Insulina | 51 (63,8) |

ISGLT2: Inibidor do Cotransportador 2 de Sódio e Glicose; IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina; AAS: Ácido acetil salicílico.

Os níveis de CCL5 sérico e urinário dos pacientes classificados em três grupos de acordo com a RAC estão apresentados na Tabela 2. Não foi observada diferença significativa entre os grupos.

**Tabela 2 – Níveis de CCL5 no soro, na urina e relação CCL5/creatinina urinária nos pacientes com doença renal do diabetes classificados de acordo com os estágios da relação albumina/creatinina (RAC) urinária (A1: < 30 mg/g; A2: 30 a < 300 mg/g; A3 ≥ 300 mg/g).**

| | **RAC Normal (A1: < 30 mg/g)** | **RAC Moderadamente Aumentada (A2: 30 a < 300 mg/g)** | **RAC Intensamente Aumentada (A3: ≥ 300 mg/g)** | **Valor p** |
|---|---|---|---|---|
| **Número de indivíduos (n)** | 10 | 36 | 34 | |
| **CCL5 sérico (pg/mL)** | 0,295 (0,152 – 0,591) | 0,244 (0,164 – 0,642) | 0,296 (0,215 – 0,496) | p = 0,876 |
| **CCL5 urinário (pg/mL)** | 113,20 ± 8,14 | 116,83 ± 5,84 | 115,92 ± 5,34 | p = 0,320 |
| **CCL5/creatinina urinária (ng/g)** | 0,185 (0,120 – 0,223) | 0,220 (0,163 – 0,370) | 0,235 (0,160 – 0,303) | p = 0,245 |

Variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão e foram comparadas por meio do teste ANOVA seguido pelo teste T de Student para comparação entre dois grupos. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas como mediana (percentil 25% - 75%) e foram comparadas pelo teste Kruskal Wallis seguido pelo teste Mann-Whitney U para comparação entre dois grupos.

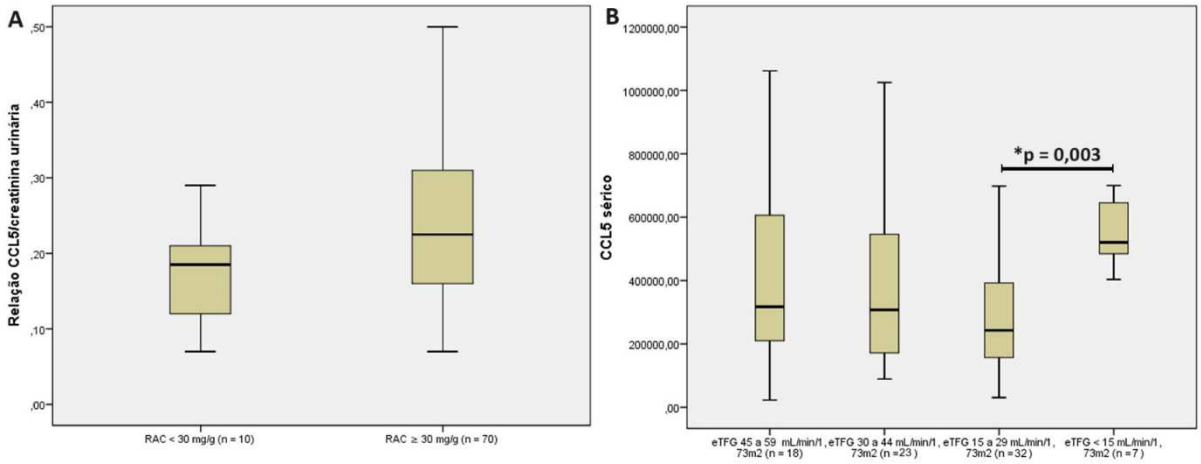
Os níveis de CCL5 sérico e urinário dos pacientes classificados em dois grupos de acordo com a RAC estão apresentados na Tabela 3. Observou-se um aumento da relação CCL5/creatinina urinária nos pacientes com RAC ≥ 30 mg/g em comparação com aqueles que possuem RAC < 30 mg/g, contudo, não foi estatisticamente significativo (p = 0,095) (Figura 1-A).

**Tabela 3 – Níveis de CCL5 no soro, na urina e relação CCL5/creatinina urinária nos pacientes com doença renal do diabetes classificados de acordo com a relação albumina/creatinina (RAC) urinária (normal: < 30 mg/g; aumentada: ≥ 30 mg/g).**

| | RAC Normal (< 30 mg/g) | RAC Aumentada (≥ 30 mg/g) | Valor p |
|---|---|---|---|
| **Número de indivíduos (n)** | 10 | 70 | |
| **CCL5 sérico (ng/mL)** | 0,24 (0,16 – 0,63) | 0,30 (0,22 – 0,50) | p = 0,770 |
| **CCL5 urinário (pg/mL)** | 113,20 ± 8,14 | 116,09 ± 5,84 | p = 0,359 |
| **CCL5/creatinina urinária (ng/g)** | 0,185 (0,125 – 0,248) | 0,245 (0,185 – 0,373) | p = 0,095 |

Variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão e foram comparadas por meio do teste ANOVA seguido pelo teste T de Student para comparação entre dois grupos. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas como mediana (percentil 25% - 75%) e foram comparadas pelo teste Kruskal Wallis seguido pelo teste Mann-Whitney U para comparação entre dois grupos.

**Figura 1 – A) Relação CCL5/creatinina urinária dos pacientes com doença renal do diabetes categorizados de acordo com a RAC (< 30 mg/g, ≥ 30 mg/g). B) CCL5 sérico dos pacientes com doença renal do diabetes categorizados de acordo com a eTFG.**




Os níveis de CCL5 sérico e urinário dos pacientes classificados em quatro grupos de acordo com a eTFG estão apresentados na Tabela 4. Observou-se uma diferença significativa dos níveis de CCL5 sérico comparando o grupo com eTFG de 15 a 29 mL/min/1,73m$^2$ com o grupo de eTFG de < 15 mL/min/1,73m$^2$ (Figura 1-B).

**Tabela 4 – Níveis de CCL5 no soro, na urina e relação CCL5/creatinina urinária nos pacientes com doença renal do diabetes classificados de acordo com os estágios da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) (G3a: 45 a 59mL/min/1,73m$^2$; G3b: 30 a 44mL/min/1,73m$^2$; G4: 15 a 29 mL/min/1,73m$^2$; e G5: < 15 mL/min/1,73m$^2$).**

| | eTFG (G3a: 45 a 59 mL/min/1,73m$^2$) | eTFG (G3b: 30 a 44 mL/min/1,73m$^2$) | eTFG (G4: 15 a 29 mL/min/1,73m$^2$) | eTFG (G5: < 15 mL/min/1,73 m$^2$) | Valor p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Número de indivíduos (n)** | 18 | 23 | 32 | 7 | |
| **CCL5 sérico (pg/mL)** | 0,32 (0,20 – 0,62) | 0,31 (0,17 – 0,56) | 0,24 (0,16 – 0,40) | 0,51 (0,40 – 0,65) | p = 0,010* |
| **CCL5 urinário (pg/mL)** | 112,32 ± 16,70 | 115,33 ± 6,71 | 116,27 ± 5,00 | 113,10 ± 9,35 | p = 0,544 |
| **CCL5/ creatinina urinária (ng/g)** | 0,250 ± 0,131 | 0,191 ± 0,064 | 0,246 ± 0,112 | 0,281 ± 0,146 | p = 0,109 |

Variáveis que apresentaram distribuição normal foram expressas como média ± desvio padrão e foram comparadas por meio do teste ANOVA seguido pelo teste T de Student para comparação entre dois grupos. Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram expressas como mediana (percentil 25% - 75%) e foram comparadas pelo teste Kruskal Wallis seguido pelo teste Mann-Whitney U para comparação entre dois grupos. *p < 0,05 para eTFG < 15 mL/min/1,73m$^2$ em comparação com eTFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m$^2$

## 4. DISCUSSÃO

No presente estudo, não foi observada diferença significativa nos níveis séricos e urinários de CCL5 entre os pacientes com DRD com albuminúria normal (RAC < 30 mg/g), moderadamente aumentada (RAC ≥ 30 e < 300 mg/g) e intensamente aumentada (RAC ≥ 300 mg/g). Contudo, os pacientes com albuminúria aumentada (RAC ≥ 30 mg/g) apresentaram uma tendência de aumento da CCL5/creatinina urinária quando comparados com aqueles com albuminúria normal (RAC < 30 mg/g) (p = 0,095). A ausência de significância no teste estatístico pode ser explicada pelo pequeno tamanho amostral (n = 10) do grupo de pacientes com albuminúria normal.

É importante ressaltar que este resultado foi observado apenas para a razão CCL5/creatinina urinária. Os níveis urinários de CCL5 não normalizados pela creatinina

urinária não apresentaram esta tendência de aumento no grupo de pacientes com albuminúria aumentada (RAC ≥ 30 mg/g), o que decorre do fato de que a normalização dos níveis urinários de CCL5 pela creatinina urinária promove a correção de erros de diluição da amostra de urina, refletindo em resultados mais precisos, tal como ocorre na RAC, em que os níveis de albuminúria são normalizados pela creatinina urinária[11].

Apesar da ausência de significância no teste estatístico, a tendência de aumento dos níveis de CCL5/creatinina urinária nos pacientes com albuminúria aumentada (RAC ≥ 30mg/g) é um achado importante, que indica a participação das células renais residentes e células imunes infiltrantes na secreção de quimiocinas e a contribuição dos mecanismos inflamatórios no desenvolvimento e progressão da DRD através da lesão celular, alteração da barreira de permeabilidade glomerular e desenvolvimento de dano inflamatório intra-renal, que causam a albuminúria, que por sua vez, agrava a nefropatia diabética[12].

A inflamação crônica renal no diabetes é relacionada tanto a alterações hemodinâmicas como a alterações metabólicas. Dentre as alterações hemodinâmicas pode-se citar a hipertensão intraglomerular, causada por uma hiperfiltração glomerular, que danifica as células renais residentes, como as células mesangiais, endoteliais e os podócitos. Por outro lado, as alterações metabólicas também danificam as células renais residentes devido à hiperglicemia, acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e dislipidemia que levam a anormalidades na produção de energia e induzem a síntese de espécies reativas de oxigênio (ROS), responsáveis pelo dano celular renal[13]. A matriz extracelular (MEC) dos podócitos e capilares renais possuem uma carga negativa que previne a perda de albumina sérica para o filtrado glomerular através da repulsão de carga, porém a glicação e o acúmulo de AGEs na MEC dos capilares renais modificam as interações eletroestáticas, permitindo a permeação da albumina. Os AGEs também estimulam a expressão da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) nas células mesangiais que estão associadas ao aumento dos níveis de albuminúria[14].

As células lesionadas apresentam padrões moleculares associados a danos (DAMPs) que se ligam a receptores Toll-like (TLRs) e também aumentam a produção de ROS. As ROS induzem ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) que aumenta a expressão de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, conhecidas como moléculas pró-inflamatórias. Camundongos diabéticos induzidos e com deficiência em um dos TLRs apresentaram menos albuminúria, disfunção renal e infiltração de macrófagos intersticiais comparados a camundongos do grupo controle, demonstrando a relação entre o aumento da excreção urinária de albumina com a expressão de moléculas inflamatórias[13]. Vários marcadores

inflamatórios, tais como interferon-gama (IFN-γ) plasmático, receptor de interleucina-2 (IL-2R) plasmático e MCP-1 urinário já foram associados com a albuminúria aumentada[12].

A relação entre o aumento da excreção urinária de CCL5 com a albuminúria foi confirmada em diversos estudos, um deles verificou níveis urinários maiores da CCL5 nos pacientes com DM1 que apresentavam albuminúria intensamente aumentada em comparação com aqueles que apresentavam albuminúria normal ou levemente aumentada[15]. Outro estudo realizado com amostras de biópsia renal de 11 pacientes com DM2 detectou a expressão positiva de MCP-1 e CCL5 em células tubulares, a qual foi relacionada com a magnitude da proteinúria e com a infiltração das células intersticiais[16]. Em pacientes com DM1 divididos em três grupos de acordo com os tercis de RAC, os níveis urinários de CCL5 foram maiores nos dois grupos de maiores tercis em comparação com o grupo de menor tercil de RAC[17]. Os níveis urinários de mRNA das quimiocinas CCL5, CXCL1, CXCL6 e CXCL12 foram positivamente correlacionados com a RAC, enquanto que os níveis urinários de CCL5 foram negativamente correlacionados com a eTFG em pacientes com nefropatia diabética[9]. Além disso, foram observados níveis urinários elevados de CCL5 em pacientes com DRC que apresentavam a TFG inferior a 40 mL/min/1,73m$^2$ [19]. Portanto, estes achados indicam que o aumento dos níveis urinários de CCL5 estão associados com o aumento da albuminúria e com a redução da TFG, sugerindo a contribuição da inflamação renal para a piora da função renal.

Contudo, no presente estudo não foi observada associação do aumento dos níveis urinários de CCL5 com a redução da TFG. Por outro lado, foi verificado que os pacientes que se encontram no estágio terminal da DRC (eTFG de < 15 mL/min/1,73m$^2$) apresentaram níveis séricos de CCL5 maiores do que aqueles que possuem eTFG de 15 a 29 mL/min/1,73m$^2$. Uma possível explicação para este resultado consiste no fato de que os pacientes que se encontram no estágio terminal da DRC apresentam um comprometimento significativo da TFG, o que pode resultar em uma diminuição significativa da depuração da CCL5 e em seu acúmulo no sangue, levando ao aumento da inflamação sistêmica e consequentemente a piora da função renal e aumento do risco cardiovascular. Corroborando esta hipótese, Pecoits-Filho *et al.* (2003)[18] verificaram que pacientes com DRC terminal apresentaram níveis séricos elevados de proteína C reativa ultrassensível (PCRus) e que os níveis séricos de interleucina 6 (IL6) foram negativamente correlacionados com eTFG, indicando uma associação entre a redução da eTFG com o aumento da inflamação sistêmica nestes pacientes. A análise de regressão multivariada ainda demonstrou que a eTFG foi associada com a inflamação e com doenças cardiovasculares[18].

Uma limitação importante deste estudo consiste no pequeno tamanho amostral do grupo com albuminúria normal, o que diminui o poder estatístico das análises. Deste modo, é necessária a realização de mais estudos com um tamanho amostral maior para confirmar a tendência de aumento da relação CCL5/creatinina urinária no grupo com RAC aumentada em comparação com o grupo com RAC normal. Além disso, são necessários estudos longitudinais para avaliar a associação dos níveis CCL5 com a progressão da doença renal do diabetes, de modo a se estabelecer a causalidade entre o aumento dos níveis desta quimiocina e a elevação da albuminúria.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os níveis urinários da relação CCL5/creatinina apresentaram uma tendência de aumento nos pacientes com albuminúria aumentada (RAC ≥ 30 mg/g) em comparação com aqueles que possuem albuminúria normal (RAC < 30 mg/g) (p = 0,095), sugerindo uma associação entre a inflamação local nos rins e o aumento da albuminúria. Os níveis séricos de CCL5 foram significativamente maiores nos pacientes com DRC em estágio terminal (eTFG de < 15 mL/min/1,73m$^2$) em comparação com aqueles que possuem eTFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m$^2$ (p = 0,010), sugerindo uma exacerbação da inflamação sistêmica nos pacientes com DRC em estágio terminal.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento do projeto APQ-00411-18 e pela bolsa de Iniciação Científica.

## REFERÊNCIAS

CHANG T. T, CHEN J. W. The Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Diabetic Nephropathy. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Apr 30; 21(9): 3172.

WANG S *et al*. Bioinformatics led discovery of biomarkers related to immune infiltration in diabetes nephropathy. Medicine. 2023 Sep 1; 102(35):e34992.

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. Posicionamento Oficial Tripartite nº 01/2016. Prevenção, diagnóstico e conduta terapêutica na doença renal do diabetes [Internet].

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020; 98(4): 1-115.

JUNG C. Y, TOO T. H. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. Diabetes & Metabolism Journal. 2022 Mar 31; 46(2): 181-197.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.37.

PALOMINO D. C. T, MARTI L. C. Chemokines and immunity. Einstein (São Paulo). 2015 Sep; 13(3): 469-473.

FENG S. T *et al*. Urinary sediment CCL5 messenger RNA as a potential prognostic biomarker of diabetic nephropathy. Clinical Kidney Journal. 2021 Sep 28; 15(3): 534-544.

DELGADO C *et al*. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. AJKD. 2022 Feb; 32: 2994-3015.

KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

KIDNEY *et al*. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy. Clinica Chimica Acta. 2010 May 2; 411(9-10):700–4

ODA Y, NISHI H, NANGAKU M. Role of Inflammation in Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Implications. Seminars in Nephrology. 2023 May; 43(3):151431.

PASUPULATI A. K, CHITRA P. S, REDDY G. B. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. Biomolecular Concepts. 2016 Jan 1; 7(5-6).

BONDAR I. A, KLIMONTOV V. V, NADEEV, A. P. [Urinary excretion of proinflammatory cytokines and transforming growth factor beta at early stages of diabetic nephropathy]. Ter Arkh. 2008 Jan 1; 80(1):52–6.

MEZZANO S *et al*. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. Nephrology dialysis transplantation. 2024 oct; 19(10):2505-12.

CHERNEY D. Z. I, *et al*. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. Diabetic Medicine. 2012 Sep 18; 29(10):1297–1302.

PECOITS-FILHO, R. *et al*. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. 2003 Jun 1; 41(6):1212–18, 1.

LIU, B.-C. *et al*. Application of Antibody Array Technology in the Analysis of Urinary Cytokine Profiles in Patients with Chronic Kidney Disease. American Journal of Nephrology. 2006 Jan 1; 26(5):483–90.

**Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:**

CAMARGO, A; OLIVEIRA, F. S; FERREIRA, L. G. R.; OTONI, A; DOMINGUETI, C. P. Satisfação dos Usuários de Saúde Frente ao Programa Planejamento Familiar e Reprodutivo. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 13, n. 2, art. 6, p. 76-90, mai./ago. 2026.

| Contribuição dos Autores | **A. Camargo** | **F. S Oliveira** | **L. G. R. Ferreira** | **A. Otoni** | **C. P. Domingueti** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1) concepção e planejamento. | X | X | X | | |
| 2) análise e interpretação dos dados. | X | X | X | | |
| 3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo. | X | X | X | | |
| 4) participação na aprovação da versão final do manuscrito. | X | X | X | | |