



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

NATÁLIA MORAIS DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ATRAVÉS DE BIOMARCADORES**

FORTALEZA

2016

NATÁLIA MORAIS DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM DOENÇA
PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ATRAVÉS DE BIOMARCADORES**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher.

Co-orientadora: Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos
pelo(a) autor(a)

- A568a Andrade, Natália Moraes de.
Avaliação da função renal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica através de biomarcadores / Natália Moraes de Andrade. – 2016.
87 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.
Coorientação: Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira.
1. DPOC. 2. Biomarcadores. 3. Galectina-3. 4. Doença Renal Crônica. I. Título.

CDD 610

NATÁLIA MORAIS DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA ATRAVÉS DE BIOMARCADORES

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas.
Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Eanes Delgado Barros Pereira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Alice Maria Costa Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Cláudia Maria Costa de Oliveira
Centro Universitário UNICHRISTUS

Ao meu marido, André
Aos meus pais, Maxwuell e Socorro

AGRADECIMENTOS

À DEUS, por proporcionar tantas oportunidades de aprendizagem e pela minha vida;

Aos pacientes, por aceitarem participar desse estudo. Sem eles, nada seria possível;

Ao meu marido, André, por sempre me apoiar e me incentivar a seguir em frente mesmo diante de todas as impossibilidades. A sua presença é essencial para me acalmar e me manter firme;

Aos meus pais, Maxwuell e Socorro, pelo incentivo a buscar os meus sonhos e me fazer acreditar que tudo dará certo. Vocês são fundamentais em todo o trajeto da minha vida;

Aos meus irmãos, Hugo e Laís, por serem tão presentes mesmo distantes e por fazerem meus dias mais felizes;

À minha sobrinha, Maria Luisa, uma luz na minha vida e um sonho realizado;

À minha família cearense, Tio Ney, Tia Sílvia, Karine, Larissa e Daniel, por partilharem comigo a jornada de vida que se tornou morar em Fortaleza;

As minhas amigas de Natal, por apoiarem e compartilharem do meu sonho de viver fora de casa;

À minha querida, Maria Tereza Morano (TT), que sempre acreditou no meu projeto e me incentivou a seguir. Suas palavras sempre foram reconfortantes nos momentos difíceis;

À minha querida, Dra. Cinthya, que me ensinou tanto sobre DPOC e sobre o amor no atendimento ao próximo. A senhora é um ser de muita luz;

À Dra. Eanes, por compartilhar toda a sua sabedoria e me aceitar na co-orientação. A sua paciência sempre me ajudou a superar os obstáculos;

À Dra. Elizabeth, por todo o ensinamento e confiança em aceitar me orientar. Foi um grande e feliz encontro. Tenho muito orgulho do trabalho que realizamos;

À dona Maria, Regina, Mazé e dona Toinha, essenciais para o recrutamento dos pacientes do estudo;

À Gdayllon, que tanto me ajudou na confecção dos meus resultados e por tantas dúvidas resolvidas;

À FUNCAP, pelo auxílio financeiro.

“O conhecimento é como um jardim. Se não for cultivado, não pode ser colhido.”

Provérbio Africano

RESUMO

Introdução. A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por obstrução do fluxo aéreo ocasionada pela inalação de partículas e gases tóxicos. Os pacientes acometidos pela DPOC apresentam muitas comorbidades evidentes bem como alterações subdiagnosticadas como a doença renal crônica. **Objetivo.** Avaliar a função renal de pacientes com DPOC através de novos biomarcadores. **Metodologia.** Foi realizado um estudo prospectivo com 36 pacientes acompanhados em dois hospitais da cidade de Fortaleza/CE. Foram coletados dados gerais e clínicos dos participantes e realizadas avaliação laboratorial geral, avaliação da função renal através do cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e avaliação de novos biomarcadores. A Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) foi quantificada no sangue e na urina; a Proteína Quimiotática de Monócitos (MCP-1) foi quantificada na urina e a Galectina-3 foi quantificada no sangue. **Resultados.** Ocorreram alterações nos valores da TFG que se apresentaram mais baixos no grupo DPOC do que no grupo controle. Resultado semelhante foi encontrado com os valores da albumina. Apesar disso, os valores não demonstraram lesão renal evidente. Na avaliação dos biomarcadores apenas o MCP-1 e a galectina-3 encontraram-se com os níveis mais elevados no grupo de estudo em relação ao grupo controle. Já na associação com os parâmetros de disfunção renal (TFG) e pulmonar (VEF₁) nos grupo DPOC, apenas a galectina-3 mostrou uma correlação inversa significativa com TFG e VEF₁. **Conclusão.** Pacientes com DPOC apresentam uma doença renal diagnosticada através da expressão de biomarcadores. Assim, o uso de novos biomarcadores é de grande importância para o diagnóstico da doença renal crônica subclínica.

Palavras-chave: DPOC. Biomarcadores. Galectina-3. Doença Renal Crônica.

ABSTRACT

Introduction. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by airflow obstruction caused by inhaling toxic particles and gases. Patients affected by COPD present many comorbidities, such as chronic kidney disease (CKD). **Objective.** To access renal function in patients with COPD through new biomarkers.

Methodology. Was conducted a prospective study with 36 patients followed in two hospitals in the city of Fortaleza / CE - Brazil. General data and clinical trials and laboratory evaluation, assessment of renal function was estimated glomerular filtration rate (GFR) and new biomarkers were evaluation. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin was quantified in blood and urine; Monocyte chemotactic protein (MCP-1) was quantified in urine and Galectin-3 was quantified in blood. **Results.** Changes in the values of GFR that showed higher in the COPD group than in the control group. Similar results were found with albumin values. Nevertheless, the figures showed no overt kidney damage. Evaluation of biomarkers only the MCP-1 and galectin-3 met with high levels in the study group. Association with renal dysfunction parameters (TFG) and pulmonary (FEV₁) in COPD group, only galectin-3 showed a strong inverse association.

Conclusion. COPD patients have a kidney disease diagnosed by the expression of biomarkers. Thus, the use of new biomarkers is of great importance for the diagnosis of subclinical or underdiagnosed CKD.

Keywords: COPD. Biomarkers. Galectin-3. Chronic Renal Disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Prevalência da DPOC segundo o estudo PLATINO.....	16
FIGURA 2 -	Risco da DPOC relacionado à carga total de partículas inaladas.....	17
FIGURA 3 -	Mecanismos na limitação do fluxo aéreo na DPOC.....	19
FIGURA 4 -	Sinais e sintomas para diagnóstico da DPOC.....	22
FIGURA 5 -	Estadiamento da DPOC com base na espirometria.....	23
FIGURA 6 -	Tratamento da DPOC.....	26
FIGURA 7 -	Tendência da mortalidade, por idade, nos EUA entre 1970-2002....	27
FIGURA 8 -	Cadeia de eventos após nefrectomia em roedores.....	29
FIGURA 9 -	A função da galectina-3 na síndrome cardiorrenal.....	32
FIGURA 10 -	Distribuição dos pacientes.....	34
FIGURA 11 -	Médias da TFG de acordo com a gravidade da doença expressa através do VEF ₁ em pacientes com DPOC.....	44
FIGURA 12 -	Médias da microalbuminúria de acordo com a gravidade da doença expressa através do VEF ₁ em pacientes com DPOC grave e muito grave comparada ao controle.....	44
FIGURA 13 -	Distribuição da frequência do grupo DPOC em relação aos valores de MCP-1.....	46
FIGURA 14 -	Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) 48 entre a galectina-3 e o decréscimo da função renal no grupo DPOC..	48
FIGURA 15 -	Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) 48 entre a galectina-3 e o decréscimo da função pulmonar no grupo DPOC.....	48
FIGURA 16 -	Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) 49 entre a galectina-3 e PO ₂ no grupo DPOC.....	49
FIGURA 17 -	Mediana e intervalo interquartil (IQR) da galectina-3 plasmática no grupo controle e nos grupos de pacientes com DPOC de acordo com o VEF ₁ na comparação entre o grupo “Grave/muito grave” e os demais grupos, usando o teste de Kruskal-wallis.....	50
FIGURA 18 -	Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pela fórmula MDRD, 52	

índices de VEF ₁ e hipoxemia (PO ₂) em pacientes com DPOC de acordo com os quartis da concentração de galectina-3.....	
FIGURA 19 - Correlação de Spearman mostrando a galectina-3 como um fator comum entre o decréscimo da função respiratória e da função renal em pacientes com DPOC.....	52
QUADRO I - Classificação da gravidade da DPOC.....	23
QUADRO II - Sistema de classificação da DPOC através do índice BODE.....	24
QUADRO III - Estadiamento da DPOC com base na espirometria.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA -1	Características gerais dos pacientes com DPOC e do grupo controle incluídos no estudo.....	41
TABELA - 2	Parâmetros renais em pacientes com DPOC e grupo controle.	42
TABELA – 3	Correlação de Spearman entre os níveis plasmáticos da galectina-3 e os parâmetros respiratórios e renais.....	47
TABELA – 4	Características gerais, respiratórias e renais através dos quartis da concentração da galectina-3 em pacientes com DPOC.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilator
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CVF	Capacidade Vital Forçada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDAVP	Acetato de Desmopressina
DGS	Diretório Geral da Saúde
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FUNCAP	Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico
GAL-3	Galectina-3
GOLD	Global for Chronic Obstructive Lung Disease
Hb	Hemoglobina
HCO ₃	Bicarbonato
HM	Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
Ht	Hematócrito
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	<i>Interquartile Range</i>
LNDT	Laboratório de Nefrologia e Doenças Tropicais
LRA	Lesão Renal Aguda
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NK	Células Natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCO ₂	Pressão de CO ₂
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PO ₂	Pressão de O ₂

SBP	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UACR	Razão Albumina/Creatinina Urinária
Uosm	Osmolaridade Urinária
UpH	pH urinário
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.....	15
2.2	Causas.....	17
2.3	Sintomas.....	20
2.4	Diagnóstico.....	21
2.5	Tratamento.....	25
2.6	Mortalidade.....	26
2.7	Relação entre DPOC e lesão renal.....	27
2.7.1	Novos Biomarcadores Renais	30
3	OBJETIVOS.....	34
3.1	Geral.....	34
3.2	Específicos.....	34
4	METODOLOGIA.....	35
4.1	Tipo e local de estudo.....	35
4.2	Definição da população.....	35
4.3	Critérios de inclusão.....	35
4.4	Critérios de exclusão.....	36
4.5	Parâmetros estudados.....	36
4.5.1	Características gerais e clínicas.....	36
4.5.2	Avaliação laboratorial geral.....	37
4.5.3	Avaliação da função renal.....	37
4.5.4	Avaliação de novos biomarcadores renais.....	37
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	38
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5	RESULTADOS.....	40
5.1	Características da população e avaliação laboratorial dos indivíduos DPOC e grupo controle.....	40
5.2	Avaliação da função renal do grupo DPOC em comparação ao grupo controle.....	42
5.3	Avaliação de MCP-1 urinário no grupo DPOC em comparação ao	44

grupo controle.....	
5.4 Avaliação da expressão da galectina-3 em relação aos parâmetros renais e pulmonares no grupo DPOC.....	46
5.5 Correlação entre a expressão da galectina-3 plasmática dividida em quartis e os parâmetros de disfunção respiratória e renal.....	50
6 CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
ANEXOS.....	74

1 INTRODUÇÃO

A DPOC é uma enfermidade comum, geralmente progressiva e debilitante, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e está associada a uma resposta inflamatória do pulmão a partículas ou gases nocivos (PAUWELS *et al.*, 2001).

No Brasil, no final de século XX, houve um acentuado crescimento da população idosa, sendo a faixa etária de 60 anos a que mais cresceu em termos proporcionais, atingindo 14 milhões em 2002 (LIMA-COSTA; VERAS, 2003).

Além do aumento na prevalência de doenças crônico-degenerativas, associado ao processo de envelhecimento, quadros com distintas etiologias se expressam com maior gravidade no idoso. Isso ocorre devido à sua maior susceptibilidade fisiológica e imunológica, particularmente às infecções (GAGLIARDI; ALMADA-FILHO, 2003) contribuindo para a redução da capacidade física e biológica e diminuindo sua autonomia (FRANCISCO *et al.*, 2006).

Entre as causas de doença e óbito em idosos, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) se destaca devido à sua alta prevalência e caráter progressivo (JARDIM *et al.*, 2003).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que 65 milhões de pessoas no mundo têm DPOC de moderada a grave intensidade e será em 2020 a quarta causa de morte no mundo. No Brasil, a prevalência é de 7,3 milhões de indivíduos (GOLD, 2012; PETTY, 2006).

O tabagismo é o maior causador da DPOC (THUN *et al.*, 2013). A exposição crônica a fumaça do cigarro causa uma inflamação pulmonar severa (HOGG, 2004). Embora comprometa os pulmões, a DPOC também produz consequências sistêmicas significativas (CELLI; MACNEE, 2004; SBP, 2004).

A DPOC possui um elevado grau de mortalidade devido a complicações como as exacerbações respiratórias, o grande número de comorbidades e um perfil de risco aumentado para doenças cardiovasculares (FORD *et al.*, 2013).

Dentre as comorbidades estão às doenças cardiovasculares, a osteoporose, a depressão e, mais recentemente, a doença renal crônica (DRC). A idade avançada e o tabagismo são fatores de risco para ambas as doenças, DPOC e DRC (COOPER, 2006;

MCALISTER *et al.*, 2004). Assim, é esperado que a DPOC possa estar associada a lesão renal (COOPER, 2006).

Os marcadores renais utilizados na rotina laboratorial, como a creatinina plasmática e urinária só se encontram alterados quando já existe, aproximadamente, 50% de perda da função renal. Assim, é necessário o uso de novos biomarcadores para detecção precoce da lesão renal que possam identificar os segmentos mais afetados (HAN; BONVENTRE, 2004).

O uso de biomarcadores envolvidos nas doenças inflamatórias, incluindo a DPOC e a DRC, tem sido objeto de muitos estudos. Assim, um dos objetivos desse trabalho é avaliar a função renal de pacientes com DPOC nos estadiamentos moderado, grave e muito grave através de novos biomarcadores renais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A partir da Primeira Grande Guerra Mundial, iniciou-se um aumento considerável de consumo de tabaco na forma de cigarro, sendo que o consumo por pessoa cresceu rapidamente durante a primeira metade deste século, à taxa de 5 a 15% ao ano. Na década de 1950 foi publicado o primeiro relato científico relacionando tabagismo com câncer de pulmão. Nos Estados Unidos, o consumo de cigarros atingiu o pico em 1963. Em 1964, a publicação do primeiro relato do “Surgeon General” sobre Tabagismo e Saúde, concluiu que o tabagismo está causalmente relacionado ao câncer de pulmão e laringe nos homens, causa a bronquite crônica e está associado ao risco aumentado de várias outras doenças, incluindo a doença das artérias coronarianas (US, 1990).

As doenças respiratórias crônicas representam um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, afetando a qualidade de vida das pessoas e gerando incapacidade física e grande impacto socioeconômico (GOLD, 2011).

2.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

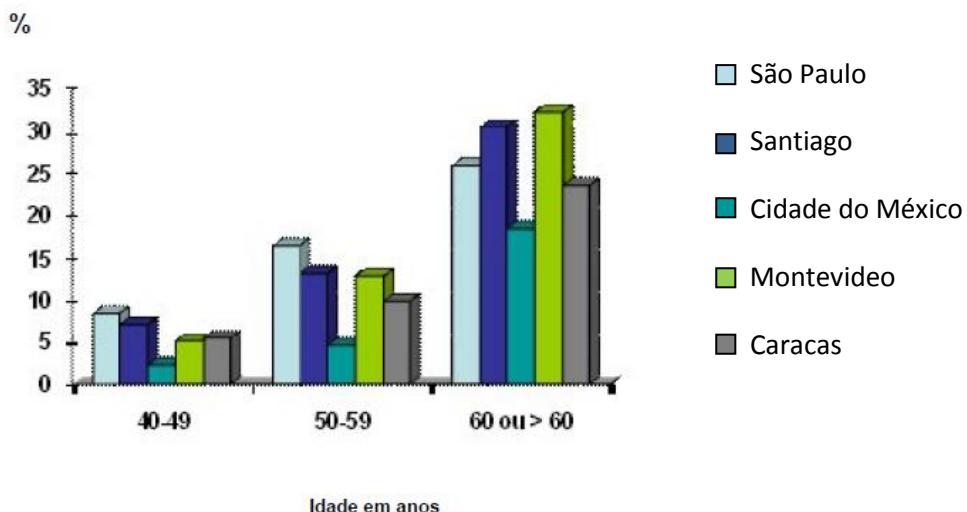
A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é definida, pelas normas da *Global for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) como “uma doença evitável e tratável com alguns efeitos extrapulmonares que podem contribuir para sua gravidade em cada doente individualmente”. É uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo (GOLD, 2016).

Antes de 1968, os termos “bronquite crônica” e “enfisema” eram usados extensivamente no relato da DPOC. Nos anos 70, o termo DPOC passou a ser usado em muitos países (GOLD, 2006).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), que atualmente estima a existência de 1,1 bilhão de pessoas fumantes, prevê que em 2020 esta doença seja a terceira causa de óbito em todo o mundo. O estudo PLATINO, que avaliou a prevalência da DPOC na população acima de 40 anos, em cinco cidades latino-americanas (São Paulo, Santiago, Cidade do México, Montevidéu e Caracas), verificou uma taxa que variou de 7,8% na

Cidade do México a 19,7% em Montevidéu (COSTA *et al.*, 2009; GOLD, 2016) (Figura 1).

Figura 1 – Prevalência da DPOC segundo o estudo PLATINO



Fonte: Menezes *et al.*, 2005.

Nos EUA, a DPOC afeta mais de 12 milhões de indivíduos americanos e é a terceira causa de morte (JOHNSON *et al.*, 2014) representando significativos encargos econômicos para a sociedade (KOCHANEK *et al.*, 2011). Os gastos diretos e indiretos com a DPOC foram estimados em 36 bilhões de dólares no ano de 2010 (FORD *et al.*, 2015) com as hospitalizações, sendo as exacerbções o principal custo (TOY *et al.*, 2010). Ainda assim, menos da metade dos americanos com obstrução do fluxo aéreo tem recebido, efetivamente, o diagnóstico de DPOC (INGEBRIGTSEN *et al.*, 2013; WILT *et al.*, 2005). O diagnóstico de DPOC foi relatado em 6,3% dos adultos com idade superior a 18 anos nos EUA em 2011 (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2012), e essa doença foi mais prevalente no grupo com idade mais avançada e no grupo das mulheres (AKIMBAMI; LIU, 2011).

Na Espanha, um estudo mostrou que 9% da população com idade entre 40-70 anos possui essa doença embora se estime que somente 22% dos casos sejam diagnosticados (SOBRADILLO *et al.*, 2000). Já na Coréia do Sul, a DPOC é uma das dez principais causas de morte do país. Um estudo epidemiológico realizado em 2008 mostrou que a DPOC é prevalente na população acima de 40 anos e afeta 19,4% dos homens e 7,9% das mulheres (YOO *et al.*, 2011).

No Brasil, a DPOC ocupa o quinto lugar dentre as principais causas de morte e cerca de 40 mil mortes ocorrem a cada ano (DATASUS, 2014; DE GODOY *et al.*, 2007).

Estima-se que a DPOC acometa cerca de sete milhões de adultos de 40 anos ou mais. Apesar disso, somente 2% dessa população relata diagnóstico médico da doença, e apenas 18% referem estar sendo tratados (MENEZES *et al.*, 2011) São internados 290 mil doentes anualmente, trazendo um grande prejuízo ao sistema de saúde. Gastos indiretos também são computados como perda de dias de trabalho, aposentadorias precoces, morte prematura e sofrimento familiar (DE GODOY *et al.*, 2007; II Consenso Brasileiro sobre DPOC, 2004). Acredita-se que 1/4 das hospitalizações por problemas respiratórios sejam devido a DPOC (MENEZES *et al.*, 2011).

No Ceará, dados da secretaria de saúde relatam a situação da dos portadores de DPOC segundo quadro abaixo (Quadro 1):

Quadro 1 – Estimativa do número de portadores de DPOC, internações e mortalidade por DPOC, no estado do Ceará.

Estimativa da população >40 anos*	Número de portadores de DPOC, em todos estádios*	Número de portadores de DPOC Estadios II – IV*	Número de portadores de DPOC Estadios III – IV*	Internações por DPOC (População >40 anos)*	Mortalidade por DPOC (População >40 anos)**
2.293.410	362.358	130.724	22.930	2.778	617

Estimativas com bases nos dados do Estudo Platino, Cebrild, Datassus e IBGE.

* Ano 2007

** Ano 2005

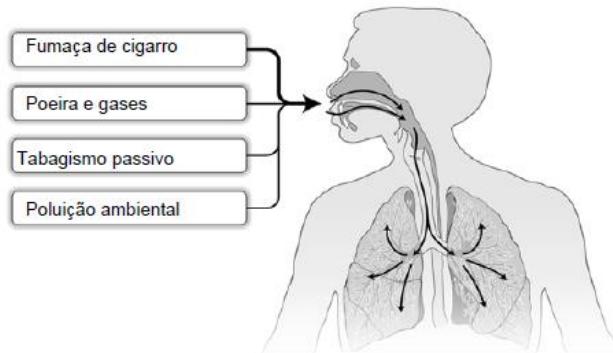
Fonte: SESA (2012).

2.2 Causas

Estima-se que até 2025, 75% das mortes prematuras sejam decorrentes de doenças respiratórias provocadas pelo fumo (DE GODOY *et al.*, 2007; MIRRA *ET AL.*, 1999; NAKAMURA *et al.*, 2004; SENOL *et al.*, 2006). O tabagismo é considerado um problema de saúde pública já que são atribuídos a esse vício 90% do cancro pulmonar, 86% de bronquite e enfisema, 25% dos processos isquêmicos do coração e 30% dos cancros extrapulmonares (MIRRA *et al.*, 1999).

Poluição ambiental, exposição a químicos, fumaça inalada, tabagismo passivo (SNIGH; DAVIS, 2002) (Figura 2), infecções virais (HOGG, 2001) e bacterianas (MURPHY; SETHI, 1992), deficiência de alfa-1-antitripsina (TURATO; ZUIN; SAETTA, 2005) e outras moléstias associadas (pulmonares ou não) são consideradas importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC (YAKSIC *et al.*, 2003).

Figura 2 – Risco da DPOC está relacionado à carga total de partículas inaladas.



Fonte: GOLD, 2006.

Atualmente, o tabagismo é aceito como o principal fator de risco isolado de desenvolvimento de DPOC, além de ser relacionado a um risco aumentado de óbito devido a DPOC, carcinoma pulmonar e doença coronariana isquêmica. O aumento de risco está diretamente relacionado à carga tabágica (COSTA *et al.*, 2009; PAMPLONA; MENDES, 2009). Os tabagistas portadores de DPOC caracterizam-se por um maior consumo de tabaco e maior dependência da nicotina (CERVERI *et al.*, 2001).

Em estudo realizado na Espanha, 25% dos indivíduos entre 40 e 70 anos eram tabagistas e 25% eram ex- tabagistas (JIMÉNEZ-RUIZ *et al.*, 2001). Aproximadamente 15 a 20% dos tabagistas desenvolvem DPOC (CERVERI *et al.*, 2001).

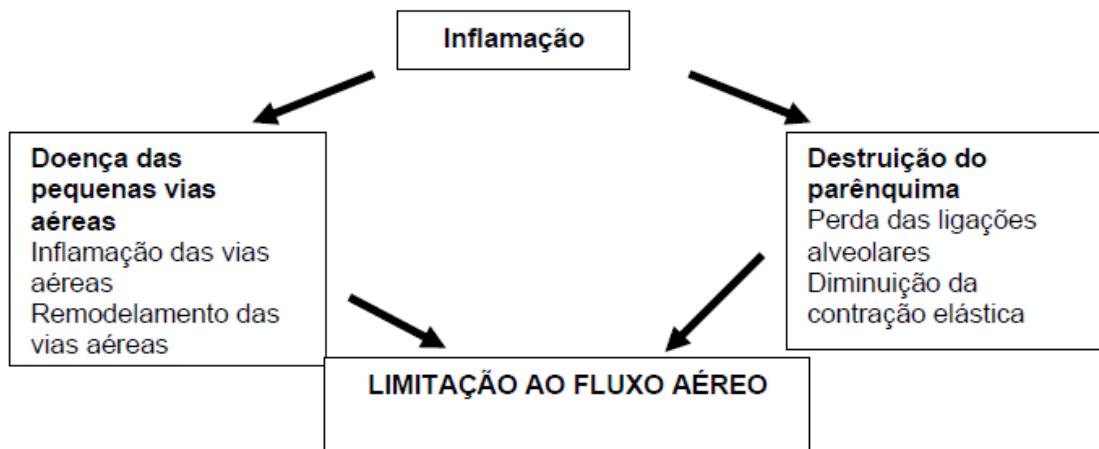
As principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DPOC são as doenças cardiovasculares e o câncer de pulmão (ANTHONISEN *et al.*, 2005; MACLAY *et al.*, 2007). Indivíduos com DPOC possuem além de um aumento evidente de inflamação sistêmica, um aumento da incidência de anormalidades hemodinâmicas como hipoxia crônica e suas complicações (MACLAY *et al.*, 2007).

A DPOC define-se como uma doença sistêmica, com um componente pulmonar caracterizado por uma limitação e/ou redução crônica e progressiva ao fluxo aéreo e por mudanças patológicas dos pulmões (ANTÔNIO *et al.*, 2009) cujos efeitos sistêmicos tem repercussões na musculatura periférica e respiratória, no sistema cardiovascular, no

metabolismo envolvendo perda de peso, anemia, aumento do refluxo gastroesofágico e alterações psicossociais importantes como depressão e ansiedade (MANNINO *et al.*, 2005; ANTÔNIO *et al.*, 2009), sendo ainda associada à comorbidades importantes que podem contribuir para a severidade da doença (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; GOLD, 2011).

A limitação do fluxo aéreo é associada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, particularmente ao cigarro (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; GOLD, 2011). Essa inflamação produz alterações de intensidade variável nos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e/ou parênquima pulmonar (enfisema) (CAVALCANTE; BRUIN, 2009) e interromper os mecanismos de defesa e reparo normais resultando em fibrose das pequenas vias aéreas (BARNES; SHAPIRO; PAUWELS, 2003) (Figura 3).

Figura 3 – Mecanismos fundamentais na limitação do fluxo aéreo na DPOC.



Fonte: GOLD, 2006.

A apresentação clínica, a severidade e a progressão da doença são bem distintas e podem resultar em processos patogênicos diversos como estresse oxidativo, alteração do sistema imunológico e/ou controle apoptótico. Esses processos podem atuar individualmente ou em conjunto e responder a diferentes expressões da doença (HAN *et al.*, 2010).

A DPOC é caracterizada por um padrão de específico de inflamação envolvendo neutrófilos, macrófagos e linfócitos (BARNES; SHAPIRO; PAUWELS, 2003) que liberam mediadores inflamatórios. Esses mediadores atraem células inflamatórias da

circulação (fatores quimiotáticos), amplificam o processo inflamatório (citocinas pró-inflamatórias) e induzem mudanças estruturais (fatores de crescimento) que interagem com células estruturais das vias aéreas e do parênquima pulmonar (GOLD, 2006).

Além de acometer os pulmões, a DPOC é também acompanhada de manifestações sistêmicas que têm repercussão importante sobre a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes, incluindo a depleção nutricional e a disfunção dos músculos esqueléticos, o que contribui para a intolerância ao exercício (BARNES; CELLI, 2009) podendo levar a um quadro de caquexia, comumente encontrado em pacientes com DPOC (SIMILOWSKI *et al.*, 2006).

Pacientes portadores de DPOC apresentam um excesso de outras comorbidades crônicas, principalmente cardiovasculares (FILKELSTEIN; CHA; SCHARF, 2009) e um aumento da prevalência de fatores clássicos de risco cardiovascular como a hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia que estão relacionados diretamente ao aumento do risco de isquemia coronariana (LUCAS-RAMOS *et al.*, 2008). Em estudo realizado na Holanda foi mostrado que 25% da população de 65 anos ou mais, sofrem duas condições de comorbidade e quase 17% têm três (VAN WELL, 1996).

Um estudo em pacientes com DPOC acima de 50 anos mostrou que 50% apresentavam doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ou hipertensão arterial sistêmica (REYNOLDS *et al.*, 1982). A obesidade e a falta de exercícios físicos, presentes nos pacientes com DPOC, também são fatores associados à doença cardiovascular (WATZ; WASCKI; MEYER, 2009).

Além dos fatores citados acima, os pacientes têm alto risco para infarto do miocárdio, angina, osteoporose, infecção respiratória, fraturas ósseas, depressão, distúrbio do sono, anemia e glaucoma (VAN WELL; SCHELLEVIS, 2006).

As exacerbações da DPOC impõem aos doentes uma elevada morbidade e mortalidade e uma redução significativa da qualidade de vida relacionada com a saúde, bem como uma carga substancial aos sistemas de saúde em todo o mundo, com elevado número de readmisiones, recurso ao serviço de urgências e consultas não programadas. Cerca de 30% dos doentes internados por exacerbação de DPOC são hospitalizados nas 8 semanas seguintes por nova exacerbação (WEDZICHA; SEEMUNGAL, 2007).

2.3 Sintomas

Após iniciar a exposição aos fatores de risco, os sintomas começam lentamente, geralmente com tosse e produção de expectoração. O primeiro é o sintoma mais encontrado podendo ser intermitente ou diário. A produção de secreção está presente na maioria dos dias, de aspecto mucoide e claro (ATS, 2005). Porém, a tosse crônica e a expectoração são sintomas pouco referidos, pois fazem parte do dia-a-dia dos indivíduos. O aparecimento da tosse em fumantes é tão frequente que muitos não a percebem como sintoma de doença. Com a permanência da exposição aos fatores de risco por tempo relativamente prolongado, os pacientes começam a apresentar dispneia (NASCIMENTO, 2006). Quando a dispneia para exercícios médios começa a ser notada já ocorreu, frequentemente, perda de 50% da capacidade pulmonar do indivíduo (SOARES *et al.*, 2010).

O curso progressivo e crônico da doença é agravado por períodos de aumento dos sintomas, particularmente da tosse, da dispneia e da quantidade e purulência do escarro. Os episódios de aumento dos sintomas são conhecidos como agudizações (MIRAVITLES, 2004).

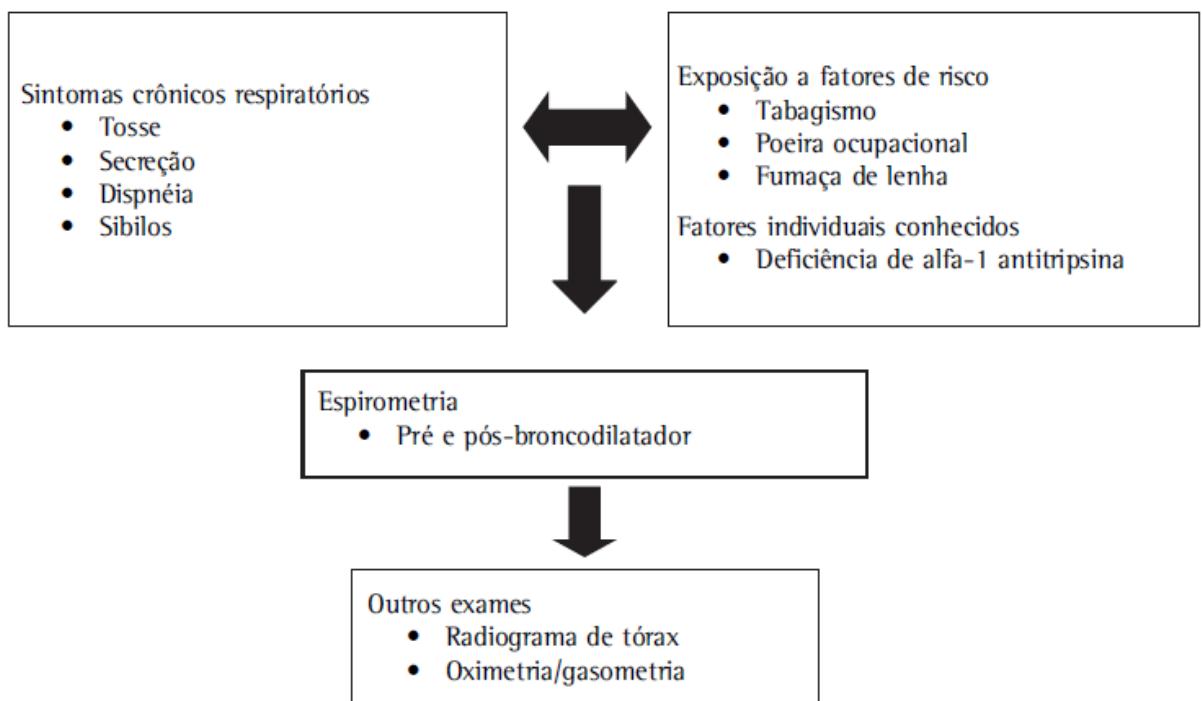
O indivíduo com DPOC pode apresentar redução importante do desempenho físico devido a vários fatores como hiperinsuflação dinâmica e aumento do metabolismo muscular glicolítico, acompanhado de descondicionamento físico progressivo associado à inatividade (MARIN *et al.*, 2001), desencadeando limitações físicas e sociais que acarretam a deterioração da qualidade de vida desses indivíduos (KNOX; MORRISON; MUERS, 1988).

Consideram-se fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC: idade ≥ 40 anos, com história de tabagismo superior a 10 anos; atividade profissional de risco respiratório comprovado, com exposição a poeira e a produtos químicos; tosse ou expectoração crônicas ou dispneia de esforço; deficiência de alfa 1-antitripsina (DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE, 2005).

2.4 Diagnóstico

Diante de sintomas crônicos respiratórios como tosse, secreção e dispneia e a exposição a fatores de risco como tabagismo, é necessário o diagnóstico para DPOC (Figura 4).

Figura 4 – Sinais e sintomas para diagnóstico da DPOC.



Fonte: II Consenso Brasileiro sobre DPOC, 2004

A medida da função pulmonar com um espirômetro é essencial para o diagnóstico precoce e rigoroso da DPOC. De acordo com a *American Thoracic Society* (ATS), a espirometria deve ser realizada em todos os doentes com mais de 40 a 45 anos com história de tabagismo (ATS, 2009). A espirometria identifica de uma forma precisa, a obstrução do fluxo de ar e diferencia problemas obstrutivos, restritivos e mistos (SOARES *et al.*, 2010).

O diagnóstico da DPOC é realizado através da relação volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁)/capacidade vital forçada (CVF) abaixo de 0,7 (valor do índice de Tiffeneau) pós broncodilatador (BD) tendo em conta sexo, idade, peso e altura do indivíduo. A gravidade é definida pelo grau de obstrução e classificada em quatro

estádios, levando em conta os valores de VEF_1 (Figura 5) (GOLD, 2007; SOARES *et al.*, 2010).

Figura 5 – Estadiamento da DPOC com base na espirometria

Estádio	Espirometria VEF_1/CVF pós-BD
• Estádio 1- Doença leve	$VEF_1 < 70\%$ Normal
• Estádio 2 - Doença moderada	$< 70\%$ $\geq 50\% < 80\%$
• Estádio 3 - Doença grave	$< 70\%$ $\geq 30\% < 50\%$
• Estádio 4 - Doença muito grave	$< 70\%$ $< 30\%$

Fonte: II Consenso Brasileiro sobre DPOC, 2004

Segundo GOLD, 2006, o impacto da DPOC no indivíduo depende não somente do grau de obstrução do fluxo aéreo, mas também da gravidade dos sintomas como descrito abaixo.

- Estádio I: DPOC Leve

$VEF_1/CVF < 0,70$

$VEF_1 \geq 80\%$ do previsto

Sintomas de tosse crônica e produção de muco podem estar presentes.

Normalmente, o indivíduo não sabe que sua função pulmonar está anormal.

- Estádio II: DPOC Moderada

$VEF_1/CVF < 0,70$

$50\% \leq VEF_1 < 80\%$ do previsto

Durante o esforço físico ocorre falta de ar e tosse e produção de muco podem estar presentes. O indivíduo procura a atenção médica nesse estágio.

- Estádio III: DPOC Grave

$VEF_1/CVF < 0,70$

$30\% \leq VEF_1 < 50\%$ do previsto

Aumento da falta de ar, redução da capacidade de exercício físico, fadiga e exacerbações repetidas impactando a qualidade de vida dos pacientes.

- Estadio IV: DPOC Muito Grave

$VEF_1/CVF < 0,70$

$VEF_1 < 30\%$ do previsto

$VEF_1 < 50\%$ do previsto + presença de insuficiência respiratória crônica

Cor pulmonale – aumento da pressão venosa jugular e edema de tornozelo, qualidade de vida alterada e possível ameaça à vida devido ao grande número de exacerbações.

Para além da classificação do GOLD, Celliet *al.*(2004) identificaram quatro variáveis que influenciam o risco de mortalidade em doentes com DPOC que definiram como índice de BODE - *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (IMC, obstrução da vias aéreas (VEF1), dispneia e capacidade de exercício).

O índice BODE é um sistema de classificação multidimensional que fornece uma informação prognóstica útil em pacientes com DPOC e poderá medir o estado de saúde (ARAÚJO; HOLANDA, 2010).

Quadro II – Sistema de classificação da DPOC através do índice BODE

Variável	Pontos do Índice BODE			
	0	1	2	3
VEF ₁ (% prevista)*	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distância percorrida em 6 minutos (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
MMRC escala de dispneia**	0-1	2	3	4
Índice de massa Corporal***	> 21	≤ 21		

*As categorias do VEF₁ são baseadas nos valores da ATS;

**Os escores da dispneia variam de 0 a 4 onde 4 indica que o paciente fica muito ofegante ao se vestir ou despir-se;

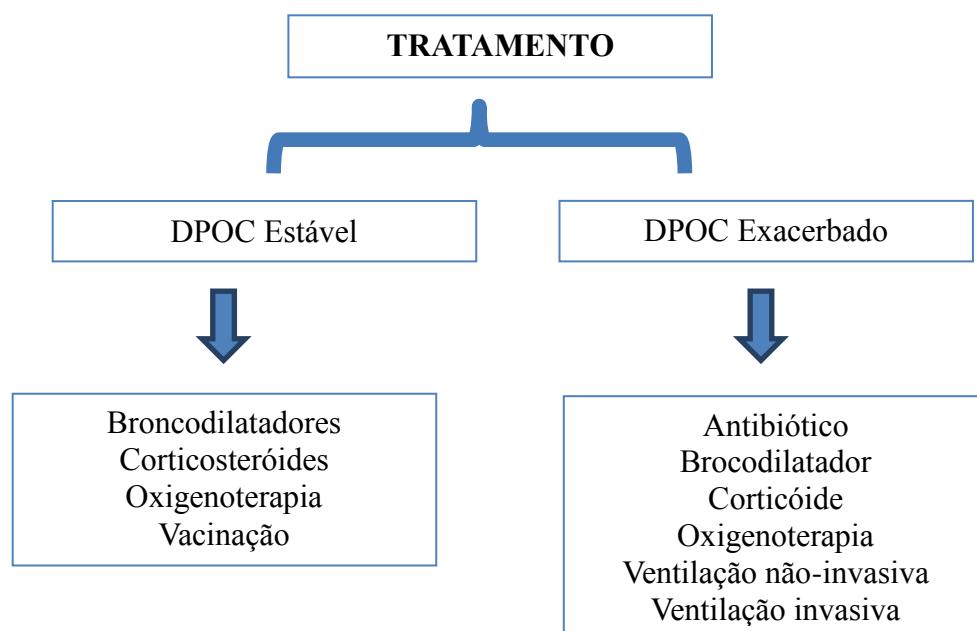
***Os valores do IMC foram de 0 ou 1 devido ao ponto de inflexão (21) na relação inversa entre sobrevivência e o índice de massa corporal.

2.5 Tratamento

O tratamento farmacológico básico para DPOC tem como base a gravidade da obstrução do fluxo de ar, sintomas crônicos e número de exacerbações do ano anterior (GOLD, 2014).

Ao se realizar o diagnóstico e o estadiamento da DPOC, o tratamento deve ser iniciado. Este é dividido em tratamento da fase estável e da exacerbação. No primeiro, há recursos para o manejo global do doente, que visa ao tratamento não farmacológico e farmacológico, em conjunto. No tratamento não farmacológico há orientações para cessação do tabagismo, vacinação contra *influenza*, suporte nutricional, reabilitação pulmonar e oxigenoterapia. O tratamento farmacológico pode ser realizado com broncodilatadores, corticóides inalatórios e associação de broncodilatadores e corticóides inalatórios. O tratamento da DPOC na fase estável, segundo o documento GOLD, deve ser abordado de acordo com o estadiamento da doença (NASCIMENTO, 2006) (Figura 6).

Figura 6 – Tratamento da DPOC.



Fonte: Elaborada pela autora.

O tratamento pode impactar de duas formas na função pulmonar. A primeira é o aumento do VEF1 e da CVF, atenuando a obstrução ou o aprisionamento aéreo presentes nessa condição e o segundo efeito é a redução da perda progressiva de função pulmonar (MENEZES *et al.*, 2011).

2.6 Mortalidade

Os óbitos por DPOC estão projetados para aumentar em 30% nos próximos 10 anos, a menos que medidas sejam tomadas para reduzir os fatores de risco e o subdiagnóstico (GOLD, 2011; QUEIROZ; MOREIRA; RABAH, 2012).

As razões para elevada taxa de mortalidade são variadas e incluem complicações da própria doença como exacerbações respiratórias, número de comorbidades (HOLGUIN *et al.*, 2005) e pronunciado perfil cardiovascular (FORD *et al.*, 2013).

Em recentes estudos têm sido observado que alguns pacientes com DPOC morrem de doenças cardiovasculares, como doença isquêmica do coração (HANSEL *et al.*, 2003; HUIART; ERNST; SUISSA, 2005). Uma possível explicação para essa associação tem sido a exposição ao cigarro, um fator de risco para ambas as doenças (HOLE *et al.*, 1996).

Enquanto as taxas de mortalidades de muitas doenças têm diminuído, a mortalidade da DPOC aumentou, como mostra um estudo realizado nos EUA (JEMAL *et al.*, 2005).

2.7 Relação entre DPOC e Lesão Renal

Tem sido reportada que a prevalência de disfunção renal é aumentada em pacientes com DPOC (INCALZI *et al.*, 2010; VAN GESTEL *et al.*, 2009), uma vez que tanto a nicotina como os metais pesados presentes no cigarro, e a idade avançada, são fatores de risco para ambas as doenças. Assim, é esperado que a DPOC possa estar associada à disfunção renal (COOPER, 2006; FORD, 2015).

Fumar associa-se com maior velocidade de progressão da doença renal em pacientes com nefropatia diabética e não-diabética e com maior risco de doença cardiovascular (BETO; BANSAL, 1998; ORTH; RITZ; SCHRIER *et al.*, 1997). O

fumo possui efeitos vasoconstritor, tromboembólico e direto no endotélio vascular e se constituiu em fator de risco independente para a ocorrência de falência renal em homens com doenças renais (ORTH *et al.*, 1998). Bleyer *et al.* (2000), mostraram que o tabagismo, juntamente com a hipertensão arterial e a doença vascular, constituiu um forte preditor para o aumento da creatinina sérica em pacientes não diabéticos e com idade acima de 65 anos. Assim, os estudos indicam que o fumo é maléfico na progressão da doença renal crônica (DRC) e fica claro que tal hábito deveria ser desestimulado nos pacientes renais (BASTOS *et al.*, 2004).

Estudar a associação entre DPOC e função renal é importante porque a DPOC é altamente prevalente e há significativa morbidade, mortalidade e custos associados à insuficiência renal. Além disso, essa associação pode fornecer uma visão geral entre a relação da DPOC e suas manifestações sistêmicas (CHANDRA *et al.*, 2012) especialmente a lesão renal.

A lesão renal aguda (LRA) é definida como um rápido declínio da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), sendo um problema comum com altas taxas de incidência (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2010). É frequentemente observada em pacientes internados e sua prevalência está aumentando, principalmente na população idosa (NOLAN; ANDERSON, 1998).

Durante o processo de LRA, muitas alterações ocorrem em nível celular e molecular que, finalmente, levam a uma disfunção renal e lesão estrutural (SHARFUDDIN; MOLITORIS, 2011). Ela representa uma condição clínica causada pela diminuição ou perda da capacidade de manutenção dos equilíbrios ácido-base e hidroeletrolíticos (MAGRO; VATTIMO, 2007).

Em estudo realizado com pacientes internados na UTI devido a acometimentos pulmonares, onde 24% tinham DPOC, 30% dos pacientes admitidos tinham LRA de acordo com o critério RIFLE (“Risk” - risco, “Injury” - lesão, “Failure” - falência, “Loss” – perda, e “End-stage renal disease” – nefropatia terminal) (ABREU *et al.*, 2013; RICCI *et al.*, 2008).

A LRA pode aumentar a permeabilidade vascular pulmonar e prejudicar a absorção dos fluidos pelos pulmões levando a inflamação pulmonar, hemorragia, edema septal e apoptose (FLOGE; UHLIG, 2010).

As manifestações clínicas da LRA são percebidas quando constatadas alterações em exames laboratoriais de rotina, como a uréia e creatinina sérica, a uroanálise e a

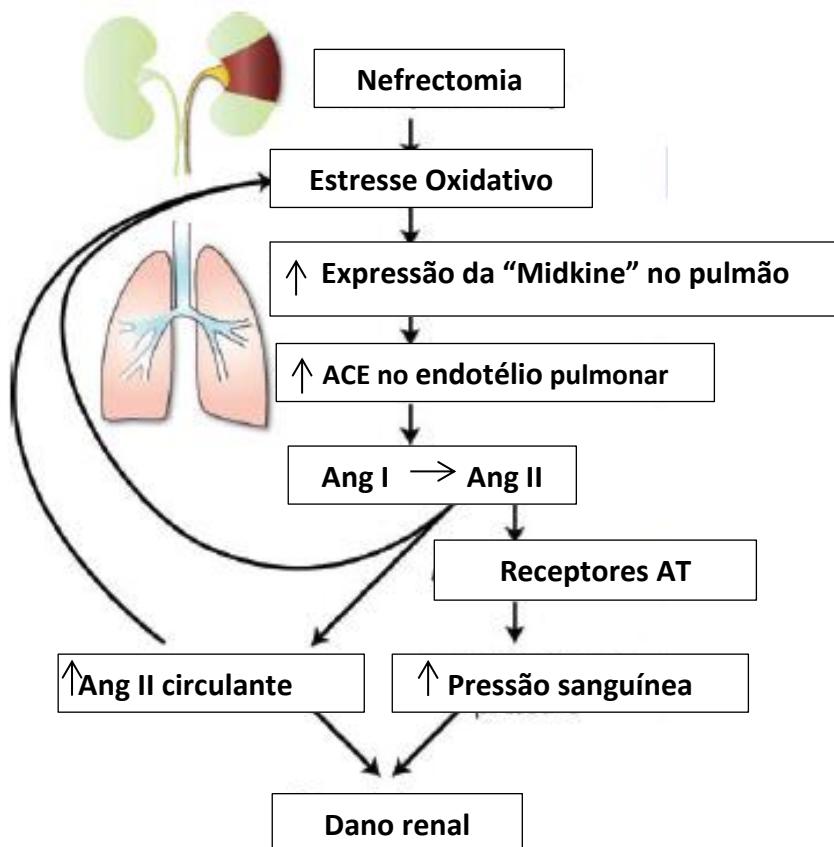
medição do volume urinário. Apesar de a creatinina apresentar os resultados mais significativos para diagnóstico da função renal e ser considerada um teste específico para essa doença, esse marcador se altera apenas quando já existe perda de aproximadamente 50% da função renal (MAGRO; VATTIMO, 2007).

A identificação de pacientes que apresentam elevado risco de desenvolver LRA pode estimular uma abordagem mais precoce e os novos biomarcadores podem estratificar melhor os riscos e reduzir a ocorrência da doença renal crônica (DRC) (SIEW *et al.*, 2012).

A descoberta de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas alternativas para a DRC cada vez mais se impõe. Nesse contexto, a pesquisa de biomarcadores tem assumido grande importância. Diante das evidências clínicas e experimentais, é incontestável o papel da inflamação na DRC. Dessa forma, é fundamental o entendimento dos efeitos de quimiocinas e citocinas na instalação e progressão da lesão renal, tendo em vista a possibilidade de definir novos marcadores prognósticos e, talvez até, alvos terapêuticos alternativos e mais eficientes(VIANNA *et al.*, 2011).

Um estudo realizado por HOBO *et al.*(2009), mostrou que a hipertensão e a lesão renal que se seguiram a uma nefrectomia foram mediadas por uma citocina chamada “Midkine” através da ativação do sistema Renina-angiotensina (Figura 8).

Figura 8 – Cadeia de eventos após nefrectomia em roedores.



Fonte: Adaptado de Hobo *et al.*, 2009.

No entanto, apesar de grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que relacionam a resposta imunoinflamatória à DRC, muitos aspectos ainda precisam ser elucidados (VIANNA *et al.*, 2011).

Assim, é necessária a busca por novos biomarcadores para a detecção de lesão renal para o fornecimento de informação prognóstica do curso da doença, a identificação dos segmentos mais afetados e a classificação dos pacientes de risco para lesão renal (HAN; BONVENTRE, 2004) aguda e/ou crônica.

2.7.1 Novos biomarcadores renais

Muitos biomarcadores vêm sendo utilizados no estudo da DPOC. Sabendo que a doença cardiovascular é a maior causa de mortalidade em pacientes com DPOC, particularmente em indivíduos com doença leve a moderada (SIN *et al.*, 2006), a microalbuminúria tem papel fundamental, uma vez que é um marcador sensível para

risco cardiovascular (DIERCKS *et al.*, 2002). Em estudo recente foi demonstrada uma associação entre o declínio do VEF₁ e a severidade da DPOC com a disfunção endotelial (IBSEN *et al.*, 2005). O aumento da microalbuminúria foi ainda relatado com o decréscimo da TFG e hipoxemia em DPOC (KOMURCUOGLU *et al.*, 2003).

Outro biomarcador usado na rotina para diagnóstico da DRC é a TFG. A medida da TFG é realizada através de equações que detectam um aumento do risco do comprometimento renal, progressão para insuficiência renal e morte prematura (STEVENS *et al.*, 2006).

Apesar da microalbuminúria e da TFG ainda serem bastante utilizadas para diagnóstico da DRC, o interesse e a validação por novos biomarcadores para DRC têm aumentado. A maior motivação para essa procura foi a pouca sensibilidade para identificar pacientes de alto risco para perda rápida da função renal (BROSIUS; PENNATHUR, 2013; FASSET *et al.*, 2011; MERCHANT, 2015)

Um dos biomarcadores estudados para lesão renal é a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL - “Neutrophil gelatinase-associated lipocalin”). O NGAL é um biomarcador recentemente investigado para o diagnóstico de LRA (YIM *et al.*, 2014). É uma pequena proteína encontrada nos neutrófilos e em algumas células epiteliais incluindo células dos túbulos renais. Ele representa o funcionamento renal e é produzido em resposta a lesão tubular (MORI; NAKAO, 2007). Sob condições fisiológicas normais, o NGAL está presente em baixas concentrações na urina e no soro (HAASE-FIELITZ *et al.*, 2014; MISHRA *et al.*, 2005).

Em pacientes diabéticos encontra-se elevado (NAUTA *et al.*, 2011) e se correlaciona negativamente com a TFG e positivamente com a Cistatina C, creatinina plasmática, proteinúria e albuminúria, indicando uma possível aplicação do NGAL urinário como marcador complementar de detecção precoce de nefropatia diabética (ASSAL *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2016).

Estudos realizados em animais mostraram como consequência da indução da expressão de NGAL no néfron distal e reduzida reabsorção tubular proximal devido ao dano tubular, tanto a concentração plasmática quanto a concentração urinária sobem rapidamente em caso de LRA (HAASE-FIELITZ *et al.*, 2014; MISHRA *et al.*, 2005;). O valor de NGAL como preditor de LRA tem sido estabelecido em um grande número de estudos, predominantemente em pacientes críticos, depois de cirurgias cardíacas e de

transplantes renais (HAASE *et al.*, 2009; HAASE-FIELITZ *et al.*, 2014; VAN DER AKKER *et al.*, 2015).

Em relação à expressão do NGAL em pacientes com DPOC, um estudo realizado nestes pacientes sugeriu que a expressão da proteína pode estar associada a uma ativação de neutrófilos local e a secreção por células epiteliais respiratórias em resposta a um estímulo inflamatório (GAO *et al.*, 2016).

Um segundo biomarcador estudado é a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1 – “Monocyte chemoattractant protein-1”). A MCP-1 também conhecida como CCL2 foi à primeira quimiocina humana da família C-C descoberta (VAN COILLIE; VAN DAMME; OPDENAKKER, 1999).

As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que atuam na resposta inflamatória induzindo o recrutamento de leucócitos para o local da inflamação, a degranulação e liberação de outros mediadores inflamatórios pelas células efetoras (HYDUK *et al.*, 2007).

A MCP-1 regula a migração e a infiltração de monócitos, linfócitos T de memória e células Natural Killer (NK) e tem se mostrado um importante ponto de intervenção em doenças como esclerose múltipla (SORENSEN *et al.*, 2004), artrite reumatoide (HATASHIDA *et al.*, 2001), aterosclerose (KUSANO *et al.*, 2004) e diabetes tipo II (SARTIPY; LOSKUTOFF, 2003).

É produzida por uma variedade de tipos celulares como as células endoteliais, epiteliais, fibroblastos e monócitos (BARNA *et al.*, 1994), quer seja constitutivamente, ou após indução por estresse oxidativo, citocinas ou fatores de crescimento (BEALL *et al.*, 1996). Muitas células do tecido renal também produzem MCP-1, como as células epiteliais tubulares, as células mesangiais, as células endoteliais e os podócitos (KIM; TAM, 2011).

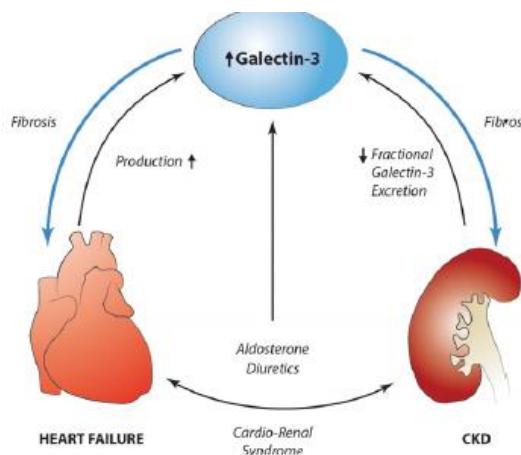
Alguns estudos têm correlacionado os níveis de MCP-1 sérico e MCP-1 urinário. Sabbisetti e Bonventre (2012) não encontraram correlação entre os níveis, sugerindo que o MCP-1 urinário é resultado de uma produção local do MCP-1 pelo rim em vez de ser produto da produção do MCP-1 sérico.

Em recente estudo, Kim *et al.* (2015) correlataram a expressão de quimiocinas plasmáticas com hiperplasia das células caliciformes pulmonares em fumantes com e sem DPOC e não encontraram diferença entre os dois grupos e o grupo controle.

Um terceiro biomarcador renal é um membro da família das lectinas chamada de galectina-3 (Galectin-3) expressada por várias células inflamatórias, especialmente os macrófagos durante a fagocitose (FELKER *et al.*, 2012). Em adição, a galectina-3 também é expressa por células epiteliais em uma variedade de órgãos, incluindo os rins (BAO; HUGHES, 1995). Sua distribuição em diferentes tipos celulares e sua localização variada são indicativos de que esse biomarcador possui diferentes funções em condições normais e patofisiológicas (WINYARD *et al.*, 1997).

A Galectina-3 é um biomarcador emergente para prognóstico e estratificação do risco em pacientes com lesão cardíaca aguda e crônica (DE BOER *et al.*, 2009; YNAVITSKI; GIVERTZ, 2011). Os níveis circulantes de galectina-3 são aumentados em pacientes com lesão cardíaca dependendo da severidade da lesão e da presença de comorbidades, especialmente doença renal (DE BOER *et al.*, 2011; GOPAL *et al.*, 2012). Tem sido observado que os níveis de galectina-3 precedem o desenvolvimento da DRC (O'SEAGHDHA *et al.*, 2013) (Figura 9).

Figura 9: A função da galectina-3 na síndrome cardiorrenal .



Fonte: Meijers *et al.*, 2014

A progressão da DRC é caracterizada por um desenvolvimento de fibrose tubulointersticial (RODRIGUEZ-ITURBE; JOHNSON; HERRERA-ACOSTA, 2005). Em estudo realizado em roedores, Henderson *et al.* (2006), relataram que a expressão e a secreção da galectina-3 por macrófagos promoveram o desenvolvimento de fibrose tubulointersticial nesses animais. Com base na associação da galectina-3 com a fibrose renal, bem como na forte correlação deste biomarcador e a TFG identificada em estudos

com pacientes com lesão cardíaca e na população em geral, a galectina-3 pode ser considerada um potencial biomarcador renal (DE BOER *et al.*, 2012; TANG *et al.*, 2011).

A lesão cardíaca é uma condição debilitante que ocorre em 1-2% da população adulta (MOSTERD; HOES, 2007) e é associada com uma remodelação cardíaca progressiva e uma função ventricular sistólica e/ou diastólica debilitada. A DPOC é a etiologia mais comum na remodelação do ventrículo direito, levando a cor pulmonale crônica, hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca do ventrículo direito, afetando o prognóstico dos pacientes (MINAI; CHAOUAT; ADNOT , 2010).

Em estudo realizado por Pilette *et al.* (2007) foi demonstrado que o aumento da expressão da galectina-3 foi correlacionado com proliferação epitelial e obstrução do fluxo aéreo em pacientes com DPOC severo.

Diante da falta de sinais clínicos ou sintomas precoces e a baixa sensibilidade dos atuais biomarcadores (creatinina plasmática e urinária, por exemplo) para detecção da DRC, se faz necessário o estudo de novos biomarcadores com maior sensibilidade e de detecção precoce para essa doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a função renal de pacientes com DPOC através da microalbuminúria, da Taxa de Filtração Glomerular e da expressão de biomarcadores.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os níveis de biomarcadores na DPOC e comparar com indivíduos saudáveis;
- Avaliar quais alterações da função renal podem ser encontradas na DPOC;
- Investigar a disfunção renal em pacientes com DPOC utilizando marcadores tradicionais de função renal, o NGAL plasmático e urinário, o MCP-1 urinário e a Galectina-3 plasmática;
- Avaliar o papel da galectina-3 como um novo biomarcador para detecção de Doença Renal;
- Investigar se a correlação da expressão dos biomarcadores e a gravidade da DPOC avaliada pelo VEF₁, PO₂ e PCO₂.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo e local de estudo:

O estudo foi do tipo coorte prospectivo e foi desenvolvido no período de julho de 2014 a janeiro de 2016, em pacientes com diagnóstico positivo para DPOC incluídos nos estadiamentos moderado, grave e muito grave, de acordo com o critério GOLD, 2007. Foram incluídos 36 pacientes, sendo 13 pacientes provenientes do Ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará (HUWC) e 23 pacientes do Ambulatório de Pneumologia do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), ambos localizados na cidade de Fortaleza/CE. Todos os pacientes estavam com a doença controlada e sem apresentar exacerbação no último mês. O grupo controle incluiu 12 participantes não fumantes acompanhantes dos pacientes com DPOC ou voluntários das instituições.

4.2 Definição da população:

Foram estudados 36 pacientes com diagnóstico confirmado de DPOC.

Os pacientes foram informados quanto aos objetivos e procedimentos da pesquisa sendo a seguir assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3 Critérios de inclusão:

Pacientes acima de 40 anos, independente do gênero e com diagnóstico confirmado através do exame de espirometria seguindo os critérios do GOLD (Quadro III).

4.4. Critérios de exclusão:

Pacientes com história de doença renal prévia a DPOC, litíase renal de repetição, em uso prolongado de drogas nefrotóxicas (AINES), em uso de antibióticos nas últimas 4 semanas, pacientes diagnosticados com DPOC leve, segundo critérios GOLD e com Diabetes Mellitus. Esses dados foram obtidos durante a consulta médica dos pacientes e através dos prontuários.

4.5. Parâmetros estudados

4.5.1. Características gerais e clínicas: as características foram obtidas durante as entrevistas realizadas com os pacientes.

- a) Identificação:** Idade, sexo, profissão, naturalidade e procedência.
- b) Tempo de doença** – Tempo decorrido entre o primeiro sintoma e o período da coleta.
- c) Exame físico:** Pressão arterial sistólica e diastólica medida através do aparelho esfingomanômetro e estetoscópio com o paciente sentado em uma cadeira, peso e estatura medidos em balança com estadiômetro e índice de massa corporal (IMC).
- d) Tempo de tabagismo** – Quantidade de anos que o paciente passou fumando.

4.5.2. Avaliação laboratorial geral: hemograma completo e dosagens séricas de uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), albumina (g/dL), colesterol total, triglicerídeos, glicemia e gasometria venosa.

O paciente foi orientado a permanecer em jejum absoluto de 12 horas na noite que antecedeu a realização dos exames complementares. Após o período de jejum, pela manhã, foram colhidos exames para avaliação laboratorial geral citados acima e a primeira urina do dia.

4.5.3. Avaliação da função renal: taxa de filtração glomerular (TFG), creatinina urinária e microalbuminúria. Todos os testes da avaliação da função renal foram realizados utilizando a coleta da primeira urina do dia.

- A TFG foi estimada pela fórmula MDRD - “Modification of Diet in Renal Disease” (Levey *et al.*, 2000).

$$186,3 \times (\text{creatinina sérica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$$

(creatinina sérica em mg/dL, idade em anos).

- A microalbuminúria foi estimada através da relação albumina/creatinina na urina;

- Creatinina
- Eletrólitos (Na^+ ; K^+)

Parâmetros de disfunção renal:

- Taxa de filtração glomerular abaixo de 90ml/min, mensurada pela fórmula MDRD;
- Microalbuminúria $> 30\text{mg/gCr}$.

4.5.4. Avaliação de novos biomarcadores renais

Os novos biomarcadores renais (NGAL, MCP-1, Galectina-3), foram quantificados de alíquotas específicas das amostras separadas no dia da coleta. O NGAL foi quantificado através de amostra de soro e urina enquanto o MCP-1 foi quantificado apenas na urina e a Galectina-3 apenas no soro.

Para essas quantificações foi utilizada a técnica do ELISA, um ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade. Foram adquiridos kits comerciais de ELISA: MCP-1 (R&D Systems, Inc; cat: DY279); NGAL (R&D Systems, Inc; cat: DY1747) e Galectina-3 (R&D Systems, Inc; cat: DY1154).

O ELISA foi do tipo “sanduíche”, por ser um método mais rápido e eficaz, onde ele se baseia em: 1) adição do anticorpo primário específico ao biomarcador humano a ser quantificado na placa de 96 poços; 2) adição das amostras biológicas dos pacientes com consequente ligação do biomarcador presente na amostra ao anticorpo primário

previamente fixado na placa; 3) adição e ligação do anticorpo secundário (conjugado a biotina) ao biomarcador fixado pelo anticorpo de captura; 4) adição da estreptavidina (ligada a peroxidase) que se liga a biotina conjugada ao anticorpo secundário; 5) e quantificação do complexo imobilizado (anticorpo-biotina-estreptavidina-peroxidase) através do monitoramento da atividade da peroxidase na presença de um substrato (3,3',5,5'-tetra-metilbenzidina). Por fim, a atividade enzimática foi medida usando um espectofotômetro a 450 nm e filtro de 570 nm, onde o aumento da absorbância será diretamente proporcional a concentração do biomarcador que está sendo quantificado.

Esse ensaio foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LNDT) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

Todos os testes acima foram realizados no grupo controle constando de 12 pacientes voluntários sadios, acompanhantes dos pacientes com DPOC ou voluntários das instituições pareados com o grupo de estudo (DPOC) em relação a idade e ao gênero.

4.6 Aspectos Éticos

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) sob o número 042312/2014 e pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM) sob o número 095590/2014.

Todos os envolvidos na pesquisa, grupo de estudo (DPOC) e grupo controle assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após os esclarecimentos sobre o estudo.

4.7 Análise Estatística

Os dados obtidos após coleta nos prontuários e entrevista direta e análise dos biomarcadores foram digitados em planilhas no programa Microsoft Excel 2003. Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente.

As demais análises de dados foram realizadas por meio do programa SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Os testes de Qui-quadrado de Pearson, razão de verossimilhança e o teste exato de Fischer foram aplicados para testes de associação e homogeneidade na distribuição dos dados categorizados. Para as variáveis quantitativas a análise foi realizada por meio da observação dos valores mínimos e máximos, do cálculo de médias, desvios-padrão, quartis e mediana. Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Na condição de normalidade dos dados e diferença aceitável de variabilidade entre os grupos, a comparação entre duas médias foi feita pelo teste t-Student (teste paramétrico) mas no caso de não-normalidade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney (teste não-paramétrico). Para comparação de três ou mais grupos independentes foram aplicados o teste ANOVA (teste paramétrico) ou Kruskal Wallis (teste não-paramétrico) quando apropriado.

Para avaliar a associação entre variáveis os testes de correlações foram realizados utilizando o coeficiente de correlação de spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

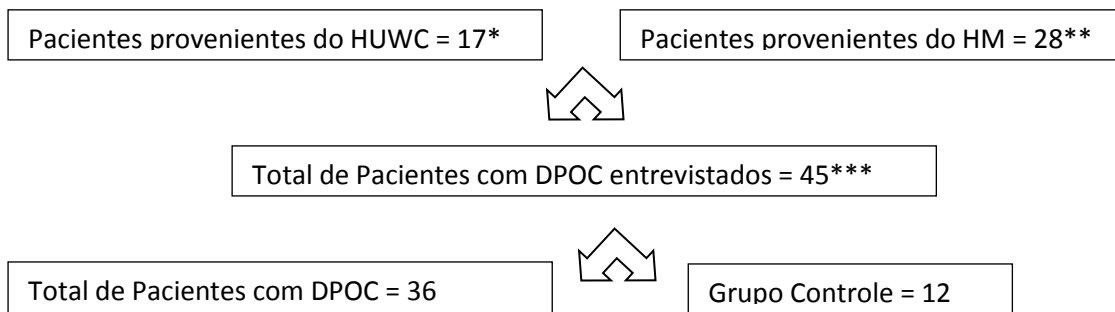
Todos os testes também foram realizados no grupo controle.

5. RESULTADOS

5.1. Características da população e avaliação laboratorial dos indivíduos DPOC e grupo controle.

Foram entrevistados 45 pacientes com diagnóstico de DPOC com inclusão de 36 (Figura 10). Dois pacientes foram excluídos por serem diabéticos e sete pacientes foram excluídos por não possuírem o resultado de todos os exames. Dois pacientes continuavam fumando no momento das coletas de dados e de exames.

Figura 10 – Distribuição dos pacientes



*Hospital Universitário Walter Cantídio

**Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

***9 Pacientes excluídos por falta de dados e por serem diabéticos

A idade média dos pacientes com DPOC foi de $67,9 \pm 9,6$ anos sendo 19 mulheres (52,7%) e 17 homens (47,2%) apresentando diferença significativa entre os grupos DPOC e controle ($p < 0,01$) com relação a idade. A pressão arterial sistólica (PAS) também se mostrou significativamente aumentada no grupo DPOC. Em relação à localidade de procedência, 25 pacientes moram em Fortaleza, embora 17 sejam nascidos em outras cidades do interior do estado do Ceará e 11 moram no interior: Catarina (1), Guaramiranga (1), Caucaia (1), Banabuiú (2), Maracanaú (1), Orós (1), Maranguape (2), Morada Nova (1) e Baturité (1) (Tabela 1).

De acordo com a profissão: Do lar (8), Doméstica (3), Agricultor (4), Pedreiro (1), Motorista (1), Costureira (1) e Aposentado (18).

Em relação aos dados laboratoriais realizados através do hemograma para os valores da hemoglobina, hematócrito, plaquetas, PO_2 , PCO_2 , triglicerídeos, colesterol

total, albumina sérica e glicose não foi encontrada diferença entre os grupos DPOC e controle. Os dados encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 -Características gerais dos pacientes com DPOC e do grupo controle incluídos no estudo.

	COPD (n=36)	Controle (n=13)	P
Idade (anos)	$67,9 \pm 9,6$	$60 \pm 7,0$	0,01 ^b
Gênero masculino, n (%)	20 (43)	6 (46)	0,868 ^a
IMC (kg/m ²)	25 ± 6	$25,5 \pm 2,0$	0,657 ^b
PAS (mmHg)	130 (115, 140)	120 (110, 120)	0,038 ^c
PAD (mmHg)	80 (75, 80)	80 (70, 80)	0,949 ^c
Hipertensão, n (%)	22 (47)	3 (23)	0,023 ^a
Hipertensão + Dislipdemia	1 (3)	-	-
Hipertensão + ICC	1 (3)	-	-
VEF ₁ (%)	46±19	-	-
Moderada, n (%)	16 (44,4%)	-	-
Grave, n (%)	13 (39,3%)	-	-
Muito Grave, n (%)	7 (21,2)	-	-
Tempo de doença (anos)	$6,8 \pm 5,05$	-	-
Tempo de tabagismo (anos)	$34,62 \pm 17,34$	-	-

Dados Laboratoriais

Hemoglobina (g/dL)	14.2 ± 1.6	13 ± 4.4	0.138 ^b
Hematórito (%)	43.3 ± 4.7	39.1 ± 13.4	0.128 ^b
Plaquetas (mm ³)	263 ± 70	184 ± 124	0.070 ^b
PO ₂ (mmHg)	31.6 ± 12.7	35 ± 12.4	0.428 ^b
PCO ₂ (mmHg)	52 ± 10	46.7 ± 3.9	0.017 ^b
Triglicerídeos (mg/dL)	121 ± 40	117 ± 71	0.873 ^b

Colesterol Total (mg/dL)	202±37	202±78	0.978 ^b
Albumina (g/dL)	4.2±0.3	4.1±0.2	0.899 ^b
Glicemia (mg/dL)	95.5±24	92±11	0.633 ^b

IMC – Índice de massa corporal; PAS – Pressão arterial sistólica; PAD – Pressão arterial diastólica; ICC – Insuficiência cardíaca congestiva; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; PO₂ – Pressão parcial de oxigênio; PCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico. Dados expressos como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e IQR para variáveis contínuas que não possuem distribuição normal, ou porcentagem para dados absolutos. Significante: p<0.05.^a Chi-square test; ^bStudent's t-test; ^cMann-Whitney test.

5.2. Avaliação da Função Renal do grupo DPOC em comparação ao grupo controle.

Dos 36 pacientes pertencentes ao grupo DPOC, apenas 2 apresentaram creatinina acima de 1,2 mg/dL. Em relação à TFG, ocorreu diferença estatística significante entre o grupo de estudo e o grupo controle, mas apenas 8 pacientes apresentaram valores abaixo de 60 mL/min/1,73m², não constituindo, portanto, doença renal clinicamente diagnosticada.

Em relação a microalbuminúria, os pacientes do grupo DPOC apresentaram níveis significativamente mais altos em relação ao grupo controle (Tabela 2).

Os valores dos parâmetros tradicionais da função renal foram comparados entre os dois grupos (Tabela 2).

A avaliação da expressão dos marcadores renais foi realizada pela quantificação da NGAL plasmática e urinária, do MCP-1 urinário e da galectina-3 plasmática. Ocorreu diferença estatística nos biomarcadores MCP-1 e galectina-3 com aumento da expressão no grupo DPOC em relação ao grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2 -Parâmetros renais em pacientes DPOC e grupo controle.

	DPOC (n=36)	Controle (n=13)	P
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,24	0,72 ± 0,14	0,617 ^a
Uréia plasmática (mg/dL)	31,7 ± 10,9	25,8 ± 6,7	0,086 ^a
TFG(mL/min)	78,7 ± 28,4	104,9 ± 14,3	<0,001 ^a
UACR (mg/g-Cr)	6,25 (2,4,13,3)	1,1 (0,3, 2,8)	0,012 ^b
PCR (mg/g-Cr)	6,9 (4,2, 13,1)	7,70 (6,5, 12,8)	0,610 ^b
Na ⁺ (mEq/L)	140,5 ± 3,7	141,3 ± 5,4	0,587 ^a
K ⁺ (mEq/L)	4,6±0,9	4,9±0,46	0,432 ^a

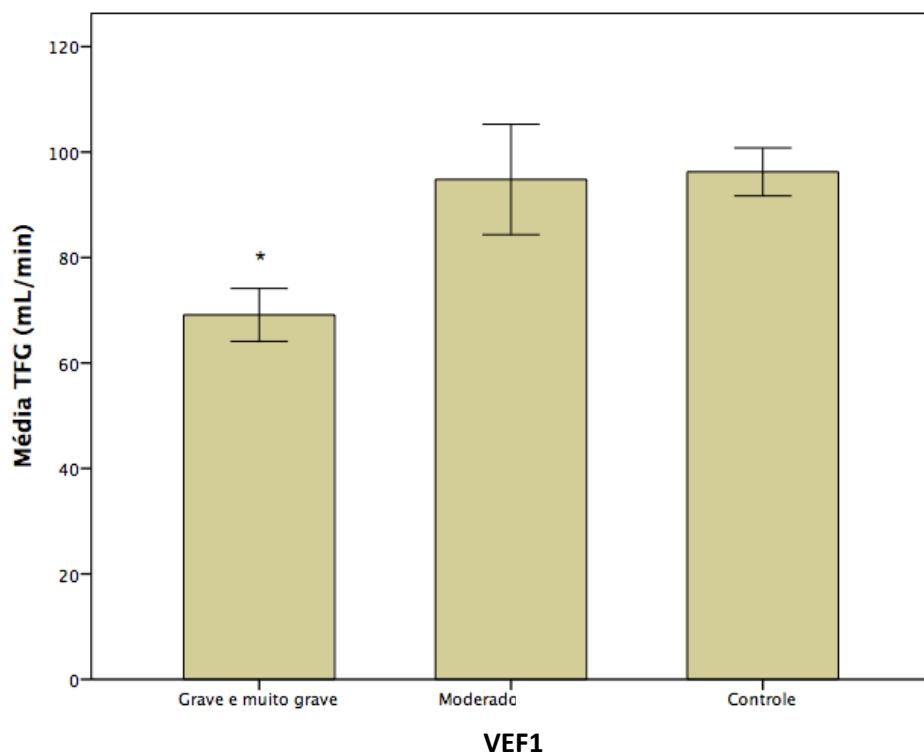
Novos Biomarcadores Renais

sNGAL (ng/mL)	98,4±32,1	82,3±24,2	0,078 ^a
uNGAL (ng/mg-Cr)	6.3±4,9	8,1±7,2	0,149 ^a
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	74 (37,7, 175,4)	38,5 (14,5, 85,9)	<0,05 ^b
Galectina-3 (ng/mL)	1,5 (0,8, 2,4)	0,5 (0,3, 1,3)	<0,01 ^b

TFG - Taxa de filtração glomerular usando a fórmula MDRD; UACR = Taxa urinária da albumina por creatinina; PCR- Taxa de proteína por creatinina; Na⁺ - Fração de excreção de sódio; K⁺ - Fração de excreção de potássio; sNGAL e uNGAL - Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos no sangue e na urina, respectivamente; uMCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária. Dados expressos como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e IQR para variáveis contínuas que não possuem distribuição normal.Significante: p<0,05. ^aTeste T-Student; ^bTeste Mann-Whitney.

Quando foi realizado o estadiamento da DPOC, através dos valores do VEF1 também foi encontrada diferença estatística, em relação à TFG, entre os grupos grave/muito grave comparado aos grupos moderado e controle (figura 11).

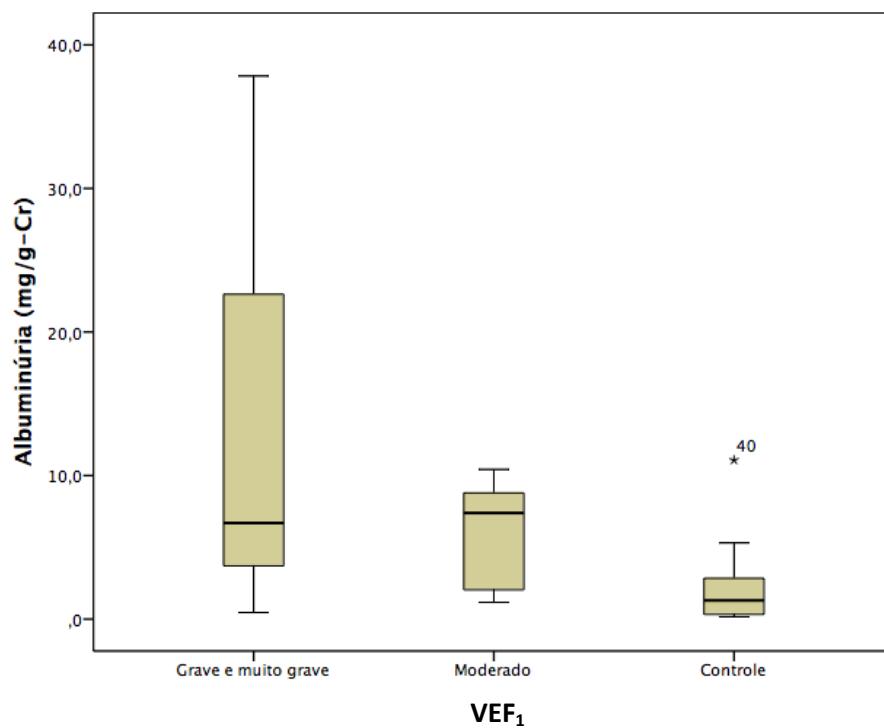
Figura 11 - Médias da TFG de acordo com a gravidade da doença expressa através do VEF₁ em pacientes com DPOC vs Controle.



TFG: p<0.05 para Grave e muito grave vs Moderado

Os valores da microalbuminúria do grupo DPOC com estadiamento grave/muito grave foram significativamente maiores quando comparados aos valores do grupo DPOC moderado e grupo controle (Figura 12).

Figura 12 - Médias da Microalbuminúria de acordo com a gravidade da doença expressa através do VEF₁ em pacientes com DPOC

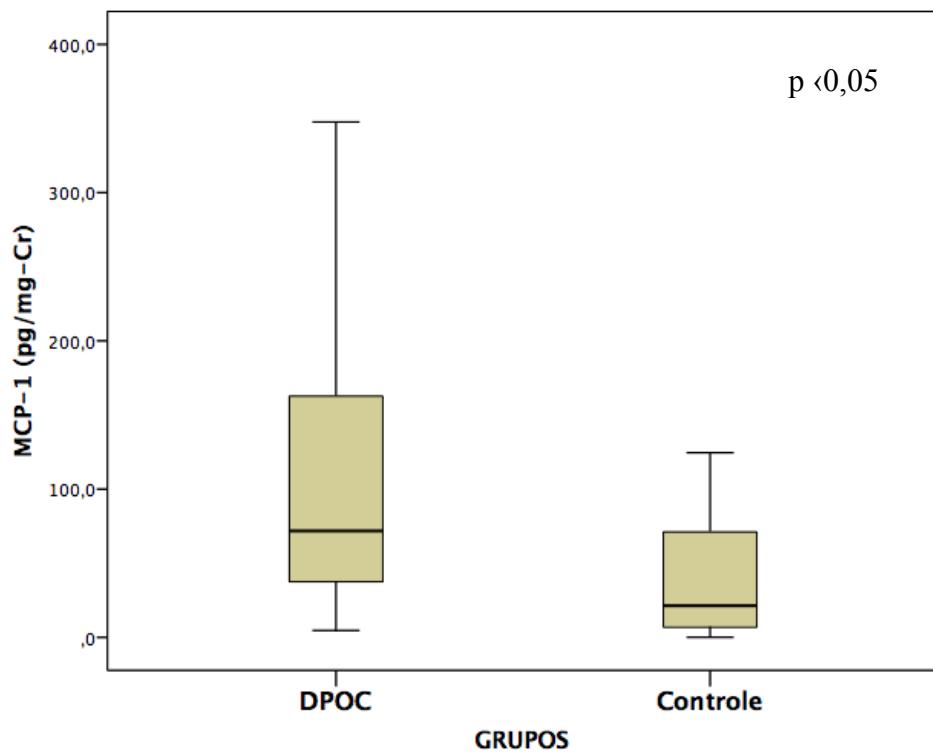


Microalbuminúria: p<0,05 para Grave e muito grave vs Controle.

5.3. Avaliação de MCP-1 urinário no grupo DPOC em comparação ao grupo controle.

A expressão dos níveis de MCP-1 urinário foi mais elevada no grupo de estudo (DPOC) quando comparada ao grupo controle (74 (37,7, 175,4) vs. 38,5 (14,5, 85,9) pg/mgCr, p <0,05) (Figura13).

Figura 13 – Distribuição da frequência do grupo DPOC em relação aos valores da MCP-1.



5.4 Avaliação da expressão da galectina-3 em relação aos parâmetros renais e pulmonares no grupo com DPOC.

Apenas o biomarcador galectina-3 apresentou correlação tanto com os parâmetros renais quanto com a gravidade da DPOC.

Em relação ao parâmetros renais a galectina-3 se correlacionou inversamente com a TFG ($r = -0,557$, $p = 0,001$) (Tabela 3; Figura 14). Já com os parâmetros da função respiratória também houve uma correlação inversa entre a expressão da galectina-3 e o VEF₁ ($r = -0,382$, $p = 0,041$) e a expressão da galectina-3 e a PO₂ ($r = -0,463$, $p = 0,007$) (Tabela 3; Figuras 15 e 16).

Tabela 3 - Correlação de Spearman entre os níveis plasmáticos da Galectina-3 e parâmetros respiratórios e renais no grupo em estudo.

	Galectin-3	
	<i>R</i>	<i>P</i>
Parâmetros Renais		
Creatinina	0.325	0.058
Uréia	0.261	0.130
TFG	-0.557**	0.001
PCR	0.346	0.077
UACR	0.077	0.741
Função respiratória		
VEF ₁	-0.382*	0.041
PO ₂	-0.463**	0.007
PCO ₂	0.176	0.313
Novos biomarcadores renais		
uNGAL	0.277	0.120
sNGAL	0.294	0.111
uMCP-1	-0.050	0.774

TFG – Taxa de filtração glomerular usando a fórmula MDRD; PCR – Taxa de proteína por creatinina; UACR – Taxa urinária de albumina por creatinina; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro Segundo; PO₂ – Pressão parcial de oxigênio; PCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico; sNGAL and uNGAL= Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos plasmática e urinária, respectivamente; uMCP-1= Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária. **correlação moderada a forte; *Baixa correlação.

Figura 14 - Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) entre a galectina-3 e a TFG no grupo DPOC.

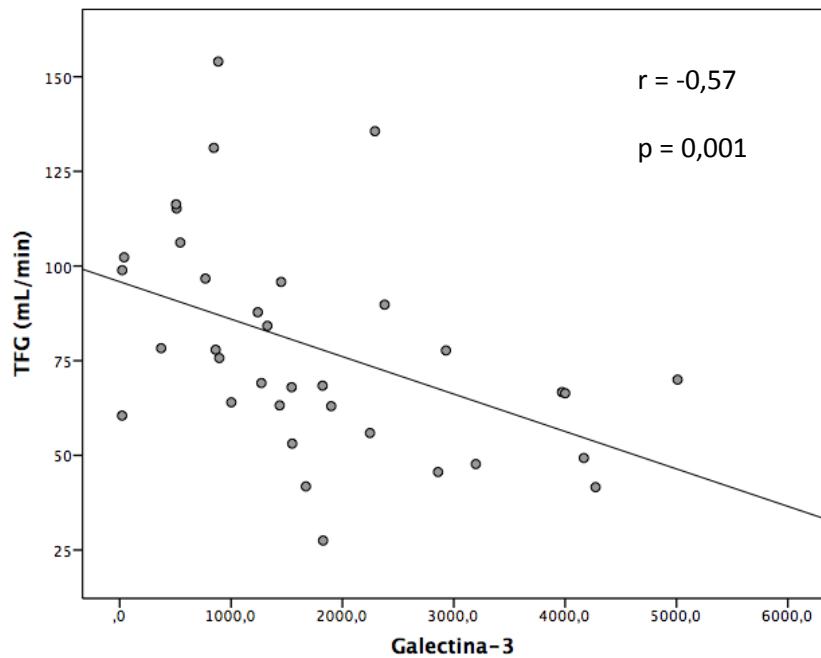


Figura 15 - Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) entre a galectina-3 e o VEF₁ no grupo DPOC.

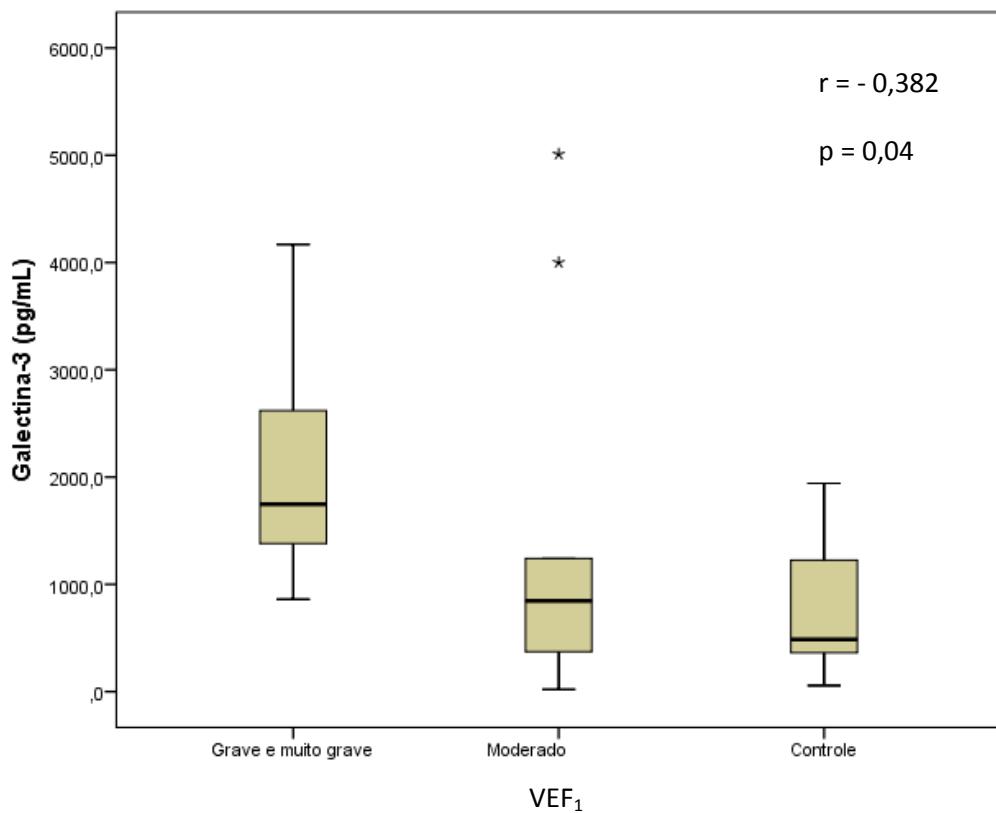
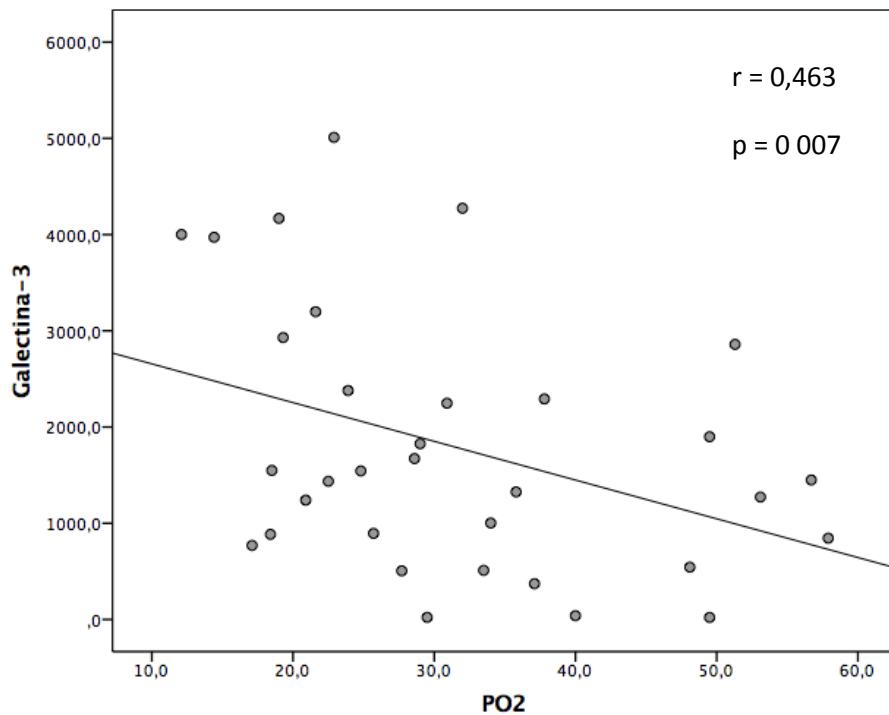
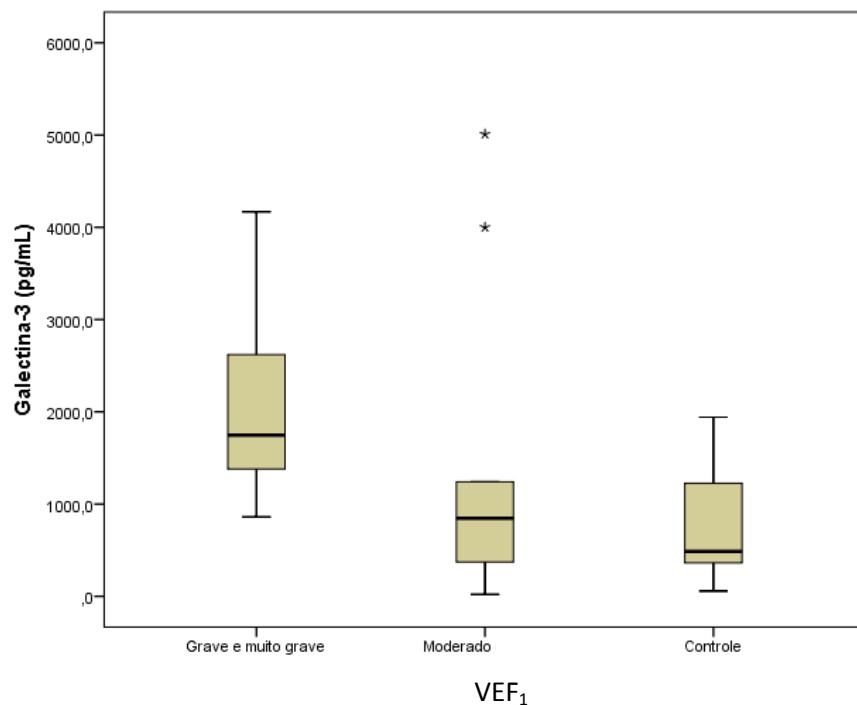


Figura 16 - Gráfico de dispersão mostrando a correlação bivariada (Spearman) entre a galectina-3 e a PO₂ no grupo DPOC.



Os pacientes com DPOC foram divididos, de acordo com a gravidade da DPOC através dos valores do VEF₁, em grupo moderado e grupo grave/muito grave. A expressão da galectina foi comparada entre esses grupos e o grupo controle. O resultado foi uma diferença significante no grupo grave/muito grave em relação aos outros dois (Figura 17).

Figura 17 -Mediana e intervalo interquartil (IQR) da galectina-3 plasmática no grupo controle e nos grupos com DPOC de acordo com VEF₁.



Galectina-3: $p=0,003$ na comparação entre o grupo “grave/muito grave” comparado aos demais grupos, usando o teste Kruskal Wallis.

5.5. Correlação entre a expressão de galectina-3 plasmática dividida em quartis, as características gerais e os parâmetros de disfunção respiratória e renal.

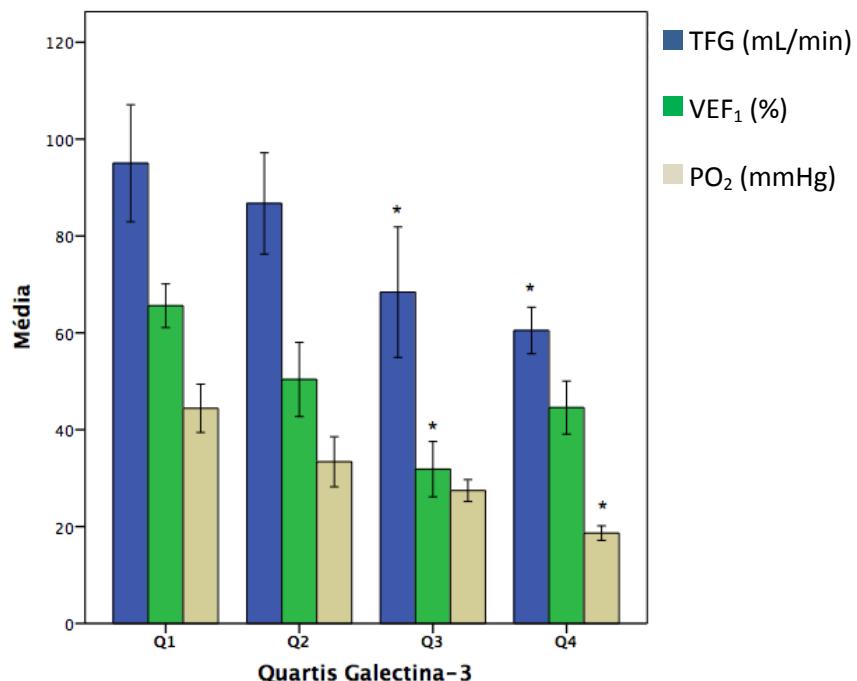
A divisão por quartis da expressão da galectina-3 no grupo de estudo (DPOC) não apresentou diferença quando avaliadas as características gerais (Tabela 4). Quando foi avaliada a função respiratória, a PaO₂ e o VEF₁ demonstraram diferença estatística na expressão do marcador. Resultado que se repetiu ao avaliar a TFG no parâmetro da função renal (Figura 18).

Tabela 4 -Características gerais, respiratórias e renais através dos quartis da concentração da galectina-3 em pacientes com DPOC.

Características	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4	P
Idade, (anos)	61±10	70±6	71±11	69±8	0.115
PAS (mmHg)	132±13	131±18	128±18	132±19	0.963
IMC (kg/m ²)	24.4±4.6	25.6±3.4	28.1±8.5	22.1±6.5	0.261
Triglicerídeos (mg/dL)	109±34	128±31	134±54	133±36	0.459
Colesterol Toral (mg/dL)	182±47	208±31	205±35	207±38	0.596
Função Respiratória					
PO2 (mmHg)	37.8±12.6	33.4±14.6	27.9±5.7	20.3±5.9	0.012*
PCO2 (mmHg)	49.9±12.9	51.1±9.8	52.5±7.3	54.1±11.2	0.541
VEF ₁ (%)	65.6±10.1	49.2±20.5	31.2±14.1	44.6±19	<0.01**
Função Renal					
Creatinina (mg/dL)	0.6±0.19	0.74±0.15	0.89±0.36	0.77±0.16	0.153
Uréia (mg/dL)	25.7±10.1	30.4±9.7	37.1±13.7	32.6±7.5	0.172
TFG (mL/min)	100.2±21	85.7±27.8	67±31.2	58.1±13.5	0.003#
PCR (mg/g-Cr)	7.1 (2.8-17)	5.3 (3.1-7.8)	6.9 (5.8-12.5)	9.9 (4.7-23.3)	0.247
UACR (mg/g-Cr)	6 (1.4-8.8)	4.8 (2.5-22.5)	20.3 (6-28.9)	6.9 (1.9-10.1)	0.226
Novos Biomarcadores					
Renais					
uMCP-1 (pg/mg-Cr)	148±123	124±115	65±59	116±76	0.347
uNGAL (ng/mg-Cr)	5.6±3.9	4.3±3.9	4.4±10	5.8±3.8	0.110
sNGAL (ng/mg-Cr)	62±21	74±30	79±36	84±52	0.264

PAS – Pressão arterial sistólica; IMC – Índice de massa corporal; PO₂ – Pressão parcial de oxigênio; PCO₂ – Pressão parcial de gás carbônico; VEF₁ – Volume expiratório forçado no primeiro segundo; TFG - Taxa de filtração glomerular usando a fórmula MDRD; PCR – Taxa de proteína por creatinina; UACR = Taxa urinária da albumina por creatinina; sNGAL and uNGAL= Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos plasmática e urinária, respectivamente; uMCP-1= Proteína quimiotática de monócitos-1 urinária. Dados expressos como média \pm desvio padrão para variáveis com distribuição normal, mediana e IQR para variáveis contínuas que não possuem distribuição normal.

Figura 18 -Taxa de Filtração Glomerular (TFG), VEF₁ e PO₂ em pacientes com DPOC de acordo com os quartis da concentração de galectina-3. *p<0.05 em comparação com o quartil 1 usando ANOVA.



Em resumo, a análise da expressão da galectina-3 resultou em significativas e inversas correlações com os parâmetros da gravidade pulmonar (VEF₁) e da gravidade renal (TFG) (Figura 19).

Figura 19 - Correlação de Spearman mostrando a galectina-3 como um fator comum entre o decréscimo da função respiratória e o decréscimo da função renal em pacientes com DPOC. * $p<0.05$; ** $p<0.01$.



6 DISCUSSÃO

A DPOC é um grande problema de saúde pública e está em ascensão no mundo atual. É a quarta causa de morte em todo mundo e é associada a uma baixa qualidade de vida e a um grande número de internações devido as exacerbações frequentes.

É uma doença evitável e causada especialmente pelo tabagismo, mas também por poluição ambiental e ocupacional. A prevalência e a incidência são maiores em homens, especialmente nos idosos acima de 75 anos de idade. O Instituto Nacional do Câncer publicou em 2011 que 15,1% da população são fumantes e que aproximadamente 15% irá desenvolver DPOC (AZAMBUJA *et al.*, 2013).

A DPOC é caracterizada por uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases tóxicos (RABE *et al.*, 2007). Contudo, a inflamação não é restrita apenas aos pulmões, mas estende-se sistematicamente. Estudos mostram que essa inflamação sistêmica pode ser a ligação entre DPOC e doenças cardiovasculares (SIN; MAN, 2003) e, também com doença renal (UDANI; DIETER, 2008).

A doença renal crônica (DRC) é frequentemente associada com doenças crônicas como diabetes mellitus e insuficiência cardíaca congestiva (JOSEPH; KOKA; ARONOW, 2008; MCALISTER *et al.*, 2004). Quando essas e outras comorbidades encontram-se presentes, o prognóstico da DRC é agravado (MCALISTER *et al.*, 2004).

Não se sabe ao certo o quanto a DPOC está associada à lesão renal, mas a nicotina e os metais pesados encontrados no cigarro são fatores de risco para ambas as enfermidades (COOPER, 2006).

A relação encontrada entre a idade avançada e a presença de alterações obstrutivas em indivíduos fumantes já está bem relatada na literatura (SOARES *et al.*, 2010; YOSHIZAWA *et al.*, 2015). Pacientes portadores de DPOC apresentam excesso de comorbidades crônicas, principalmente cardiovasculares (FILKELSTEIN; CHA; SCHAFER, 2009) e um aumento dos fatores clássicos de risco cardiovascular como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. Estes fatores de risco também estão associados ao aumento de risco de isquemia coronariana e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (LUCAS-RAMOS *et al.*, 2008; REYNOLDS; BUFORD; GEORGE, 1982).

A principal comorbidade encontrada em nosso estudo foi a hipertensão arterial presente em 47% dos indivíduos com DPOC. Dado semelhante ao encontrado por MANNINO *et al.*(2008) que estudaram a prevalência de hipertensão pulmonar, diabetes mellitus e doença cardiovascular em pacientes com DPOC onde a hipertensão arterial foi a comorbidade mais prevalente (40%) e por Lucas-Ramos *et al.* (2008) que encontraram uma prevalência de 53,3% de hipertensão arterial em pacientes com DPOC.

Assim como a DPOC, a DRC possui um aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais como diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade (CORESH *et al.*, 2007; SCGIEPPATI; REMUZZI, 2005) e a prevalência de fatores de risco menos estudados como a DPOC (VAN GESTEL *et al.*, 2009).

Nesse estudo não foi detectada doença renal clinicamente evidente. Os valores de albuminúria mostraram-se estatisticamente aumentados em pacientes com DPOC caracterizando um quadro de microalbuminúria apesar dos valores desse marcador encontrarem-se dentro valores de referência considerados normais. Os valores da TFG também resultaram em uma diferença estatística significante quando comparamos os dois grupos estudados embora poucos pacientes apresentaram a TFG abaixo de 60ml/min/1,73mm²no grupo com DPOC. É importante ressaltar que a hipertensão foi uma comorbidade prevalente no grupo em estudo e essa comorbidade é um fator de risco independente para diminuição da TFG (GORDAN, 2006; PASSIGATTI; MOLINA; CADE, 2014) e para presença de albumina na urina (DIRETRIZES BRASILEIRASDE DOENÇA RENAL CRÔNICA, 2004). Trabalho realizado por Incalzi *et al.* (2010) indicaram a possibilidade de que muitos pacientes com DPOC sofrem de DRC oculta, com valores normais de creatinina e TFG. Diante desse resultado, mostra-se a importância do estudo de biomarcadores precoces de lesão renal para auxiliar o diagnóstico de uma possível DRC subclínica.

Biomarcadores são ferramentas que podem fornecer alguma informação necessária, sendo usado em conjunto com dados clínicos e laboratoriais (DE GRUTTOLA *et al.*, 2001;FRANK; HARGREAVES, 2003). Com bons biomarcadores se torna viável à detecção precoce da doença renal, a identificação de lesões subclínicas, o fornecimento de informação prognóstica da doença, a identificação dos segmentos mais afetados, a avaliação da resposta para determinados tratamentos e a classificação dos pacientes de risco para a doença renal (HAN; BONVENTRE, 2004).

O uso do biomarcador N-GAL em nosso estudo ocorreu devido a estudos que mostram a relação desse biomarcador tanto na disfunção pulmonar quanto na disfunção renal. O N-GAL é associado ao processo inflamatório e com a lesão pulmonar precoce ocasionada pela diminuição do fluxo aéreo em doenças relacionadas com o tabagismo (KEATINGS; BARNES, 1997). No nosso estudo não houve diferença na expressão do N-GAL sérico e urinário quando comparados os grupos DPOC e controle. Esse resultado pode indicar que a possível doença renal encontrada nos pacientes com DPOC tenha caráter crônico já que o NGAL é um biomarcador que expressa resultados mais consistentes em inflamações agudas.

Sabendo que tanto a DPOC quanto a DRC desencadeiam processos inflamatórios, foi avaliada a expressão da proteína MCP-1 no rim através da urina. A MCP-1 é produzida por diversos tipos celulares, incluindo células endoteliais, fibroblastos (BARNA *et al.*, 1994) e células renais estando envolvida em diversas doenças renais como as glomerulopatias e lesões tubulointersticiais através de processos inflamatórios (KIM; TAN, 2011).

Nesse estudo, os níveis de MCP-1 urinário foram aumentados no grupo DPOC e estatisticamente significativos quando comparado ao grupo controle indicando um possível dano renal. Achados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Kim *et al.*(2015) que correlataram a expressão aumentada de quimiocinas em pacientes com DPOC. Foi observado também que à medida que o VEF1 diminuiu, ou seja, a medida que a DPOC se tornou mais grave, a expressão do MCP-1 se encontrou aumentada em relação ao grupo moderado e ao grupo controle.

Esses resultados podem ser explicados através da gravidade da DPOC que desencadeia um processo inflamatório amplificado com recrutamento de células inflamatórias, em especial os macrófagos (BARNES; SHAPIRO; PAUWELS, 2003), que liberam mediadores inflamatórios e amplificam ainda mais a inflamação (GOLD, 2006).

A DPOC pode produzir uma sobrecarga no ventrículo direito devido ao aumento da resistência vascular pulmonar (BARR *et al.*, 2010), levando a uma redução no débito cardíaco e perfusão renal.

Diante desse quadro com envolvimento cardíaco foi avaliada a expressão de outra proteína, a galectina-3 (Gal-3). Um grande interesse pelas galectinas surgiu devido as suas propriedades biológicas, dentre elas, a função de regular a homeostase celular

(DE OLIVEIRA *et al.*, 2015; LIU; RABINOVICH, 2010; RABINOVICH; TOSCANO, 2009). A Gal-3 tem sido extensivamente avaliada em muitos processos biológicos para definir sua função no balanço das respostas inflamatórias (DE OLIVEIRA *et al.*, 2015; HSU; CHEN; LIU, 2009; RABINOVICH; TOSCANO, 2009).

A Gal-3 é encontrada na região apical de alguns túbulos distais e fracamente encontrada a nível glomerular/mesangial em condições normais (KIKUCHI *et al.*, 2004; SASAKI; BAO; HUGHES, 1999.). Em processos patológicos, esse biomarcador pode ser encontrado nos glomérulos e no interstício (KIKUCHI *et al.*, 2004; YILMAZ *et al.*, 2015).

No nosso estudo a expressão da galectina-3 encontrou-se aumentada no grupo de estudo (DPOC) quando comparado ao grupo controle corroborando com os dados encontrados no estudo de Coldea-Agoston *et al* (2015) que relataram a associação entre os parâmetros ecocardiográficos da disfunção ventricular direita e a expressão da galectina-3 em pacientes com DPOC e hipertensão pulmonar. Nesse estudo os níveis da gal-3 encontraram-se significativamente aumentados nos indivíduos com DPOC quando comparados ao grupo controle. Além disso, a forte expressão Gal-3 foi positivamente correlatada com o tabagismo bem como com o aumento da pressão sanguínea sistólica e VEF1.

Na comparação da expressão da galectina-3 com os parâmetros renais foi encontrada uma forte correlação entre o biomarcador e a TFG no grupo em estudo. A concentração da Gal-3 aumenta durante a progressão da insuficiência renal e é fortemente e inversamente correlatada com a TFG (DRECHSLER *et al.*, 2015; O'SEAGHDHA *et al.*, 2013). O aumento plasmático desse biomarcador também é associado com um risco aumentado do declínio da TFG, sugerindo que essa proteína pode ser usada como preditor clínico de DRC (O'SEAGHDHA *et al.*, 2013).

Em modelos animais, a Gal-3 tem sido fortemente expressada na falha cardíaca com relação na remodelação e fibrose miocárdica (LIU *et al.*, 2009; SHARMA *et al.*, 2004) em adição para fibrose renal (HENDERSON *et al.*, 2008). Em estudo realizado por TANG *et al.*(2011), analisando os níveis plasmáticos da Gal-3 em pacientes com lesão cardíaca sistólica como preditor de insuficiência renal e sobrevida, os autores relataram um aumento plasmático do biomarcador, tanto no grupo com lesão cardíaca crônica quanto no grupo com lesão cardíaca descompensada avançada, relacionado a

uma pobre função renal expressa através da TFG. Nesse mesmo estudo, os altos níveis de GAL-3 também foram associados com a alta mortalidade.

A DRC é caracterizada pelo desenvolvimento da fibrose tubulointersticial (RODRÍGUEZ-ITURBE; JOHNSON; HERRERA-ACOSTA, 2011). A expressão da Gal-3 e a sua secreção por macrófagos são relacionadas ao desenvolvimento de fibrose tubulointersticial em modelos com roedores (HENDERSON *et al.*, 2008).

Acredita-se, assim, que a galectina-3 pode ser um novo biomarcador renal com base na sua associação com fibrose renal, bem como na sua forte correlação com a diminuição da TFG em estudos realizados com indivíduos com lesão cardíaca como também na população em geral (DE BOER *et al.*, 2012; O'SEAGHDHA *et al.*, 2013; TANG *et al.*, 2011).

Em relação aos parâmetros pulmonares, a Gal-3 apresentou uma forte correlação inversa com o VEF₁ e com a PO₂. Os dados comparando a expressão do biomarcador e a DPOC a nível pulmonar ainda são escassos. Um estudo realizado em indivíduos com DPOC grave mostrou um aumento expressivo da Gal-3 no grupo de estudo quando comparado ao grupo controle (PILETTE *et al.*, 2007). Esse fato pode demonstrar que o aumento do processo inflamatório está intimamente relacionado à gravidade da doença como encontrado em nosso estudo. Com estratificação da DPOC, de acordo com os critérios GOLD, a expressão da Gal-3, no nosso estudo, demonstrou uma forte correlação inversa com a gravidade da doença quando comparado ao grupo moderado e ao controle.

Um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DPOC e na doença cardiovascular é a hipoxemia. A hipoxemia ocorre regularmente nos pacientes com DPOC grave. Quando associada a um transporte limitado de oxigênio devido a um acometimento cardíaco, os episódios de hipoxemia podem exacerbar a doença isquêmica cardíaca (SCHNEIDER *et al.*, 2010).

Diante do exposto em nossos resultados, não houve correlação entre a gravidade da DPOC demonstrada através dos valores do VEF₁ e a lesão renal como resultado da TFG indicando a importância e a ligação do biomarcador galectina-3 entre as duas disfunções e mostrando a importância do acometimento cardiovascular como fator de risco para ambas as doenças e/ou para o comprometimento renal desencadeado pela DPOC.

A principal limitação desse estudo foi o tamanho da amostra. Muitos pacientes, provenientes dos dois ambulatórios onde foi desenvolvida a pesquisa, possuíam algum critério de exclusão como diabetes e exacerbação nas últimas 4 semanas. Apesar disso, foram encontrados resultados interessantes com evidência de doença renal subclínica nesse grupo de pacientes.

7 CONCLUSÕES

- a) Os valores de albuminúria encontraram-se maiores no grupo DPOC em relação ao grupo controle, apesar de estarem dentro dos parâmetros de normalidade;
- b) Os valores da TFG encontraram-se diminuídos no grupo de estudo em relação ao grupo controle, embora poucos indivíduos tenham apresentado valores indicativos de lesão renal;
- c) A NGAL plasmática e urinária não apresentaram diferenças entre os grupos;
- d) Os níveis dos biomarcadores MCP-1 urinário e Galectina-3 plasmática foram significativamente mais altos nos pacientes DPOC quando comparados ao grupo;
- e) A galectina-3 plasmática teve correlação negativa significativa com a TFG, a PO_2 e o VEF_1 ;
- f) Não houve correlação entre a TFG e o VEF_1 ;
- g) A galectina-3 plasmática mostrou-se elevada no grupo DPOC sugerindo uma associação entre a disfunção pulmonar e a disfunção renal;

REFERÊNCIAS

- ABREU, K. L. S.; SILVA JR, G. B.; MUNIZ, T. D.; BARRETO, A. G. C.; LIMA, R. S. A.; HOLANDA, M. A.; PEREIRA, E. D. B.; LIBÓRIO, A. B.; DAHER, E. D. Lesão renal aguda em pacientes com doença pulmonar: interação rim-pulmão. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, n. 2, p. 130-136, 2013.
- AGOSTON-COLDEA, L.; LUPU, S.; PETROVAI, D.; MOCAN, T.; MOUSSEAUX. Correlations between echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction and Galectin-3 in patients with chronic obstructive pulmonar disease and pulmonar hypertension. **Medical Ultrasonography Journal**, v. 17, n. 4, p. 487-495, 2015.
- AGUSTI, A. G. N.; NOGUERA, A.; SAULEDA, J.; SALA, E.; PONS, J.; et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 21, p. 347–360, 2003.
- AKINBAMI, L. J.; LIU, X. Chronic obstructive pulmonary disease among adults aged 18 and over in the United States, 1998–2009. **NCHS Data Brief**, n.63, p. 1-8, 2011.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. American Thoracic Society International Conference. **Medscape Pulmonary Medicine**, 2009.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY - ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, n. 15, 1995.
- ANTHONISEN, N. R.; CONNETT, J. E.; ENRIGHT, P. L.; MANFREDA J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 333-339,2002.
- ARAÚJO, Z. T. S.; HOLANDA, G. Does the BODE índex correlate with quality of life in patients with COPD? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, p. 447-452, 2010.
- ASSAL, H. S.; TAWFEEK, E. A.; RASHEED, D.; EL-LEBEDY, THABET, E. H. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, v. 6, p. 7-13, 2013.
- AXELSSON, L.; BEIGINFILDT, M.; OHLSSON, K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. **Scandinavian Journal of Clinical and laboratory investigation**, v. 55, p. 577-588, 1995.
- AZAMBUJA, R.; BETTENCOURT, M.; COSTA, C. H.; RUFINO, R. **Panorama da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**, v. 12, n. 2, 2013.
- BAO, Q.; HUGHES, R. C. Galectin-3 expression and effects on cyst enlargement and tubulogenesis in kidney epithelial MDCK cells cultured in three-dimensional matrices in vitro. **Journal of Cell Sciense**, v. 108, p. 2791-2800, 1995.

BARAKAT, M.F.; McDONALD, H. I.; COLLIER, T. J.; SMEETH, L.; NITSCH, D.; QUINT, J. K. Acute kidney injury in stable COPD and exacerbation. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 2067-2077, 2015.

BARNA, B. P.; PETTAY, J.; BARNETT, G. H.; ZHOU, P.; IWASAKI, K.; ESTES, M. L. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55KDa TNF receptor. **Journal of Neuroimmunology**, v. 50, p. 101-107, 1994.

BARNES, P. J.; SHAPIRO, S. D.; PAUWELS, R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 4, p. 672-688, 2003.

BARNES, P. J.; CELLI, B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 5, p. 1165-1185, 2009.

BARR, R. G.; BLUERMKE, D. A.; AHMED, F. S. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. **New England Journal Medicine**, v. 362, n. 3, p. 217-227, 2010.

BASTOS, M. G.; DO CARMO, W. B.; ABRITA, R. R.; ALMEIDA, E. C.; MAFRA, D.; COSTA, D. M. N.; GONÇALVES, J. A.; OLIVEIRA, L. A.; SAMTOS, F. R.; PAULA, R. B. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 4, p. 202-215, 2004.

BEALL, C. J.; MAHAJAN, S.; KUHN, D. E.; KOLATTUKUDY, P. E. Site-directed mutagenesis of monocyte chemoattractant protein- ζ identifies two regions of the polipeptide essential for biological activity. **Biochemistry Journal**, v. 131, p. 633-640, 1996.

BETO, J. A.; BANSAL, V. K. Interventions for other risk factors: tobacco use, physical inactivity, menopause, and homocysteine. **American Journal Kidney Disease**, v. 32, p. 172-183, 1998.

BLEYER, A.; SHEMANSKI, L.; BURKE, G.; HANSEN, K.; APPEL, R. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal function decline in an older population. **Kidney International**, v. 57, p. 2072-2079, 2000.

BROSIUS, F. C.; PENNATHUR, S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 83, p. 996-998, 2013.

CAREY, D. J. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. **Biochemical Journal**, v. 327, p. 1-16, 1997.

CARVALHO, J. A.; TATSCH, E.; HAUSEN, B. S. *et al.* Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. **Clinical Biochemistry**, v. 49, n. 3, p. 232-236, 2016.

CAVALCANTE, A. G. M.; BRUIN, P. F. C. O papel do estresse oxidativo na DPOC/; conceitos atuais e perspectivas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 2, p. 1227-1237, 2009.

CELLI, B. R.; MARIN, J. M.; CASANOVA, C.; MONTES DE OCA, M.; MENDEZ, R. A.; PINTO PLATA, V.; CABRAL, H. J. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 10, p. 1005-1012, 2004.

CELLI, B. R.; MACNEE, W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. **European Respiratory Journal**, v. 23, n. 6, p. 932-946, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Chronic obstructive pulmonary disease among adults – United States, 2011. **MMWR**, v. 61, n. 46, p. 938-943, 2012.

CERVERI, I.; ACCORDINI, S.; GIUSEPPE, V.; CORSICO, A. G.; ZOIA, M. C.; CASALI, L.; BURNEY, P.; DE MARCO, R. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 1, p. 85-92, 2001.

CHANDRA, D.; STAMM, J. A.; PALEVSKY, P. M.; LEADER, J. K.; FUHRMAN, C. R.; ZHANG, Y.; BON, J.; DUNCAN, S. R.; BRANCH, R. A.; WEISSFELD, J.; GUR, D.; GLADWIN, M. T.; SCIURBA, F. C. The Relationship Between Pulmonary Emphysema and Kidney Function in Smokers, **Chest**, v. 142, n. 3, p. 655-662, 2012.

COOPER, R. G. Effect of tobacco smoking on renal function. **Indian Journal of Medical Research**, v. 124, n. 3, p. 261-268, 2006.

CORESH, J.; SELVIN, E.; STEVENS, L. A. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **JAMA**, v. 298, p. 2038-2047, 2007.

CORRÊA, C.R.; BURINI, R.C. Proteínas plasmáticas positivas à fase aguda. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 36, n. 1, p. 48-56, 2000.

COSTA, C. H.; RUFINO, R.; LAPA E SILVA JR. Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 347-354, 2009.

CULLEN, M. R.; MURRAY, P. T.; FITZGIBBON, M. C. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 49, p. 190-193, 2012.

DATASUS – Indicadores de dados Basicos Brasil 2007 – Indicadores de mortalidade de morbidade e fatores de risco – <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb/2007/matriz.htm> – 03 de Janeiro de 2009.

DE BOER, R. A.; VOORS, A. A.; MUNTENDAM, P.; VAN GILST, W. H.; VAN VELDHUISEN, D. J. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. **European Journal Heart Failure**, v. 11, p. 811-817, 2009.

DE BOER, R. A.; LOK, D. J.; JAARSMA, T.; VAN DER MEER, P.; VOORS, A. A.; HILLEGE, H. L.; VAN VELDHUISEN, D. J. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. **Annals of Medicine**, v. 43, p. 60-68, 2011.

DE BOER, R. A.; VAN VELDHUISEN, D. J.; GANSEVOORT, R. T.; MULLER KOBOLD, A. C.; VAN GILST, W. H.; HILLEGE, H. L.; BAKKER, S. J.; VAN DER HARST, P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, p. 55-64, 2012.

DE GODOY, I.; TANNI, S. E.; COELHO, L. S.; DOS SANTOS, R.; MARTIN, S.; PARENTI, L. C.; ANDRE, L. M.; GODOY, I. Programa de cessação de tabagismo como ferramenta para o diagnóstico precoce de doença pulmonar obstrutiva crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 282-286, 2007.

DE GRUTTDA, V. G.; CLAX, P.; De METS, D. *Let al.* Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials: summary of a National Institutes of Health workshop. **Controlled Clinical Trials**, v. 22, p. 485-502, 2001.

DENNEN, P.; DOUGLAS, I. S.; ANDERSON, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. **Critical Care Medicine**, v. 38, p. 261-275, 2010.

DE OLIVEIRA, F. L.; GATTO, M.; BASSI, N.; LUISETTO, R.; GHIRARDELLO, A.; PUNZI, L *et al.* Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. **Experimental Biologic of Medicine**, v. 240, p. 1019-1028, 2015.

DE TORRES, J. P.; CORDOBA-LANUS, E.; LOPEZ-AGUILAR, C.; MUROS DE FUENTES, M.; MONTEJO DE GARCINI, A.; AGUIRRE-JAIME, A.; CELLI, B. R.; CASANOVA, C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. **European Respiratory Journal**, v. 27, p. 902-907, 2006.

DIERCKS, G. F.; van BOVEN, A. J.; HILLEGE, J. L.; de JONG, P. E.; ROULEAU, J. L.; van GILST, W. H. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: a review. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 18, p. 525-535, 2002.

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. Programa Nacional de Prevenção e controle da doença pulmonar obstrutiva crônica. Lisboa, **DGS**, 2005.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE DOENÇA RENAL CRÔNICA. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26 (Supl.1), p. 1-49, 2004.

DRECHSLER, C.; DELGADO, G.; WANNER, C.; BLOUIN, K.; PILZ, S.; TOMASCHITZ, A *et al.* Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: results from the LURIC and 4D studies. **Journal American Society Nephrology**, v. 26, p. 2213-2221, 2015.

FASSETT, R. G.; VENUTHURUPALLI, S. K.; GOBE, G. C. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. **Kidney International**, v. 80, p. 806-821, 2011.

FELKER, G. M.; FIUZAT, M.; SHAW, L. *Ket al.* Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. **Circulation: Heart Failure**, v. 5, p. 72-78, 2012.

FELTES, C. M.; VAN EYK, J.; RABB, H. Distant-organ changes after acute kidney injury. **Nephron Physiology**, v. 109, n. 4, p. 80-84, 2008.

FILKELSTEIN, J.; CHA, E.; SCHARF, S. M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 4, p. 337-339, 2009.

FLOEGE, J.; UHLIG, S. Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, n. 1, p. 31-34, 2010.

FORD, E. S.; MANNINO, D. M.; WHEATON A. G.; ILES, W. H.; PRESLEY-CANTRELL, L.; CROFT, J.B. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. **Chest**, v. 143, n. 5, p. 1395-1406, 2013.

FORD, E. S.; MURPHY, L. B.; KHAVJOU, O.; GILES, W. H.; HOLT, J. B; CROFT, J. B. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged \$18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. **Chest**, v. 147, n. 1, p. 31-45, 2015.

FORD, E. S.; MANNINO, D. M.; WHEATON, A. G.; GILES, W. H.; PRESLEY-CANTRELL, L.; CROFT, J. B. Trends in the prevalence of obstructive and restrictive lung function among adults in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination surveys from 1988-1994 to 2007-2010. **Chest**, v. 143, n. 5, p. 1395-1406, 2013.

FORD, E. S. Urinary Albumin-Creatinine Ratio, Estimated Glomerular Filtration Rate, and All-Cause Mortality Among US Adults With Obstructive Lung Function. **Chest**, v. 147, n. 1, p. 56-67, 2015.

FRANCISCO, P. M. S. B.; DONALISIO, M. R.; BAROS, Marilisa Berti de Azevedo Barros; Chester Luís Galvão César; Luana Carandina; Moisés Goldbaum. Fatores associados à doença pulmonar em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 3, p. 428-435, 2006.

FRANK, R.; HARGREAVES, R. Clinical biomarkers in drug Discovery and development. **Nat Ver Drug Discov**, v. 2, p. 566-580, 2003.

GAGLIARDI A. M. Z.; ALMADA FILHO C. M. Infecções no idoso frágil. In: Prado FC, Ramos J, Valle JR, editores. **Atualização terapêutica**. São Paulo: Artes Médicas, p. 577-580, 2003.

GAN, W. Q.; MAN, S. F.; SENTHISELVAN, A.; SIN, D. D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. **Thorax**, v. 59, p. 574–580, 2004.

GAO, J.; IWAMOTO, H.; KOSKELA, J.; ALENIUS, H.; HATTORI, N.; KOHNO, N.; LAITINEN, T.; MAZUR, W.; PULKKINEN, V. Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome. **International Journal Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, p. 2457-2465, 2016.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – Revised 2006.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – Revised 2007.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - Revised 2011.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – Revised 2012.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. – GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD – Revised 2014.

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2014. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun 11.pdf. Accessed December 15, 2014.

GOPAL, D. M.; KOMMINEMI, M.; AYTHON, N.; KOELBE, C.; AYALON, R.; BIOLO, A.; DEMBER, L. M.; DOWNING, J.; SIWIK, D. A.; LIANG, C. S.; COLUCCI, W. S. Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. **Journal American Heart Association**, v. 1, 2012.

HAASE-FIELITZ, A.; HAASE, M.; BELLOMO, R. Instability of urinary NGAL during long-term storage. **American Journal of Kidney Disease**, v. 53, n. 3, p. 564-565, 2009.

HAASE, M.; BELLOMO, R.; DEVARAJAN, P.; SCHLATTMANN, P.; HAASE-FIELITZ, A. NGAL meta-analysis investigator group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury/; a systematic review and meta-analysis. **American Journal Kidney Disease**, v. 54, p. 1012-1024, 2009.

HAASE-FIELITZ A., HAASE, M., DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. **Annals Clinical Biochemistry**, v. 51, n. 3, p. 335-351, 2014.

HAN, W. K.; BONVENTRE, J. V. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. **Current Opinion Critical Care**, v. 10, p. 476-482, 2004.

HAN, M. K.; AGUSTI, A.; CALVERLEY, P. M.; CELLI, B. R.; CRINER, G.; CURTIS, J. L.; FABBRI, L. M.; GOLDIN, J. G.; JONES, P. W.; MACNEE, W.; MAKE, B. J.; RABE, K. F.; RENNARD, S. I.; SCIURBA, F. C.; SILVERMAN, E. K.; VESTBO, J.; WASHKO, G. R.; WOUTERS, E. F.; MARTINEZ, F. J. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 5, p. 598-604, 2010.

HANSEN, A. L.; WALK, J. A.; SORIANO, J. B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. **European Respiratory Journal**, n. 22, p. 809-814, 2003.

HAYASHIDA, K.; NANKI, T.; GIRSCHICK, H.; YAVUZ, S.; OCHI, T.; LIPSKY, P. E. 2001. Synovial stromal cells from rheumatoid arthritis patients attract monocytes by producing MCP-1 and IL-8. **Arthritis Research & Therapy**, n. 3, p. 118-126, 2001.

HENDERSON, N. C.; MACKINNON, A. C.; FARNWORTH, S. L.; KIPARI, T.; HASLETT, C.; IREDALE, J. P.; LIU, F. T.; HUGHES, J.; SETHI, T. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. **American Journal of Pathology**, v. 172, p. 288-298, 2008.

HYDUK, S. J.; CHAN, J. R.; DUFFY, S. T.; CHEN, M.; PETERSON, M. D.; WADDELL, T. R.; DIGBY, G. C.; SPASZI, K.; KAPUS, A.; CYBULSKY, M. I. Phospholipase C, calcium, and calmodulin are critical for alpha4beta1 integrin affinity up-regulation and monocyte arrest triggered by chemoattractants. **Blood**, v. 109, p. 176-184, 2007.

HIGASHIMOTO, Y.; IWATA, T.; OKADA, M.; SATOH, H.; FUKUDA, K.; TOHDA, Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in COPD. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 1231-1238, 2009.

HOBO, A.; YUZAWA, Y.; KOSUGI, T *et al* The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice. **Journal Clinical Investigation**, v.119, p. 1616-1625, 2009.

HOGG, J. C. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, p. 71-75, 2001.

HOGG, J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet**, v. 364, p. 709-721, 2004.

HOJS, R.; BEVC, S.; ANTOLINC, B.; GORENJAK, M.; PUKLAVEC, L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. **International Journal Clinical Pharmacology Research**, v. 24, n. 2-3, p. 49-54, 2004.

HOLE, J.; WATT, G. C.; DAVEY-SMITH; HART, C. L.; GILLIS, C. R. HAWTHORNE, V. M. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. **BMJ**, n. 313, p. 711-715, 1996.

HOLGUIN, F.; FOLCH, E.; REDD, S. C.; MANNINO, D. M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. **Chest**, v. 128, n. 4, p. 2005-2011, 2005.

HSU, D. K.; CHEN, H. Y.; LIU, F. T. Galectin-3 regulates T-cell functions. **Immunology Review**, v. 230, p. 114-127, 2009.

HUIART, L.; ERNST, P.; SUISSA, S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. **Chest**, v. 128, n. 4, p. 2640-2646, 2005.

IBSEN, H.; OLSEN, M. H.; WACHTELL, K.; BORCH-JOHNSEN, K.; LINDHOLM, L. H.; MOGENSEN, C. E.; DAHLÖF, B.; DEVEREUX, R. B.; de FAIRE, U.; FYHRQUIST, F.; JULIUS, S.; KJELDSEN, . E.; LEDERBALLE-PEDERSEN, O.; NIEMINEN, M. S.; OMVIK, P.; OPARIL, S.; WAN, Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 45, p. 198-202, 2005.

INCALZI, R. A.; CORSANELLO, A.; PEDONE, C.; BATTAGLIA, S.; PAGLINO, G.; BELLIA, V. Extrapulmonary Consequences of COPD in the Elderly Study Investigators . Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. **Chest**, v. 137, n. 4, p. 831-837, 2010.

INGEBRIGTSEN, T. S.; MAROTT, J. L.; VESTBO, J.; HALLAS, J.; NORDESTGARRD, B. G.; DAHL, M.; LANGE, P. Characteristics of undertreatment in COPD in the general population. **Chest**, v. 144, n 6, p. 1811-1818, 2013.

JARDIM, J. R B.; KIRCHENCHTEJN C.; FARO S.; CAMELIER A. Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). In: Prado FC, Ramos J, Valle JR, editores. **Atualização terapêutica**. São Paulo: Artes Médicas, p.1427-1430, 2003.

JEMAL, A.; WARD, E.; HAO, Y.; THUN, M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. **JAMA**, v. 294, n. 10, p. 1255-1259, 2005.

JIMÉNEZ-RUIZ, C. A.; MASA, F.; MIRAVITLES, M.; GABRIEL, R.; VIEJO, J. L.; VILLASANTE, C. Smoking characteristics: attitudes and dependence. Differences between healthy smokers and smokers with COPD. **Chest**, n. 119, p. 1365-1370, 2001.

JOHNSON, N. B.; HAYES L. D.; BROWN K.; HOO E. C.; ETHIER K. A. CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors—United States, 2005–2013. **MMWR**, v. 63 (Suppl 4), n. 3, p. 3-27, 2014.

JOSEPH, J.; KOKA, M.; ARONOW, W. S. Prevalence of moderate and severe renal insufficiency in older persons with hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, peripheral arterial disease, ischemic stroke, or congestive heart failure in an academic nursing home. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 9, n. 4, p. 257-259, 2008.

KEATINGS, V. M.; BARNES, P. J. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 155, p. 449-453, 1997.

KELLY, K. J. Acute renal failure: much more than a kidney disease. **Seminars in Nephrology**, v. 26, p. 105-113, 2006.

KIKUCHI, Y.; KOBAYASHI, S.; HEMMI, N.; IKEE, R.; HYODO, N.; SAIGURA, T. *et al.*, Galectin-3 positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, p. 602-607, 2004.

KIM, M. J.; TAM, F. W. K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. **Clinica chimica acta: international journal of clinical chemistry**, v. 412, n. 23-24, p. 2022-2030, 2011.

KIM, V.; CORNWELL, W. D.; OROS, M.; DURRA, H.; CRINER, G. J.; ROGERS, T. J. Plasma chemokine signature correlates with lung goblet cell hyperplasia in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 15, p. 111, 2015.

KNOX, A. J.; MORRISON, J. F.; MUERS, M. F. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. **Thorax**, n. 43, p. 388-392, 1988.

KOCHANEK, K. D.; XU, J.; MURPHY, S. L.; MININÓ, A. M.; KUNG, H.C. Deaths: final data for 2009. **National Vital Statistics Reports**, v. 60, n. 3, p.1-116, 2011.

KOMURCUOGLU, A.; KALENCI, S.; KALENCI, D.; KOMURCUOGLU, B.; TIBET, G. Microalbuminuria in chronic obstructive pulmonary disease. **Monaldi Archives for Chest disease**, v. 59, p. 269-272, 2003.

KUSANO, K. F.; NAKAMURA, K.; KUSANO, H.; NISHII, N.; BANBA, M.; IKEDA, T.; HASHIMOTO, K.; YAMAMOTO, M.; FUJIO, H.; MIURA, A.; OHTA, K.; MORITA, H.; SAITO, H.; EMORI, T.; NAKAMURA, Y.; KUSANO, I.; OHE T. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. **Circulation Japanese Society**, n. 68, p. 671-676, 2004.

LEVEY, A. S.; CATTRAN, D.; FRIEDMAN, MILLER, W. G.; SEDOR, J.; TUTTLE, K.; KASISKE, B.; HOSTETTER, T. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. **American Journal of Kidney Disease**, v. 54, p. 205-226, 2009.

LIMA-COSTA, M. F.; VERAS R. Saúde pública e envelhecimento. **Caderno Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 700-701, 2003.

LIU, Y. H.; D'AMBROSIO, M.; LIAO, T. D.; PENG, H.; RHALEB, N. E.; SHARMA, U.; ANDRÉ, S.; GABIUS, H. J.; CARRETERO, O. A. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 296, p. 404-412, 2009.

LIU, F. T.; RABINOVICH, G. A. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1183, p. 158-182, 2010.

LUCAS-RAMOS, P.; IZQUIERDO-ALONZO, J. L.; RODRIGUEZ-GONZALEZ-MORO, J. M.; BELLON-CANO, J. M.; ANCOCHEA-BERMUDEZ, J.; CALLE-RUBIO, M.; CALVO-CORBELLA, E.; MOLINA-PARIS, J.; PÉREZ-RODRIGUEZ, E.; PONS, S. Cardiovascular risk factors in chronicobstructive pulmonary disease: results of the ARCEstudy. **Archivos Bronconeumología**, v. 238, n. 5, p.233-238, 2008.

LUCAS-RAMOS, P.; IZQUIERDO-ALONZO, J. L.; RODRIGUEZ-GONZALEZ-MORO, J. M.; FRANCES, J. F.; LOZANO, P. V.; BELLÓN-CANO, J. M. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor: results of a case-control study (CONSISTE study). **International Journal of COPD**, v. 7, p. 679-686, 2012.

MACLAY, J. D.; DAVID, A.; McALLISTER, D. A; MacNEE, W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. **Respirology**, n. 12, p. 634–641, 2007.

MAGRO, M. C. S.; VATTIMO, M. F. Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 2, p. 182-185, 2007.

MANNINO, D. M.; THORN, D.; SWENSEN, A.; HOLGUIN, F. Prevalence andoutcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 32, p. 962-960, 2008.

MARIN, J. M.; CARRIZO, S. J.; SANCHEZ, A.; GALLEGOS, B.; CELLI, B.R. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minutes-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, n. 163, p. 1395-1399, 2001.

McALISTER, F. A.; EZEKOWITZ, J.; TONELLI, M.; ARMSTRONG, P.W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. **Circulation**, v. 109, n. 8, p. 1004-1009, 2004.

MEIJERS, W.C.; VAN DER VELS, A. R.; RUIFROK, W. P.; SCROTEN, N. F.; DOKTER, M. M.; DAMMANK, K.; ASSA, S.; FRANSSEN, C. F.; GANSERVOORT, R. T.; VAN GILST, W. H.; SILIJÉ, H. H.; DE BOER, R. A. Renal handling of galectin-3 in the general population, chronic heart failure, and hemodialysis. **Journal of American Heart Association**, 2014.

- MENEZES, A. M.; PEREZ-PADILLA, R.; JARDIM, J. R.; MUINO, A.; LOPEZ, M. V.; VALDIVIA, G.; MONTES DE OCA, M.; TALAMO, C.; HALLAL, P. C.; VICTORA, C. G. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. **Lancet**, v. 366, n. 9500, p. 1875-1881, 2005.
- MENEZES, A. M. B.; MACEDO, S. E. C.; NOAL, R. B.; FITERMAN, J.; CUKIER, A.; CHATKIN, J. M.; FERNANDES, F. L. A. Tratamento farmacológico da DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 4, p. 527-543, 2011.
- MIERCHANT, M. L. Can the urinary peptidome outperform creatinine and albumin to predict renal function decline? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, p. 1760-1761, 2015.
- MINAI, O. A.; CHAOUAT, A.; ADNOT, S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global prospective. **Chest**, v. 137, p. 39-51, 2010.
- MIRAVITLES, M. Avaliação econômica da doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações. Aplicação na América Latina. **Jornal Brasileiro Pneumologia**, V. 30, N. 3, P. 274-285, 2004.
- MIRRA, A. P.; MARCONDES, R. S.; DE SOUZA, J. M. P.; STIWIEN, G. T. M. Tabagismo entre alunos e funcionários da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. **Saúde e Sociedade**, v. 8, n. 2, p. 93-108, 1999.
- MISHA, J.; DENT, C.; TARABISHI, R.; MITSNEFES, M. M.; MA, Q.; KELLY, C. *et al.* Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. **Lancet**, v. 365, p. 1231-1238, 2005.
- MOÇIN, Ö. Y.; KARAKURT, Z.; ŞEN, E.; GÖKAY, G.; ALTINÖZ, ERSAVA, B. E.; YALÇINSOY, M.; YALÇIN, A.; ADIGÜZEL, N.; KAYA, A.; TOPELI, A. Serum creatinine and weaning in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multicenter pilot study. **Journal of Palliative Care Medicine**, n. 3, p. 143, 2013.
- MORI, K.; NAKAO, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. **Kidney International**, v. 71, n. 10, p. 967-970, 2007.
- MOSTERD, A.; HOES, A. W. Clinical epidemiology of heart failure. **Heart**, v. 93, p. 1137-1146, 2007.
- MURPHY, T. F.; SETHI, S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. **American Review of Respiratory Disease**, v. 146, p. 1067-1083, 1992.
- NAKAMURA, M. U.; ALEXANDRE, S. M.; SANTOS, J. F. K.; SOUZA, E.; SASS, N.; BECK, A. P. A.; TRAYNA, E.; ANDRADE, C. M. A.; BARROSO, T.; KULAY JR, L. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. **São Paulo Medical Journal**, v. 122, n. 3, p. 94-98, 2004.

- NASCIMENTO, O. A. Avaliação do diagnóstico e tratamento da DPOC na região metropolitana de São Paulo (SP) – Estudo PLATINO – Uma amostra de base populacional. São Paulo, 2006.
- NAUTA, F. L.; BOERTIEN, W. E.; BAKKERETAL, S. J. J. L. Glomerular and tubular damage marker are elevated in patients with diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 4, p. 975-981-2011.
- NOLAN, C. R.; ANDERSON, R. J. Hospital-acquired acute renal failure. **Journal American Society Nephrology**, v. 4, n. 4, p. 710-718, 1998.
- ORTH, S. R.; RITZ, E.; SCHRIER, R. W. The renal risks of smoking. **Kidney International**, v. 51, p. 1669-1677, 1997.
- ORTH, S.; STOCKMANN, A.; CONRADT, C.; EBERHARD, R.; FERRO, M.; KREUSSER, W.; PICCOLI, G.; RAMBAUSEK, M.; ROCCATELLO, D.; SCHAFER, K.; SIEBERTH, H. G.; WANNER, C.; WATSCHINGER, B.; ZUCCHELLI, P. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. **Kidney International**, v. 54, p. 926-931, 1998.
- O'SEAGHDHA, C. M.; HWANG, S. J.; HO, J. E.; VASAN, R. S.; LEVY, D.; FOX, C. S. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, p. 1470-1477, 2013.
- PAMPLONA, P.; MENDES, B. Estratégia de tratamento do tabagismo na DPOC. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 15, n. 6, 2009.
- PASSIGATTI, C. P.; MOLINA, MDEL, C.; CADE, N. V. Change in glomerular filtration rate in hypertensive patients in Vitoria-ES. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 4, p. 543-549, 2014.
- PASQUALE, M. K.; SUN, S. X.; SONG, F.; HARTNETT, H. J.; STEMKOWSKI, S. A. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. **International Journal Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 7, p. 757-764, 2012.
- PAUWELS, R. A.; BUIST, A. S.; CALVERLEY, P. M.; JENKINS, C. R.; HURD, S. S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 5, p. 1256, 2001.
- PEÑA V, S.; MIRAVITLLES, M.; GABRIEL, R; JIMÉNEZ-RUIZ, C. A.; VILLASANTE, C.; MASA, J. F.; VIEJO, J. L.; FERNÁNDEZ-FAU, L. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. **Chest**, n. 118, p. 981-989, 2000.
- PETTY, T. L. The history of COPD. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 1, n. 1, p. 3-14, 2006.

PILETTE, C.; COLINET, B.; KISS, R. *et al.* Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD. **European Respiratory Journal**, v. 29, p. 914-922, 2007.

PINTO-PLATA, V.; TOSO, J.; LEE, K.; PARK, D.; BILELLO, J.; MULLEROVA, H.; DE SOUZA, M. M.; VESSEY, R.; CELLI, B. Profiling serum biomarkers in patients with COPD: associations with clinical parameters. **Thorax**, v. 62, p. 595–601, 2007.

QUEIROZ, M. C. C. A. M.; MOREIRA, M. A. C.; RABAHI, M. F. Subdiagnóstico de DPOC na atenção primária em Aparecida de Goiânia, Goiás. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 6, p. 692-699, 2012.

RABE, K. F.; HURD, S.; ANZUETO, A.; BARNES, P. J.; BUIST, S. A.; CALVERLEY, P.; FUKUCHI, Y.; JENKINS, C.; RODRIGUEZ-ROISIN, R.; van WEEL, C.; ZIELINSKI, J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, p. 532-555, 2007.

RABINOVICH, G. A.; TOSCANO, M. A. Turning's sweet on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, p. 338-352, 2009.

REYNOLDS, R. J.; BUFORD, J. G.; GEORGE, R. B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease. **American Journal of Respiratory and Critical Disease**, n. 3, p. 41, 1982.

RICCI, Z.; CRUZ, D.; RONCO, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. **Kidney International**, v. 73, n. 5, p. 538-546, 2008.

RICCI, Z.; RONCO, O. Pulmonary/renal interaction. **Current Opinion in Critical Care**, v. 16, n. 1, p. 13-18, 2010.

RODRIGUES, S. F.; GRANGER. Blood cells and endothelial barrier function. **Tissue Barriers**, v. 3, p. 1-2, 2015.

RODRIGUEZ-ITURBE, B.; JOHNSON, R. J.; HERRERA-ACOSTA, J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. **Kidney International Supplements**, p. 82-86, 2005.

SABBISSETTI, V.; BONVENTRE, J. V. Brenner and rector's the kidney. **Ninth Edite** d. Elsevier, p. 1016-1042, 2012.

SASAKI, S., BAO, Q., HUGHES, R. C. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Th1 antibodies. **Journal of Pathology**, v. 187, p. 481-489, 1999.

SARTIPI, P.; LOSKUTOFF, D. J. Monocyte chemoattractant protein1 in obesity and insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, n. 100, p. 7265–7270, 2003.

SCHNEIDER, C.; BOTHNER, U.; JICK, S. S.; MEIER, C. R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. **European Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 4, p. 253-260, 2010.

SCHIEPPATI, A.; REMUZZI, G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. **Kidney International Supplements**, p. 7-10, 2005.

SENOL, Y.; DONMEZ, L.; TURKAY, M.; AKTEKIN, M. The Incidence of smoking and risk factors for smoking facult students: cohort study. **BCM Public Health**, v. 6, p. 128, 2006.

SHARFUDDIN, A. A.; MOLITORIS, B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, p. 189-200, 2011.

SHARMA, U. C.; POKHAREL, S.; VAN BRAKEL, T. J.; VAN BERLO, J. H.; CLEUTJENS, J. P.; SCHROEN, B.; ANDRÉ, S.; CRIJNS, H. J.; MAESSEN, J.; PINTO, Y. M. Galectin-3 markers activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. **Circulation**, v. 110, p. 3121-3128, 2004.

SIEW, E. D.; PETERSON, J. F.; EDEN, S. K.; HUNG, A. M.; SPEROFF, T.; IKIZLER, T. A; MATHENY, M. E. Outpatient nephrology referral rates after acute kidney injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, p. 305-312, 2012.

SIMIOWSKI, T.; AGUSTI, A. G.; MACNEE, W.; SCHONHOFER, B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 27, n. 2, p. 390-396, 2006.

SIN, D. D.; MAN, S. F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, v. 107, p. 1514-1519, 2003.

SIN, D. D.; ANTHONISEN, N. R.; SORIANO, J. B.; AGUSTI, A. G. Mortality in COPD: role of comorbidities. **European Respiratory Journal**, v. 28, p. 1245-1257, 2006.

SIROTA, J. C.; KLAWITTER, J.; EDELSTEIN, C. L. Biomarkers of acute kidney injury. **Journal of Toxicology**, 2011.

SNIGH, N.; DAVIS, G. S. Review: occupational and environmental lung disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 8, p. 117-125, 2002.

SOARES, S.; COSTA, I.; NEVES, A. L.; COUTO, L. Caracterização de uma população com risco acrescido de DPOC. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 16, n. 2, p. 237-252, 2010.

SOBRADILLO, V.; MIRAVITLES, M.; GABRIEL, R.; JIMÉNEZ-RUIZ, C. A.; VILLASANTE, C.; MASA, J. F. Geographical variations in prevalence and

underdiagnosis of COPD. Results of the 1BERPOC multicentre epidemiological study. **Chest**, n. 118, p. 981-989, 2000.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30(Supl5), p. 1-42, 2004.

SORENSEN, H. T.; MELLEMKJAR, L.; NIELSEN, G. L.; BARON, J. A.; OLSEN, J. H.; KARAGAS, M. R. Skin cancers and non-Hodgkin's lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. **Journal of the National Cancer Institute**, n. 96, p. 709-711, 2004.

STEVENS, L. A.; CORESH, J.; GREENE, T.; LEVEY, A. S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, p. 2473-2483, 2006.

TANG, W. H.; SHRESTHA, K.; SHAO, Z.; BOROWSKI, A. G.; TROUGHTON, R. W.; THOMAS, J. D.; KLEIN, A. L. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. **American Journal of Cardiology**, v. 108, p. 385-390, 2011.

TERZANO, C.; CONTI, V.; DI STEFANO, F.; PETROIANNI, A.; CECCARELLI, D.; GRAZIANI, E.; MARIOTTA, S.; RICCI, A.; VITARELLI, A.; PUGLISI, G.; DE VITO, C.; VILLARI, P. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. **Lung**, v. 188, n.4, p. 321-329, 2010.

THUN, M. J.; CARTER, B. D.; FESKNICH, D.; FREEDMAN, N. D.; PRENTICE, R.; LOPEZ, A. D.; HARTGE, P.; GAPSTUR, S. M. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 351–364, 2013.

TOY, E. L.; GALLAGHER, K. F.; STANLEY, E. L.; SWENSEN, A. R.; DUH, M. S. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. **COPD**, v. 7, n. 3, p. 214-228, 2010.

TURATO, G.; ZUIN, R.; SAETTA, M. Pathogenesis and pathology of COPD. **Respiration**, v. 68, p. 117-128, 2001.

UDANI, S. M.; DIETER, R. S. Inflammation in renal atherosclerotic disease. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 6, p. 873-881, 2008.

US Department of Health and Human Services: *Smoking, Tobacco and Cancer Program 1985-1989 Status Report*. USDepartment of Health and Human Services, Public HealthService, National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Publication, p. 90-3107, 1990.

VAN COILLIE, E.; VAN DAMME, J.; OPDENAKKER, G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. **Cytokine Growth Factor Reviews**, v. 10, n. 1, p. 61-86, 1999.

VAN DER AKKER, E. K.; HESSELINK, D. A.; MANINTVELD, O. C.; JZERMANS, J. N.; DE BRUJIN, R. W.; DOR, P. J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, but not kidney injury marker 1, correlates with duration of delayed graft function. **European Surgery Disease**, v. 55, p. 319-327, 2015.

van GESTEL, Y. R.; CHONCHOL, M.; HOEKS, S. E.; WELTEN, G. M. J. M.; STARM, H.; MERTENS, F. W.; van DOMBURG, R. T.; POLDERMANS, D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 9, p. 2763-2767, 2009.

VAN WEEL, C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. **European Journal of General Practice**, n. 2, p. 17-21, 1996.

VAN WEEL, C.; SCHELLEVIS, F. G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. **Lancet**, v. 367, n. 9510, p. 550-551, 2006.

VIANNA, H. R.; SOARES, C. M. B. M.; TAVARES, M. S.; TEIXEIRA, M. M.; SILVA, A. C. S. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011.

WATZ, H.; WASCKI, B.; MEYER, T.; MAGNUSSEN, H. Physical activity in patients with COPD. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 2, p. 262-272, 2009.

WEDZICHA, J. A.; SEEMUNGAL, T. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. **Lancet**, n. 370, p. 786 -796, 2007.

WILT, T. J.; NIEWOEHNER, D.; KIM, C.; KANE, R. L.; LINABERY, A. M.; TACKLIND, J.; MACDONALD, R.; RUTKS, I. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Evidence Report Technology Assessment (Summary)**, n. 121, p. 1-7, 2005.

WINYARD, P. J.; BAO, Q.; HUGHES, R. C.; woolf, a. s. Epithelial galectin-3 during human nephrogenesis and childhood cystic diseases. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, p. 1647-1657, 1997.

YANAVITSKI, M.; GIVERTZ, M. M. Novel biomarkers in acute heart failure. **Current Heart Failure Report**, v. 8, p. 206-211, 2011.

YAKSIC, M. S.; TOJO, M.; CUKIER, A.; STELMACK, R. Perfil de uma população brasileira com doença pulmonar obstrutiva crônica grave. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 2, p. 64-68, 2003.

YILMAZ, A.; SEVKETOGLU, E.; GEDIKBASI, A.; KARYAGAR, S.; KIYAK, A.; MULAZIMOGLU, M.; AYDOGAN, G.; OZPACACI, T.; HATIPOGLU, S. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. **Pediatric Nephrology**, v. 24, p. 2387-2392, 2009.

YILMAZ, H.; INAN, O.; DARCON, T.; BILGIC, M. A.; AKCAY, A. Serum galectin-3 levels were associated with proteinuria in patients with Familial Mediterranean Fever. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, p. 436-442, 2015.

YIM, H. E.; YIM, H.; BAE, E. S.; WOO, S. U.; YOO, K. H. Predictive value of urinary and serum biomarkers in young children with febrile urinary tract infections. **Pediatric Nephrology**, v. 29, p. 2181-2189, 2014.

YOO, K. H.; KIM, Y. S.; SHEEN, S. S.; PARK, J. H.; HWANG, Y. I.; KIM, S.; YOON, H. I.; LIM, S. C.; PARK, J. Y.; PARK, S. J.; SEO, K. H.; KIM, K. U.; OH, Y.; LEE, N. Y.; KIM, J. S.; OH, K. W.; KIM, Y. T.; PARK, I.; LEE, S.; KIM, S. K.; KIM, Y. K.; HAN, S. K.. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008. **Respirology**, v. 16, p. 659-665, 2011.

YOSHIZAWA, T.; OKADA, K.; FURUICHI, S.; ISHIGURO, T.; YOSHIZAWA, A.; GON, Y.; AKASHIBA, T.; HOSOKAWA, Y.; HASHIMOTO, S. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease: assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels. **International Journal of COPD**, v. 10, p. 1283-1289, 2015.

II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30 (suppl 5), 2004.

ANEXO

ANEXO A – Ficha Clínica Utilizada na Pesquisa

Estudo da avaliação da função renal em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Paciente nº: _____	PRONT.:_____
NOME: _____	
DATA DE NASCIMENTO: _____	
IDADE: _____ SEXO: _____ COR: _____	
PROFISSÃO: _____	
NATURALIDADE: _____	
PROCEDÊNCIA: _____	
ENDEREÇO: _____	FONE: _____
DATA 1^a CONSULTA: _____	
INTERAÇÕES: _____	
Início sintomas: _____	
Doenças associadas: _____	

2. HISTÓRIA CLÍNICA:

DATA DO DIAGNÓSTICO DA DPOC: ____/____/____

CO-MORBIDADES:

MEDICAÇÕES EM USO:

HIPERTENSÃO () SIM () NÃO

DIABETES MELLITUS () SIM () NÃO

TABAGISMO () SIM () NÃO

QUANTO TEMPO: _____ QUANTIDADE: _____

DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA (IRC):

() SIM ____/____/____ () NÃO

CIRURGIA: () SIM DATA DA CIRURGIA: ____/____/____ () NÃO

3. AVALIAÇÃO FÍSICA, LABORATORIAL E EXAMES COMPLEMENTARES:

EXAME FÍSICO NA ADMISSÃO:

Estado geral: _____

Sinais Vitais:

Freqüência respiratória (FR): _____ Freqüência cardíaca (FC): _____

Pressão Arterial (PA): _____ Temperatura: _____

Antropometria:

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

QUADRO LABORATORIAL E EXAMES COMPLEMENTARES:

Hb:		Cr basal	
Ht		Ur basal	
Leucoc.		Sódio	

Plaquetas		Potássio	
Glicose		Taxa de filtração glomerular (TFG)	
Triglicerídos		pH venoso	
LDL		HCO_3^-	
HDL		BE	
LDH		PCO_2	
Colesterol total		PO_2	
Albumina			
TGO			
TGP			

CÁLCULO DO CLERANCE DE CREATININA:

Clerance de creatinina (ml/min)= $(140 - \text{idade anos}) \times \text{peso (kg)} / (72 \times \text{creatinina plasmática mg/dl})$ = _____

Sexo feminino: clearance x 0.85 = _____

HipoNa (<135)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
HiperNa (>145)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
HipoK (<3,0)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
HiperK (>5,5)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
HipoCa (<7,0)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
HiperPO4 (>5,5)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO

Acidose (pH <7,35 e/ou Bicarbonato < 20)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
Anemia (Hb<12)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO
Plaquetas (<150000)	SIM	NÃO	Ñ MENSURADO

ANEXO B – Aprovação do Comité de Ética - HUWC



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: Estudo dos Transportadores de Sódio e da Função Túbulo-Glomerular em Pacientes com Doença Pulmonar Avançada (DPA)

Pesquisador: Natália Morais de Andrade

versão: 3

CAAE: 31576914.1.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER CANTIDIO

DADOS DO COMPROVANTE

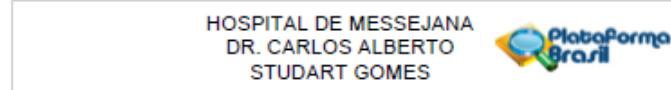
Número do Comprovante: 042312/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Estudo dos Transportadores de Sódio e da Função Túbulo-Glomerular em Pacientes com Doença Pulmonar Avançada (DPA) que tem como pesquisador responsável Natália Morais de Andrade, foi recebido para análise ética no CEP Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC / UFC em 27/05/2014 às 11:06.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)386-8613 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO C – Aprovação no Comitê de Ética - HM



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS TRANSPORTADORES DE SÓDIO E DA FUNÇÃO TÚBULO-GLOMERULAR EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC).

Pesquisador: Natália Moraes de Andrade

versão: 2

CAAE: 37667614.9.0000.5039

Instituição Proponente: Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 095590/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto ESTUDO DOS TRANSPORTADORES DE SÓDIO E DA FUNÇÃO TÚBULO-GLOMERULAR EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC), que tem como pesquisador responsável Natália Moraes de Andrade, foi recebido para análise ética no CEP Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes em 22/10/2014 às 22:33.

Endereço: Av. Frei Cirilo 3480
Bairro: Messejana CEP: 60.864-285
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7845 Fax: (85)3101-7845 E-mail: cep.hm@ce.gov.br

ANEXO D – Artigo Publicado

Rev Port Pneumol. 2015;21(5):233-238



revista portuguesa de
PNEUMOLOGIA
 portuguese journal of pulmonology
www.revportpneumol.org



ORIGINAL ARTICLE

Exercise capacity impairment in COPD patients with comorbidities



G.P.F. Da Silva^{a,c}, M.T.A. Pessoa Morano^b, A.G. De Matos Cavalcante^a,
 N.M. De Andrade^a, E. De Francesco Daher^a, E.D.B. Pereira^{a,*}

^a Universidade Federal do Ceará - UFC, Fortaleza, Brazil

^b Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, Brazil

^c Universidade de Fortaleza - UNIFOR, Fortaleza, Brazil

Received 10 November 2014; accepted 1 April 2015

Available online 19 June 2015

KEYWORDS

Exercise capacity;
 Health status;
 COPD;
 Comorbidity

Abstract

Background: Comorbidities are common in COPD and have been associated with reduced health status, increased health care utilization, all-cause hospitalization, and mortality. There is a scarcity of data on the relationship between comorbidities and functional capacity.

Objective: to evaluate the impact of comorbidities on functional capacity of COPD patients.

Methods: a cross-sectional study was conducted at two teaching hospitals in Fortaleza, Brazil. The functional capacity was assessed by spiroometry and the 6-min walking test (6MWT). The health status was assessed by the St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) and the COPD assessment test (CAT). The sample was stratified as having "none", "one" and "two or three" comorbidities groups. One-way ANOVA was used to compare means of the three groups and a multiple linear regression was run to predict the impact of comorbidities on 6MWT.

Results: Comorbidities (hypertension, coronary disease and diabetes) were found in 54% of the studied patients. The mean age of the 79 patients was 67 ± 8 years and 55% were male. CAT scores increased from "no comorbidity" (17.9 ± 7.7) to "one comorbidity" (22.8 ± 6.8) and "two or three comorbidities" groups (24.2 ± 10.2). A post hoc test showed a significant difference in the "no comorbidity" compared to the "two or three comorbidities" groups ($p = 0.01$). The distance walked by the patients decreased from "no comorbidity" (386.1 ± 83.2 m) to "one comorbidity" (350 ± 98 m) and "two or three comorbidities" groups (312.6 ± 91 m). A post hoc

* Corresponding author.

E-mail address: euane@forta.net.com.br (E.D.B. Pereira).