



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**DEBORA FORTES MARIZEIRO**

**RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL COM A  
DISFUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
HEMODIALÍTICA COM E SEM DIABETES *MELLITUS*.**

**FORTALEZA**

**2020**

**DEBORA FORTES MARIZEIRO**

**RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL COM A  
DISFUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
HEMODIALÍTICA COM E SEM DIABETES *MELLITUS*.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.

**FORTALEZA**

2020

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)

---

- Mlr MARIZEIRO, DEBORA FORTES.  
RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL COM A DISFUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA HEMODIALÍTICA COM E SEM DIABETES MELLITUS. / DEBORA FORTES MARIZEIRO. – 2020.  
81 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher.
1. Diabetes Mellitus. 2. Insuficiência Renal Crônica. 3. Biomarcadores. 4. Músculos Respiratórios. 5. Pulmão. I. Título.

CDD 610

---

**DEBORA FORTES MARIZEIRO**

**RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL COM A  
DISFUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA  
HEMODIALÍTICA COM E SEM DIABETES *MELLITUS*.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)  
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas-PPGCM-UFC

---

Prof. Dra. Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne. Universidade Federal do  
Ceará-UFC

---

Prof. Dr. Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Dedico esta Dissertação a minha avó Ítala,  
minha mãe Karine e minha irmã gêmea Marina  
que sempre estiveram ao meu lado.

## AGRADECIMENTOS

É uma imensa felicidade concluir essa etapa tão importante da minha trajetória profissional e pessoal. E com certeza não cheguei a esta conquista sozinha. Houve pessoas que me ajudaram e me incentivaram nessa caminhada.

Agradeço as minhas orientadoras Daniela Gardano e Elizabeth Daher que me acolheram. Obrigada por todo aprendizado que irei levar comigo para o resto da vida e por acreditar no meu potencial. Vocês são as melhores orientadoras que eu poderia ter.

Aos meus amigos que sempre me incentivaram a seguir meus sonhos profissionais.

Aos professores que contribuíram para a minha formação acadêmica, e que fizeram surgirem mim o interesse pela docência: Pedro Olavo de Paula Lima, Gabriel Leão, Daniela Gardano Bucharles Mont'Alverne, Nataly Gurgel Campos, Fabiane Elpídio de Sá e Lidiane Andréa Oliveira Lima.

Agradeço ao Gdayllon Meneses do Laboratório de Cultivo Celular da Universidade Federal do Ceará pela disponibilidade. Obrigada pelo tempo dedicado a esta pesquisa.

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-UFC pela oportunidade de fazer parte de um programa de Pós-Graduação tão estimado.

As secretárias do departamento de Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Souza e Rita pelo carinho e disponibilidade.

À Clínica PRONEFRON de Messejana e ao Centro de Hipertensão e Diabetes de Fortaleza, principalmente a professora Leila Maria Machado Bezerra, obrigada pela disponibilidade, confiança depositada e parceria.

À banca examinadora pelo tempo dedicado e contribuições extremamente relevantes.

Agradeço imensamente a minha filha de quarto patas, Amy Fortes, por ser minha parceira de todas as horas, que sempre que me via sentada por horas escrevendo me pedia para ficar no meu colo ou deitava ao meu lado, sem sair um minuto de perto de mim. E mesmo sem saber falar uma palavra, seu carinho e companheirismo tornaram vários momentos de escrita desta dissertação bem mais leves e prazerosos.

Um agradecimento mais que especial a minha namorada Dyana Haffeny que esteve ao meu lado me incentivando e me apoiando durante este processo. Você foi fundamental nesta conquista, obrigada.

A minha família, principalmente minha mãe, minha avó e meu avô que sempre tentaram me proporcionar o melhor estudo possível. E a minha irmã gêmea Marina Fortes, que sempre

acreditou em mim e confiou no meu potencial desde o nosso nascimento. Não poderia deixar de agradecer a Deus, que nunca me deixou faltar, sempre dentro do meu coração me fortalecendo, cada vez mais, para que eu possa alcançar meus objetivos.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Aos pacientes que participaram do presente estudo por confiarem no nosso trabalho.

A minha orientadora Elizabeth Daher que de forma muito atenciosa me acolheu e confiou em mim, sempre proporcionando um vasto conhecimento a cada encontro. Muito obrigada por tudo.

A minha co-orientadora Daniela Gardano, que foi uma segunda mãe e mergulhou de cabeça nesta pesquisa, sem nunca medir esforços para que tudo sempre saísse perfeito, mesmo em momentos complicados, foi muito solícita e me proporcionou aprendizados imensuráveis. Sou extremamente grata à senhora, obrigada.

## RESUMO

### **RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE LESÃO ENDOTELIAL COM A DISFUNÇÃO PULMONAR EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA HEMODIALÍTICA COM E SEM DIABETES MELLITUS.**

**Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth De Francesco Daher.**

**Introdução:** Os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em diálise ou com Diabetes Mellitus (DM) podem desenvolver disfunções em diversos sistemas, dentre eles, o respiratório.

**Objetivo:** Relacionar os biomarcadores de lesão endotelial com a disfunção pulmonar em indivíduos com doença renal crônica hemodialítica com e sem Diabetes Mellitus. **Métodos:**

Estudo transversal com período de coleta entre Outubro/2017 e Agosto/2018, composto por 60 indivíduos divididos em três grupos: Pacientes em hemodiálise (HD) sem Diabetes Mellitus (DM) (NDM em HD= 30); Diabéticos em HD (DM em HD=15); Diabéticos que não fazem hemodiálise (DM sem HD=15) com idade de 40 a 60 anos, independente do gênero. Foram analisados dados de função pulmonar: pressões inspiratória e expiratória máximas (PI<sub>máx</sub> e PE<sub>máx</sub>); Capacidades e volumes pulmonares, Capacidade Vital Forçada (CVF) e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Os biomarcadores de lesão endotelial analisados foram Syndecan-1, Molécula de Adesão intercelular-1 (ICAM-1), Molécula de Adesão de células vasculares (VCAM-1), Angiopietina-2. Os testes estatísticos utilizados foram ANOVA ou Kruskal-Wallis, *Qui Quadrado de Independência*, regressão univariada e modelos multivariados, Correlação de *Spearman* e o *Teste-T Student*. **Resultados:** No grupo DM em HD: PI<sub>máx</sub>, PE<sub>máx</sub>, CVF e VEF<sub>1</sub> apresentaram diferença significativa (p=0,008; e p=0,000; p=0,000; p=0,000), respectivamente. No grupo NDM em HD: PE<sub>máx</sub> CVF e VEF<sub>1</sub> apresentaram diferença estatisticamente significativa (p=0,001; p=0,000; p=0,000), respectivamente. No grupo DM sem HD: PE<sub>máx</sub>, CVF e VEF<sub>1</sub> apresentaram diferença estatisticamente significativa (p=0,000; p=0,008; p=0,000), respectivamente quando comparado ao seu previsto. Foi detectada diferença significativa entre os grupos em relação ao VCAM-1 entre DM em HD e DM sem HD (p= 0,040). Os níveis plasmáticos de Syndecan-1 e angiopietin-2 apresentaram diferença estatística quando comparados entre os grupos (p=0,000) para os dois biomarcadores. Na análise de regressão univariada foi observado que os pacientes que apresentavam valores de PE<sub>máx</sub> abaixo do esperado tinham valores de VCAM-

1 mais elevados O.R= 1,708, (IC = 1,057-2,760) (p=0,024). Quando adicionado também o fato do indivíduo apresentar DM, houve uma maior associação O.R = 8,762 (I.C = 2,317 – 33,136) (p = 0,001). Foi observada uma correlação fraca entre PEmáx e VCAM-1 (r= -0,287, p=0,036). Os parâmetros de VEF<sub>1</sub> e CVF obtiveram resultado estatisticamente significativo quando correlacionados com a angiopoietin-2 (r=-0,309, r= -0,361; p=0,007, p=0,023), respectivamente. **Conclusão:** A força muscular inspiratória encontra-se reduzida apenas quando a DM e a HD estão presentes. A força muscular expiratória está reduzida nos três grupos e esse parâmetro é mais afetado em indivíduos diabéticos que fazem hemodiálise. A função pulmonar está comprometida nos três grupos de forma similar. Angiopoietina-2 e Syndecan-1 estão aumentados principalmente em indivíduos em hemodiálise. A DE está evidenciada no grupo DM em HD pelos níveis de VCAM-1 aumentados. Há relação entre não alcançar os valores previstos da força muscular expiratória e ter valores elevados de VCAM-1. Quando adicionado o fato de ter DM a relação entre valores elevados de VCAM-1 e não alcançar o previsto da PEmáx aumenta. Há correlação inversamente proporcional entre a força muscular expiratória com VCAM-1 e entre a função pulmonar com Angiopoietina-2.

**Descritores:** Diabetes Mellitus, Insuficiência Renal Crônica, Biomarcadores, Músculos Respiratórios, pulmão.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) on dialysis or with Diabetes Mellitus (DM) may develop dysfunctions in several systems, including the respiratory system. Aims: Relate the biomarkers of endothelial injury to pulmonary dysfunction in individuals with chronic hemodialysis kidney disease with and without Diabetes Mellitus. **Methods:** Cross-sectional study with a collection period between October / 2017 and August / 2018, composed of 60 individuals divided into three groups: Patients on hemodialysis (HD) without Diabetes Mellitus (DM) (NDM in HD = 30); Diabetics in HD (DM in HD = 15); Diabetics who do not undergo hemodialysis (DM without HD = 15) aged 40 to 60 years, regardless of gender. Lung function data were analyzed: maximum inspiratory and expiratory pressures (MIP and MEP); Lung capacities and volumes, Forced Vital Capacity (FVC) and Forced Expiratory Volume in the first second (FEV<sub>1</sub>). The biomarkers of endothelial lesions analyzed were Syndecan-1, Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1), Angiopoietin-2. The statistical tests used were ANOVA or Kruskal-Wallis, Chi Square of Independence, univariate regression and multivariate models, Spearman's Correlation and the Student T-Test. **Results:** In the HD DM group: MIP, MEP, FVC and FEV<sub>1</sub> showed significant differences ( $p = 0.008$ ; and  $p = 0.000$ ;  $p = 0.000$ ;  $p = 0.000$ ), respectively. In the HD NDM group: FVC MEP and FEV<sub>1</sub> showed a statistically significant difference ( $p = 0.001$ ;  $p = 0.000$ ;  $p = 0.000$ ), respectively. In the DM group without HD: MEP, FVC and FEV<sub>1</sub> showed a statistically significant difference ( $p = 0.000$ ;  $p = 0.008$ ;  $p = 0.000$ ), respectively when compared to their predicted. A significant difference was detected between groups in relation to VCAM-1 between DM in HD and DM without HD ( $p = 0.040$ ). Plasma levels of Syndecan-1 and angiopoietin-2 showed statistical difference when compared between groups ( $p = 0.000$ ) for the two biomarkers. In the univariate regression analysis, it was observed that patients with PEmax values below expectations had higher VCAM-1 values O.R = 1.708, (CI = 1.057-2.760) ( $p = 0.024$ ). When the fact that the individual had DM was also added, there was a greater association O.R = 8.762 (I.C = 2.317 - 33.136) ( $p = 0.001$ ). A weak correlation was observed between MEP and VCAM-1 ( $r = -0.287$ ,  $p = 0.036$ ). The FEV<sub>1</sub> and FVC parameters obtained a statistically significant result when correlated with angiopoietin-2 ( $r = -0.309$ ,  $r = -0.361$ ;  $p = 0.007$ ,  $p = 0.023$ ), respectively. **Conclusion:** Inspiratory muscle strength is reduced only when DM and HD are present. The expiratory muscle strength is reduced in the three groups and this parameter is more affected in diabetic individuals undergoing hemodialysis. Lung function is similarly compromised in the three groups. Angiopoietin-2 and Syndecan-1 are increased mainly in individuals on hemodialysis. ED is evidenced in the HD DM group by the increased

VCAM-1 levels. There is a relationship between not reaching the expected values of expiratory muscle strength and having high values of VCAM-1. When the fact of having DM is added, the relationship between high values of VCAM-1 and not reaching the predicted MEP increases. There is an inversely proportional correlation between expiratory muscle strength with VCAM-1 and between lung function with Angiotensin-2.

**Keywords:** Diabetes Mellitus , Renal Insufficiency, Chronic , Biomarkers, Respiratory Muscles, Lung.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>FIGURA 1:</b>	Glicocálice- Fonte Google imagens.....	22
<b>FIGURA 2:</b>	Processo de Hemodiálise. Imagem adaptada. Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia.....	36
<b>FIGURA 3</b>	Critérios de inclusão e exclusão do estudo.....	45
<b>FIGURA 4:</b>	Fluxograma da população do estudo, incluindo o número de participantes que foram selecionados, consentiram e foram incluídos na análise (Grupo de Diabéticos sem DRC = DM sem DRC; Grupo de Diabéticos em Hemodiálise DM em HD; Grupo que não tem Diabetes e está em Hemodiálise = NDM em HD).....	46
<b>FIGURA 5:</b>	Kit manovacuômetro MR.....	48
<b>FIGURA 6:</b>	Espirômetro portátil ONE FLOW RANGE.....	49
<b>FIGURA 7:</b>	Análise de regressão univariada entre VCAM-1 e quem não alcançou o previsto de PEmáxima.....	58
<b>FIGURA 8:</b>	Análise de regressão univariada entre Angiopietina-2 e quem não alcançou o previsto de CVF e VEF <sub>1</sub> .....	59

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1:</b>	Tabela do estadiamento da DRC pelo KDOQI.....	22
<b>TABELA 2:</b>	Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré Diabetes Mellitus e Diabetes Mellitus <sup>1</sup> , adotados pela SBD.....	24
<b>TABELA 3:</b>	Relação dos dez países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, em 2015, com projeção para 2040.....	25
<b>TABELA 4:</b>	Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2011.....	26
<b>TABELA 5:</b>	Linha de base das características dos participantes do estudo em ambos os grupos.....	53
<b>TABELA 6:</b>	Comparação entre as pressões pulmonares e função pulmonar com o seu previsto e comparação com os grupos.....	54
<b>TABELA 7:</b>	Parâmetros laboratoriais e de biomarcadores entre os grupos.....	56
<b>TABELA 8:</b>	Regressão Uni e Multivariada em relação a quem não atingiu o previsto de PEM <sub>ax</sub> .....	57
<b>TABELA 9:</b>	Frequência dos grupos de quem alcançou ou não o predito.....	57
<b>TABELA 10:</b>	Correlação de <i>Spearman</i> entre biomarcadores e parâmetros pulmonares – população geral do estudo.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGES	Produtos finais de glicação avançada
ANG 2	Angiopietina-2
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CS	Condroitina Sulfato
CIDH	Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão.
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção Endotelial
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo2
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Cônica
DRC	Doença renal crônica
DRD	Doença Renal Diabetica
DREF	Doença Renal em Estágio Final
EO	Estresse Oxidativo
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
FMR	Força Muscular Respiratória
GAG	Glicosaminoglicanos
HAS	Hipertensão Arterial
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HS	Heparano Sulfato
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular I
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de massa corpórea
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Oxido Nítrico
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
PA	Pressão arterial
PCVF	Previsto Capacidade vital forçada

PEMÁX	Pressão expiratória máxima
PIMÁX	Pressão inspiratória máxima
PPEMÁX	Previsto Pressão expiratória máxima
PPIMÁX	Previsto Pressão inspiratória máxima
PVEF <sub>1</sub>	Previsto Volume expirado forçado no primeiro segundo
PSH	Proteoglicano Heparano Sulfato
SATO <sub>2</sub>	Saturação de oxigênio
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TFG	Taxa de filtração glomerular
TTOG	Teste de tolerância a glicose oral
TRS	Terapia Renal Substitutiva
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular I
VEF <sub>1</sub>	Volume expirado forçado no primeiro segundo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

## SUMÁRIO

1.0	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	20
-----	-------------------------	----

1.1	Referencial Teórico.....	21
1.1.1	Doença renal crônica e hemodiálise.....	22
1.1.2	Diabetes Mellitus .....	23
1.1.3	Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes hemodialíticos.....	28
1.1.4	Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes Diabéticos.....	30
1.1.5	Doença cardiovascular em pacientes hemodialíticos.....	32
1.1.6	Doença cardiovascular em pacientes Diabéticos.....	32
1.1.7.1	Endotélio e Disfunção Endotelial.....	33
1.1.7.2	Syndecan-1.....	35
1.1.7.3	Angiopietina-2 .....	37
1.1.7.4	Biomarcadores Endoteliais e Fisioterapia.....	38
2.0	<b>OBJETIVOS</b> .....	40
2.1	Objetivo Geral .....	41
2.2	Objetivos Específicos.....	41
3.0	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	42
3.1	Tipo, local e período do estudo.....	43
3.2	População e amostra.....	43
3.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	43
3.4	Instrumentos e Procedimentos para coleta dos dados.....	46
3.4.1	Mensuração da Força Muscular Respiratória.....	46
3.4.2	Mensuração da Função Pulmonar.....	47
3.4.3	Avaliação laboratorial das amostras sanguíneas.....	48
3.4.4	Biomarcadores endoteliais verificados.....	48
3.4.5	Análise laboratorial - ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopietina2.....	49
3.5	Aspectos éticos.....	49
3.6	Análise dos dados.....	50
4.0	<b>RESULTADOS</b> .....	51
4.1	Características demográficas.....	52
4.2	Parâmetros Pulmonares.....	53
4.3	Exames laboratoriais e Biomarcadores Endoteliais.....	54
4.4	Associação entre parâmetros pulmonares e biomarcadores endoteliais.....	55

5.0	<b>DISCUSSÃO.....</b>	59
6.0	<b>CONCLUSÃO.....</b>	66
7.0	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	68
	 <b>APÊNDICES</b>	78
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	79
	Apêndice B – Ficha de Coleta de Dados .....	81

# ***INTRODUÇÃO***

---

## 1. Introdução

Os pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em diálise ou com Diabetes Mellitus (DM) podem desenvolver disfunções em diversos sistemas, dentre eles, o respiratório (GREGG; SATTAR; ALI, 2016; KOVELIS et al., 2008a).

Vários fatores podem contribuir para alterações da função pulmonar na hemodiálise como; o próprio tratamento hemodialítico, desequilíbrio proteico muscular, miopatia urêmica, inflamação crônica, resistência à insulina, o estilo de vida sedentário (CHEN et al., 2013), além da disfunção endotelial (DE) (BARR et al., 2007).

A fisiopatologia exata das desordens no sistema pulmonar em diabéticos ainda é desconhecida, mas é sabido que a presença de alterações do tecido conjuntivo, neuropatias, vasculopatias ou a sua combinação, podem aumentar a incidência de disfunções pulmonares nessa população (ARKKILA, 2004). Além destes fatores, a DE também pode estar relacionada a alterações pulmonares (BARR et al., 2007; PAINTER; MARCUS, 2013) e aumentar o risco para doença cardiovascular aterosclerótica (SIQUEIRA; PITITTO; FERREIRA, 2007).

Embora a DE seja uma característica bem reconhecida das macro e microangiopatias na DM (MARIC-BILKAN, 2017) as evidências sobre o desenvolvimento de disfunção endotelial pulmonar no DM são bastante conflitantes (FEDOROWICZ et al., 2018).

A disfunção endotelial está intimamente relacionada à alteração da função pulmonar (BLUM; SIMSOLO; SIRCHAN, 2014). Pois o dano nas células endoteliais e a função anormal dos vasos pulmonares podem desencadear o remodelamento vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar e ao declínio de parâmetros de função pulmonar, como o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) (VESTBO et al., 2011).

Dessa forma, é possível observar que a DRC hemodialítica somada ao DM pode ser um importante fator influenciador no surgimento e progressão da disfunção pulmonar nessa população, além de possivelmente haver relação com alterações endoteliais. Entretanto, até o presente momento não foram encontrados estudos que respondam a esses questionamentos.

## **1.1 Referencial Teórico**

### **1.1.1 Doença Renal Crônica e Hemodiálise**

A DRC é definida como uma perda lenta, progressiva e irreversível da função renal (MARCHESAN et al., 2004). Os rins não possuem mais sua funcionalidade por causa da destruição dos néfrons; conseqüentemente existe uma incapacidade do organismo de manter o equilíbrio metabólico e hidroeletrolítico renal (KOVELIS et al., 2008a; MARCHESAN et al., 2004; PEREIRA; APARECIDO, 2013).

Nos últimos anos, a DRC tem sido apontada como um problema de saúde pública por causa do aumento de sua prevalência no mundo e por seus efeitos na morbimortalidade dos indivíduos acometidos por essa afecção (PINHO et al., 2014). Ao mesmo tempo em que há um aumento das hospitalizações e um elevado custo socioeconômico (BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, 2010).

O número de pessoas com DRC está crescendo nos últimos anos. Em 2004, o Brasil foi destaque no cenário mundial como um dos países com maior índice de paciente com DRC, exibindo mais de 58.000 mil casos (GRASSMANN et al., 2005; MARCHESAN et al., 2004). Segundo a SBN (Sociedade Brasileira de Nefrologia), em 2017, Censo 2017 da SBN, revela 40.000 novos pacientes em diálise no Brasil neste ano.

De acordo com a pesquisa feita com base em uma amostra de 291 unidades de Terapia Renal Substitutiva (TRS), o total atual estimado é de 126.583 pacientes em tratamento dialítico no Brasil. A estimativa nacional da taxa de prevalência e de incidência de Insuficiência Renal Crônica em diálise foi de 610 pacientes por milhão da população (pmp) e 193 pmp, respectivamente (TZANNO; MARTINS, 2018).

Em 2002, a Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) publicou uma diretriz sobre DRC que aborda assuntos sobre a avaliação, classificação e estratificação de risco da doença. Essa diretriz define a DRC em três componentes: (1) um componente anatômico/estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular- TFG) e (3) componente temporal.

Entende-se, portanto, que o indivíduo é portador de DRC quando independente da causa presente, a taxa de filtração glomerular (TFG) seja  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou a TFG  $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso, por exemplo a proteinúria, presente há pelo menos 3 meses (BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, 2010). A DRC é classificada atualmente em estágios baseados na TFG como apresentado na tabela abaixo (Tabela1).

**Tabela 1** – Tabela do estadiamento da Doença Renal Crônica pelo KDOQI.

Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular*	Proteinúria
1	≥90	Presente
2	60-89	Presente
3 <sup>a</sup>	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

\*mL/min/1,73m<sup>2</sup>. (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A hemodiálise substitui parcialmente a função renal, preservando a vida de quem está no estágio final da doença renal crônica. Esse tratamento é caracterizado pela filtração do sangue por meio de um processo extracorpóreo de depuração mediado pela membrana de um dialisador que atua como um rim artificial (KAMIMURA, 2004; VALENZUELA ROLANDO, CUPPAR ÂNGELA, 2003) (FIGURA 1).



**Figura 1**- Processo de Hemodiálise. Imagem adaptada. Fonte: Sociedade brasileira de nefrologia. Endereço eletrônico: <http://www.manualmerck.net/?id=149&cn=2106>

A indicação do tratamento dialítico deve ser determinada quando houver a identificação das manifestações da síndrome urêmica associada à insuficiência renal crônica. A maioria dos pacientes apresentam a função renal inferior a 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Deve-se realizar o tratamento dialítico de forma precoce aqueles que são portadores de *Diabetes Mellitus* e insuficiência cardíaca congestiva, além das pessoas que apresentam sinais de desnutrição protéico-energética, como redução espontânea da ingestão proteica diária, hipoalbuminemia, redução da massa corporal magra, sem resposta às medidas clínicas usuais, devem iniciar o tratamento o mais rápido possível. A HD é uma forma de tratamento que promove o aumento da expectativa

de vida para o DRC em seu estágio final. Entretanto, essa terapêutica afeta negativamente a qualidade de vida do DRC dialítico, uma vez que propicia ao sedentarismo e ao declínio funcional. Pois o tratamento hemodialítico é monótono, além de restringir o paciente durante período longo do dia, tornando as atividades dos indivíduos com insuficiência renal crônica limitadas após o início do tratamento contribuindo para a inatividade (MARTINS MARIELZA, 2005).

Apesar do avanço da tecnologia e da melhora na qualidade do atendimento aos pacientes dialíticos, é evidente que a morbimortalidade nessa população ainda é bastante alta (TOLEDO et al., 2013).

### ***1.1.2 Diabetes Mellitus***

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica com alta morbidade e mortalidade. Essa afecção pode ser dividida em quatro tipos, o DM tipo 1 é resultado de uma deficiência completa de insulina por destruição autoimune das células  $\beta$  produtoras de insulina no pâncreas que é subdividida em tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente; A DM tipo 2, mais comum em torno de 95%, há uma resistência à insulina, produção hepática excessiva de glicose e metabolismo anormal das gorduras, resultando em uma relativa deficiência desse hormônio, e a DM gestacional (LEBIEDZ-ODROBINA; KAY, 2010).

A prevalência de DM tipo 2 está aumentando, quando comparada com o DM tipo 1, por causa do aumento da obesidade e à redução da prática de exercício físico à medida que os países se tornam mais industrializados (POWER, 2004).

O diagnóstico deve ser realizado a partir de exames laboratoriais, como a glicemia em jejum, que deve ser coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas; O Teste de tolerância a glicose oral (TTGO) que é realizado após à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se uma amostra de sangue em jejum; coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral; A Hemoglobina Glicada (HbA1C) que oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e independe do estado de jejum. Os critérios são apresentados na tabela a seguir (Tabela 2) (DIABETES, 2018).

**Tabela 2.** Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré Diabetes Mellitus e Diabetes Mellitus<sup>1</sup>, adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

	Glicose em jejum (mg/dl)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso	HbA1c (%)	Observações
<b>Normoglicemia</b>	< 100	< 140	-	< 5,7	OMS emprega valor de corte de 110mg/dL para normalidade de glicose em jejum <sup>2</sup>
<b>Pré-diabetes ou risco aumentado para DM</b>	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200#	-	≥ 5,7 e 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de pré-diabetes
<b>Diabetes Estabelecido</b>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Métodos de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de hiperglicemia, é necessário confirmar pela repetição dos testes.

OMS: Organização Mundial da Saúde; Hemoglobina glicada; Diabetes *Mellitus*

\*Categoria também como glicemia de jejum alterada.

#Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

<sup>1</sup> (“American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care.”, 2017)

<sup>2</sup>(“Global report on diabetes”, [s.d.])

A DM alcança proporções epidêmicas, com estimativa de 415 milhões de portadores desta patologia mundialmente. Se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes foi projetado para ser superior a 642 milhões em 2040. Cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento, nos quais deverá ocorrer o maior aumento nas próximas décadas. Essa afecção é um importante e crescente problema de saúde. Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) calculou que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,4) da população mundial entre 20 e 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) tinha DM, dentre eles o Brasil aparece em quarto lugar com 14,3 milhões (Tabela 3) (International Diabetes Federation. IDF Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015).

**Tabela 3.** Relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, em 2015, com projeção para 2040.

Posição	País	2015 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2040 Número de pessoas com diabetes
1	China	109,6 milhões (99,6 a 133,4)	1	China	15,7 milhões (138,0 a 179,4)
2	Índia	69,2 milhões (56,2 a 84,8)	2	Índia	123,5 milhões (99,1 a 150,3)
3	Estados Unidos da América	29,3 milhões (27,6 a 30,9)	3	Estados Unidos da América	35,1 milhões (33,0 a 37,2)
4	Brasil	14,3 milhões (12,9 a 15,8)	4	Brasil	23,3 milhões (21,0 a 25,9)
5	Federação Russa	12,1 milhões (6,2 a 13,7)	5	México	20,6 milhões (11,4 a 24,7)
6	México	11,5 milhões (6,1 a 13,7)	6	Indonésia	16,2 milhões (14,3 a 17,7)
7	Indonésia	10,0 milhões (8,7 a 10,9)	7	Egito	15,1 milhões (7,3 a 17,3)
8	Egito	7,8 milhões (3,8 a 9,0)	8	Paquistão	14,4 milhões (10,6 a 20,4)
9	Japão	7,2 milhões (6,1 a 9,6)	9	Bangladesh	13,6 milhões (10,7 a 24,6)
10	Bangladesh	7,1 milhões (5,3 a 12,0)	10	Federação Russa	12,4 milhões (6,4 a 17,1)

Fonte: Tabela adaptada: International Diabetes Federation; 2015 (FEDERATION, 2015)

A Diabetes e suas complicações representam as principais causas de mortalidade precoce em muitos países. Aproximadamente cinco milhões de indivíduos com idade entre 20 e 79 anos morreram por causa dessa afecção em 2015. A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre as pessoas com diabetes, sendo responsável por aproximadamente 50% dos óbitos por diabetes na maioria dos países. Aproximadamente 14,5% da mortalidade mundial está associada à diabetes (DIABETES, 2018).

Na tabela 4 são apresentadas as taxas de mortalidade por diabetes, como causa básica, por faixa etária e macrorregião geográfica, para o ano de 2011 no Brasil, em que pode ser observada uma crescente relevância da diabetes como causa de morte, quanto mais velho for o indivíduo, aumentando mais de 400 vezes da faixa etária de 0 a 29 anos para a de 60 anos ou mais. Isso quer dizer que com o envelhecimento populacional do Brasil atualmente, a diabetes

provavelmente passará a ter maior contribuição para a mortalidade no país. Além da faixa etária, é possível observar que a região Nordeste tem a maior taxa de mortalidade quando comparado às outras regiões do Brasil (DIABETES, 2018).

**Tabela 4.** Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2011.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro- oeste	<b>Total</b>
0-29	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	<b>0,5</b>
30-29	2,6	3,8	3,0	2,4	3,4	<b>3,1</b>
40 a 49	11,8	13,3	10,3	8,5	10,0	<b>10,8</b>
50 a 59	46,1	49,1	35,4	33,1	38,0	<b>39,1</b>
60 e mais	245,6	292,7	190,9	209,3	192,6	<b>223,8</b>
<b>Total</b>	<b>21,8</b>	<b>36,6</b>	<b>28,6</b>	<b>30,6</b>	<b>22,6</b>	<b>30,1</b>

Tabela adaptada. Fonte: Fonte: DATASUS/MS, 2017.

As complicações da diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que podem resultar em nefropatia, doença cerebrovascular, doença coronariana, retinopatia, neuropatia, e doença arterial periférica (GREGG; SATTAR; ALI, 2016). Além disso, esta afecção está relacionada com outras complicações, como a redução da qualidade de vida, o crescimento de morbidade e o aumento da taxa de mortalidade. Contabilizava-se que o risco relativo das complicações microvasculares nos diabéticos era cerca de 10 a 20 vezes maior do que em pessoas sem diabetes, enquanto o risco relativo das complicações macrovasculares era 2 a 4 vezes maior do que nos indivíduos que não tinham doença (DIABETES, 2018).

Além das complicações comuns já citadas, a diabetes tem sido responsabilizada, por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético. Entretanto, pouca atenção tem sido dada às tendências globais das complicações da diabetes e ao modo como as características da morbidade associada ao diabetes têm mudado ao longo dos anos (GREGG; SATTAR; ALI, 2016).

Dentre as complicações em pacientes diabéticos, as musculoesqueléticas são comuns e ocorrem em aproximadamente 36 a 75% (MUSTAFA et al., 2016). Essa complicação provavelmente ocorre pela exposição crônica à hiperglicemia que leva à formação de produtos

finais da glicação avançada não enzimática (advanced glycation end-products, AGEs) e de receptores de AGE (RAGEs) nas estruturas ricas em colágeno, deixando o sistema musculoesquelético mais suscetível a dor, rigidez, limitação articular e lesão tecidual (MUSTAFA et al., 2016).

Apesar da relevância e alta incidência dessa desordem, atualmente existem poucos estudos populacionais que observem as tendências das complicações relacionadas ao DM (DIABETES, 2018). Embora a taxa de complicações crônicas relacionadas com o DM venha diminuindo nas últimas duas décadas, redução que se aproxima de 30% na Doença Renal Diabética (DRD) em suas fases mais avançadas, ainda é muito elevado o número de pacientes afetados, pois a incidência de DM continua a aumentar (ASFAR et al., 2014).

Por esse motivo a DRD permanece sendo a principal causa de DRC em pacientes que aderindo a programas de diálise no mundo e no especificamente no Brasil (DIRETRIZ SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015). Além disso, a DRD está associada a aumento da mortalidade, principalmente por doença cardiovascular (NEWMAN; MATTOCK; DAWNAY, 2005).

### ***1.1.3 Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes Hemodialíticos***

Há um conjunto de fatores associados que podem explicar as alterações no sistema muscular na população hemodialítica, como a diminuição da ingestão proteico-calórica, atrofia muscular por desuso e o desequilíbrio proteico muscular (desnutrição). Essas alterações estão descritas na literatura como parte da miopatia urêmica e são frequentemente relacionados à musculatura esquelética, além de situações como alteração no metabolismo mineral ósseo, anemia, resistência à insulina, uso de corticoides para tratar doenças glomerulares e/ ou vasculites sistêmicas e acúmulo de toxinas urêmicas (HARRISON et al., 2006; MCINTYRE et al., 2006).

Os músculos responsáveis pela respiração fazem parte da musculatura esquelética, como diafragma, intercostais e abdominais. Portanto, da mesma forma que ocorre com a musculatura periférica, os músculos respiratórios podem apresentar diminuição das propriedades de força e resistência muscular decorrentes da miopatia (ARIEL TARASUIK, DOV HEIMER, 1992).

Na população hemodialítica percebe-se que a redução da força muscular respiratória e da função pulmonar está diretamente ligada a um maior tempo de tratamento de hemodiálise, bem como ao período entre os atendimentos (KOVELIS et al., 2008a). A associação entre essa condição, a desnutrição e a inflamação sistêmica podem induzir disfunção e fraqueza muscular respiratória (STEINHORST, 2005).

É importante enfatizar que o sistema respiratório é afetado tanto pela DRC quanto por seu tratamento da hemodiálise ou diálise peritoneal. A uremia e a diálise interferem no estímulo respiratório, mecânica, função muscular e troca de gases. A HD de alguma forma, em um dado momento, afetará o sistema respiratório dos pacientes submetidos a esse tratamento (LANG et al., 2006).

As alterações pulmonares mais encontradas são a limitação ao fluxo aéreo, desordens restritivas, redução da capacidade de difusão pulmonar, diminuição da endurance e força muscular respiratória (JATOBÁ et al., 2008; KOVELIS et al., 2008a; SCHARDONG; LUKRAFKA; GARCIA, 2006).

Um dos primeiros estudos a descrever a avaliação da força muscular respiratória em pacientes com DRC foi realizado em 1984 (GÓMEZ-FERNÁNDEZ et al., 1984). Os resultados desse estudo mostraram uma diminuição da pressão inspiratória máxima P<sub>Imáx</sub> nos pacientes com DRC (59,6% do previsto) quando comparados com os participantes do grupo controle. Em seguida, outros estudos foram realizados e os resultados foram parecidos, apontando que o tempo da doença pode influenciar nessa variável e que essas alterações ocorrem de maneira progressiva (KARACAN et al., 2006; ULUBAY et al., 2006; VIEIRA et al., 2005).

Em outro estudo os pacientes com DRC em HD apresentaram importantes alterações quanto à força muscular respiratória, principalmente na força expiratória, tendo apresentado níveis muito abaixo dos previstos (42,8% do previsto) o que pode estar associado à redução da força da musculatura esquelética (CUNHA et al., 2009).

A consequência dessa alteração na musculatura respiratória somado a outros problemas pulmonares e sistêmicos contribui para a diminuição da capacidade pulmonar, por causa do prejuízo na função desse sistema (KEMP et al., 2004; SAKKAS et al., 2003).

Essas alterações são evidenciadas ao relacionar os parâmetros de força muscular respiratória e ventilatória com os seus previstos de acordo com a idade, os indivíduos em hemodiálise apresentam valores inferiores ao de normalidade (DUARTE et al., 2011; ROCHA; SEBASTIÃO, 2010).

Os primeiros relatos sobre função respiratória no paciente dialítico, no Brasil, começaram no final da última década e tinham, em sua maioria, o objetivo de avaliar a função pulmonar associada ao tempo de HD (CURY; BRUNETTO; AYDOS, 2010; KOVELIS et al., 2008b; ROCHA; SEBASTIÃO, 2010).

No estudo de Cury, Brunetto e Aydos (2010) os autores avaliaram a função pulmonar nesses participantes e foi possível observar uma diminuição na capacidade vital forçada (CVF), no volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) exposta através da espirometria.

Diante dos estudos supracitados e ao observar a evidência científica, fica claro que indivíduos submetidos à hemodiálise possuem um maior comprometimento da função muscular e pulmonar se comparados à população em geral (CURY; BRUNETTO; AYDOS, 2010).

#### ***1.1.4 Força muscular respiratória e função pulmonar em pacientes Diabéticos***

Apesar da DM ser responsável por inúmeras complicações vasculares que comprometem a sobrevida dos pacientes, as complicações musculoesqueléticas, embora menos valorizadas que as vasculares, acontecem nessa população e comprometem de maneira importante a qualidade de vida (SAVAŞ et al., 2007).

A diabetes pode causar várias complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Estas complicações podem ser atribuídas ao processo bioquímico e estrutural das alterações nas proteínas da membrana basal em diferentes sistemas e órgãos (GREGG; SATTAR; ALI, 2016).

As neuropatias são causa comum de alteração musculoesquelética no indivíduo diabético, essa população geralmente apresentam déficits sensório-motores, incluindo senso proprioceptivo reduzido, (SIMONEAU et al., 1996), diminuição da amplitude de movimento (MARTINELLID et al., 2013; SANZ-CORBALÁN et al., 2013) e da força muscular (ALLEN et al., 2013), podendo levar a alteração no equilíbrio (BOUCHER et al., 1995), na marcha (MARTINELLID et al., 2013) e na mobilidade, além de aumentar o risco de quedas quando a neuropatia está instalada (RICHARDSON; HURVITZ, 1995).

Na literatura científica é amplamente reconhecido que o déficit de força muscular e sua gravidade estão intimamente relacionados com neuropatia diabética, por dano ao nervo motor (KRAUSE; RIDDELL; HAWKE, 2011).

Essa complicação é caracterizada pela presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e/ou do autonômico em indivíduos com DM (PEDROSA HERMELINDA, 2009). Os sintomas motores são mais tardios e difíceis de reconhecer, o que torna essa manifestação pouco descrita na literatura. A fraqueza muscular associa-se com hipotrofia do músculo estriado esquelético, provavelmente resultado da reinervação insuficiente (ANDERSEN et al., 1997; ANDREASSEN; JAKOBSEN; ANDERSEN, 2006). Juntamente com a perda contínua de axônios motores, a reinervação insuficiente pode resultar em desnervação de fibras musculares com redução da força muscular progredindo para atrofia muscular (MENZ et al., 2004).

Os músculos estriados produzem neutrofinas, que são sintetizadas e estão envolvidas na manutenção e regeneração do tecido nervoso, portanto, a desnervação gera uma alteração dos

músculos e dos níveis de neutrofina (KUST et al., 2002). Os músculos respiratórios também são atingidos, entretanto, não se sabe ao certo quais os mecanismos pelos quais ocorre redução no desempenho desses músculos em indivíduos com DM (TANG et al., 2003).

Além disso, pode haver o comprometimento dos nervos torácico e frênico que possivelmente causa a redução da força muscular respiratória como resultado do envolvimento neuromuscular sobre os músculos respiratórios (NAVA et al., 1993).

O estudo de Tang e colaboradores (2003) relatou uma fraqueza grave da musculatura respiratória associada à neuropatia motora do nervo frênico a qual foi comprovada por estudo histopatológico, o paciente tinha DM2. O estudo histopatológico do nervo frênico revelou degeneração axonal, desmielinização segmentar e desnervação muscular (TANG et al., 2003).

Outros possíveis mecanismos que podem interferir na redução da força muscular em DM são as alterações bioquímicas e funcionais dos músculos esqueléticos por disfunção mitocondrial com presença de mitocôndrias menores e redução da atividade das enzimas oxidativas, aumento do conteúdo intramolecular de triglicerídeos (NEDER et al., 1999) e disfunção endotelial (TZELEPIS et al., 1999), e a hiperglicemia crônica (BENBASSAT; STERN; KRAMER, 2001).

Além da redução na força muscular respiratória, a hiperglicemia crônica também pode gerar alteração na função pulmonar. Todavia, a redução dos volumes pulmonares observado em alguns destes estudos, não foram confirmado por outros (GUVENER et al., 2003; LAWLOR; EBRAHIM S, 2004; NIRANJAN et al., 1997).

A força muscular respiratória está fortemente associada à função pulmonar e pode desempenhar papéis importantes na rede respiratória, que por sua vez depende de circuitos neurais intactos que orquestram a interação entre músculos respiratórios e função pulmonar intrínseca para manter ventilação adequada (BUCHMAN et al., 1997).

A associação entre DM e comprometimento da função pulmonar tem sido frequentemente observada e várias alterações funcionais foram descritas em pacientes com DM tipo 1 ou tipo 2 (DAVIS et al., 2000; GOLDMAN, 2003; LANGE et al., 2002; LAWLOR; EBRAHIM S, 2004).

Todos os tipos de DM podem causar comprometimento pulmonar, sugerem-se vários mecanismos potenciais como a redução dos volumes pulmonares (FORD; DAVID M. MANNINO, 2004; GUVENER et al., 2003; SINHA et al., 2004; YEH et al., 2005) e para a redução da força muscular inspiratória (KABITZ et al., 2008), como perda de retração elástica (SCHUYLER et al., 1976; WANKE et al., 1990) secundária à glicosilação de colágeno do parênquima pulmonar (HAMLIN et al., 1975), por processos inflamatórios (FORD; DAVID

M. MANNINO, 2004; SINHA et al., 2004), declínio da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO) (GUVENER et al., 2003; NIRANJAN et al., 1997), neuropatia autonômica envolvendo os músculos respiratórios (WILLIAMS et al., 1984), inflamação crônica de baixo grau (FOGARTY et al., 2007; SCHMIDT et al., 1999), microangiopatia dos capilares alveolares e arteríolas pulmonares (POPOV et al., 1997; WEYNAND B, JONCKHEERE A, FRANS A, 1999), resistência insulínica, prejuízo na perfusão pulmonar e na distribuição do fluxo arterial pulmonar (KLEIN et al., 2010; LAWLOR; EBRAHIM S, 2004; LAZARUS; SPARROW; WEISS, 1998; RAMIREZ; HSIA, 1991; YEH et al., 2005). Essas alterações podem gerar comprometimentos funcionais no sistema pulmonar, como diminuição do recolhimento elástico, redução dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão pulmonar (DAVIS et al., 2000; WALTER et al., 2003).

A resistência insulínica também pode afetar diretamente os volumes pulmonares e a mecânica funcional, por vias mediadoras como a leptina, a qual é produzida pelo tecido adiposo e circula até o hipotálamo para induzir a saciedade (DONNELL et al., 2000).

Estudos posmorte em indivíduos com DM mostraram que o epitélio alveolar, a lâmina basal dos capilares endoteliais e o tecido conectivo são significativamente mais espessos do que em sujeitos normais (VRACKO; THORN; HUANG, 1979).

As mesmas alterações foram vistas por Hsia e Raskin em seu estudo que também observaram alterações no parênquima pulmonar como congestão, espessamento da membrana basal, áreas fibrosadas e alteração no metabolismo do surfactante dos pneumócitos do tipo 2, os quais podem modular a efetividade da superfície dos alvéolos em indivíduos diabéticos (HSIA; RASKIN, 2007).

Além disso, microangiopatia nos alvéolos pode restringir volumes e capacidades pulmonares (CHANCE et al., 2008). Considerando a sua grande rede vascular e riqueza em colágeno e elastina, o sistema pulmonar é suscetível a sofrer danos microvasculares e não enzimáticos de glicação na diabetes (NATHAN, 1993).

Apesar de muitos autores investigarem a função pulmonar e capacidade de difusão de pacientes com diabetes, os resultados desses estudos permanecem inconstantes (VAN DEN BORST et al., 2010).

Alguns estudos longitudinais demonstraram efeito significativo relacionado ao tempo da lesão pulmonar causada por DM, onde foi detectada uma redução acelerada na função pulmonar em pessoas com diabetes (DAVIS et al., 2004; YEH et al., 2008).

Estudos multicêntricos mostraram que a redução dos volumes pulmonares é um predito independente de complicações clínicas e de mortalidade nesta população (DAVIS et al., 2004; KABITZ et al., 2008; LAWLOR; EBRAHIM S, 2004).

Apesar dos questionamentos se o pulmão poderia ser um órgão alvo da DM terem iniciado na década de 70 (SCHUYLER et al., 1976), muito pouco é conhecido sobre as implicações do diabetes na função pulmonar, e os estudos existentes são controversos (FELDMAN, 2003; FÉRY; PAQUOT, 2005). Ressaltando assim, a importância de se entender melhor sobre a função pulmonar nessa população.

### ***1.1.5 Doença cardiovascular em pacientes hemodialíticos***

No DRC, a patogênese da doença cardiovascular (DCV) é complexa e associada à alta prevalência de fatores de risco, como DM, hipertensão arterial (HAS), e dislipidemia. Além disso, sabe-se que a soma desses fatores tradicionais, manifestados em maior proporção nesses pacientes, com os não tradicionais (inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial), são geralmente responsáveis pelo crescimento da taxa de mortalidade nessa população (CACHOFEIRO et al., 2008).

Apesar dos avanços da tecnologia e crescimento dos estudos que envolvem a DRC e o tratamento de pacientes em hemodiálise, o índice de mortalidade nesses indivíduos não reduz, sendo os eventos cardiovasculares as causas mais prevalentes (CAMPOS; TURATO, 2003; MANJUNATH et al., 2003; SHLIPAK et al., 2004).

Indivíduos dialíticos têm cerca de 10 a 20 vezes maior risco de morte por doença cardiovascular do que a população geral, a taxa de mortalidade nessa população chega a 9%, mesmo quando o ajuste é feito para outros fatores de risco, como idade, raça, sexo e presença de diabete mellitus (FOLEY; PARFREY; SARNAK, 1998). A prevalência de complicações cardiovasculares aumenta com a diminuição da função renal (BAGSHAW, 2010).

### ***1.1.6 Doença cardiovascular em pacientes Diabéticos***

A diabetes é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV (TURNER et al., 1998). A DCV é a causa da maior parte dos óbitos dos pacientes com DM, além da doença arterial coronariana (DAC), responsável por 75% dos óbitos desses indivíduos. Nessa população, a DAC apresenta algumas peculiaridades, que conferem aos diabéticos, uma maior morbimortalidade quando se compara com a população geral (AVEZEDO; OLIVEIRA; VICTOR, 2010).

A DM confere um estado inflamatório que pode estar relacionado à aterosclerose e lesão microvascular com tendência à trombose, evidenciando que tais fatores de risco podem ter importante significado na fisiopatologia das DAC (SAITO et al., 2000).

Hoje, sabe-se que além de aumentar a incidência das DCV, a DM acelera o seu curso clínico (ROSAMOND et al., 1998). Por causa de sua elevada incidência e seu alto índice de complicações, a DAC se estabelece como principal responsável pelo aumento da morbimortalidade nos diabéticos (FESKENS; KROMHOUT, 1992; STRATTON et al., 2000).

A prevalência irá variar de acordo com a população estudada, tanto como com os tipos de diabetes e os gêneros (RYDEN et al., 2007). Alguns estudos mostram que o DM2 proporciona risco para eventos coronariano comparável àqueles de indivíduos não diabéticos com eventos coronarianos prévios (JUUTILAINEN et al., 2005; WHITELEY et al., 2005).

Aproximadamente 7,5 milhões de diabéticos morreram, onde 2,9 milhões são decorrentes da doença, que corresponde a 5,2% de todas as mortes que aconteceram no mundo no ano de 2000 (ROGLIC et al., 2005). A maioria dos óbitos em pessoas com diabetes é consequência de eventos cardiovasculares ou de complicações renais, portanto, acreditar-se que a mortalidade da DM seja subnotificada (MORRISH et al., 2001).

O *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS-35) (STRATTON et al., 2000) indicou que, em indivíduos com DM2, a incidência de complicações cardiovasculares é significativamente relacionada à elevação dos níveis glicêmicos. Estes achados foram reafirmados por uma análise após quase 10 anos de seguimento da *coorte* que mostrou uma redução de 15% na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) nas pessoas submetidas a controle glicêmico intensivo (HOLMAN; PAUL; BETHEL MA, 2008).

Alguns estudos afirmaram que a DM é associada a aumento dos riscos de aterosclerose e a valores reduzidos e declínio acelerado da capacidade vital forçada (CVF) (DAVIS et al., 2004; YEH et al., 2008).

#### ***1.1.7.1 Endotélio e Disfunção Endotelial***

O endotélio é a camada celular que reveste o interior dos vasos sanguíneos, contendo artérias, veias e as câmaras do coração (BROCQ et al., 2008), e desempenha o papel de camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante (VERMA; BUCHANAN; ANDERSON, 2003). O endotélio é constituído por uma camada de revestimento que se chama glicocálice, localizado na superfície luminal, composto por uma malha carregada negativamente de proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAG), glicoproteínas e glicolipídeos. Estes componentes

integram uma emaranhada rede em que as moléculas solúveis derivadas do plasma ou do endotélio são incorporadas (NIEUWDORP et al., 2005).

Geralmente, pode-se definir a disfunção endotelial (DE) como o número de mudanças que afetam os fatores de síntese, liberação, difusão ou de degradação que são sintetizados pelo endotélio. Há outra definição que afirma que essa disfunção é a perda da capacidade do endotélio de modular as funções fisiológicas do leito vascular. Os mecanismos causadores destas alterações podem ser originados ou por alterações nos receptores ou pelos sinais de transdução intracelular ou por modificações na resposta das células-alvo aos fatores produzidos pelas células endoteliais. A DE não é homogênea em suas características ou distribuição, esses aspectos irão variar dependendo da doença instalada, assim como do leito vascular que foi afetado (PÉREZ, 2005).

O endotélio perde progressivamente sua função fisiológica de proteção quando acometido por fatores de risco sendo, por isso, condição favorável à progressão da aterosclerose. Esses danos ou ativação do endotélio modificam funções regulatórias, alterando a resposta vasodilatadora ocasionando alterações estruturais e conseqüentemente dano no vaso (GREIG et al., 2008; SINGH; JIALAL, 2006).

É sabido que a DE está envolvida na gênese da aterosclerose e que o estresse oxidativo (EO) é um dos fatores que pode causar esta disfunção, é importante evitar essas duas condições que estão associadas em pacientes com DRC. Além disso, é importante lembrar de que a mensuração precoce desses fatores permite a identificação dos indivíduos com maior risco de sofrer futuras intercorrências (GO et al., 2004).

A disfunção endotelial pode ser mais frequente quando está associada com a inflamação e a desnutrição, pois o processo inflamatório é diretamente proporcional à diminuição da disponibilidade de ON, este último é fundamental para a manutenção e proteção do endotélio. Portanto, a disfunção endotelial poder ser uma condição intermediária entre inflamação e DCV (PECOITS-FILHO et al., 2002).

Quando a placa de ateromatosa começa a se formar, a DE pode ser caracterizada pelo aumento na expressão e liberação de moléculas de adesão, entre elas, dentre outras, a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e a molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1). Essas moléculas permitem a ligação célula-célula ou célula-matriz extracelular, levando a um aumento da espessura da parede do vaso, com redução ou até mesmo completa obstrução do lúmen vascular (DAVIES et al., 1993).

Além disso, a inflamação também pode alterar a função endotelial modificando a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1- Molécula de Adesão Intercelular I e VCAM-1- Molécula de adesão celular-vascular 1) e assim, favorecer a lesão (KIRAN; PATRICK, 1997).

A ICAM-1 se expressa em vários tipos celulares, incluindo leucócitos e células endoteliais, onde no endotélio vascular, ela se apresenta em baixos níveis em condições normais e sua expressão é aumentada após ativação de células endoteliais. No endotélio ela tem importante papel na migração dos leucócitos aos sítios de inflamação (CYBULSKY et al., 2001).

A molécula VCAM-1 é pouco expressa por células endoteliais não estimuladas, entretanto, quando exposta a agentes pró-inflamatórios, essa molécula fica relevantemente expressa. Estudos prévios sugerem um importante papel da VCAM-1 no início do processo de aterosclerose (CYBULSKY et al., 2001).

O Dano vascular e conseqüentemente a DE estão relacionados com mecanismos associados com a sua estrutura: DM, estresse oxidativo, hiper-homocisteinemia, dislipidemia, pressão arterial elevada (hipertensão), obesidade, hiperinsulinemia. Além disso, a DE tem sido detectada em quase todas as doenças vasculares e ocorre em muitos desses casos, mesmo antes das manifestações clínicas aparecerem (HUIJBERTS; BECKER; STEHOUWER, 2005; PÉREZ, 2005).

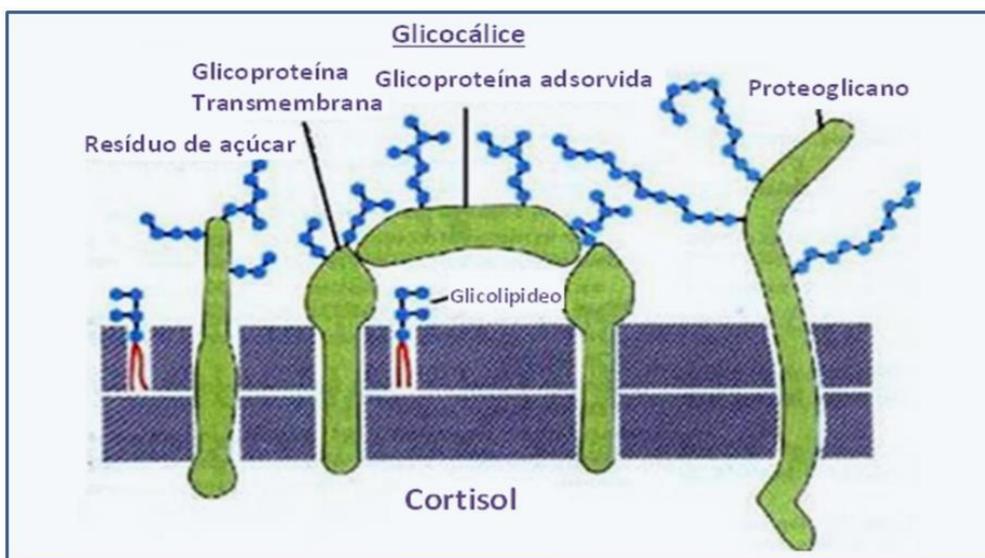
Uma das possíveis explicações para essa disfunção em indivíduos diabéticos é a inflamação sistêmica, além da obesidade central ou abdominal e a disfunção endotelial devido à formação de produtos metabólicos derivados de lipídeos, hormônios e citocinas (CABALLERO, 2003; TAN et al., 2002).

A resistência à insulina também pode levar a DE e alterações da via de sinalização da insulina, específicas ou compartilhadas, no músculo, tecido adiposo e células endoteliais, bem como novos fatores genéticos e não-tradicionais podem estar envolvidos. Alguns estudos clínicos recentes mostraram que estratégias farmacológicas ou não-farmacológicas no combate à obesidade e/ou resistência à insulina podem reduzir a DE (CABALLERO, 2003).

As exposições da vasculatura à hiperglicemia no DM e estados de resistência insulínica que induz à produção de superóxido, dessa forma, reduzem a biodisponibilidade de NO, que é uma das substâncias vasodilatadoras do endotélio. Deixando assim o indivíduo com essa afecção mais susceptível a DE (CAPELLINI et al., 2010).

### 1.1.7.2 Glicocálice e Syndecan-1

O glicocálice, próximo ao lúmen é constituído por componentes solúveis do plasma, ligados entre si de modo direto ou através de proteoglicanos. Essa estrutura é composta também por uma grande variedade de enzimas e proteínas que contribuem na regulação do balanço fluido intersticial e promovem um efeito anti-aterogênico na parede da superfície vascular (Figura 2) (REITSMA; SLAAF; VINK, 2007).



**Figura 2:** Glicocálice- Imagem adaptada. Fonte Google imagens.

A ruptura desta estrutura gera um aumento da permeabilidade capilar, provocando uma acentuada inflamação e edema tissular. Diante disso, os biomarcadores endoteliais de remodelamento da matriz e inflamação têm surgido como indicador pré-clínico para reconhecer risco individual no desenvolvimento de eventos cardiovasculares. (BRUEGGER et al., 2015).

Os Sindecanos estão presentes em todos os animais multicelulares e nos mamíferos, há quatro diferentes tipos que vão de 1 a 4 (MULTHAUPT et al., 2009). O *Syndecan-1* é principalmente expresso no endotélio e células plasmáticas. Por isso, há uma extensa evidência sugerindo que o *Syndecan-1* é induzido em tecidos lesionados e que pode regular as respostas inflamatórias e reparadoras (BIELECKA-DABROWA et al., 2013; FRANGOIANNIS, 2011).

O *Syndecan-1* é um proteoglicano heparano-sulfato (PHS), composto de um esqueleto proteico modificado por cadeias de heparano-sulfato (HS) e condroitina-sulfato (CS). Ele é considerado um biomarcador de desordem do glicocálice endotelial, que age como co-receptor

e para o fator de crescimento de ligação, estando envolvido na regulação da célula, da adesão celular e na angiogênese (CAREY, 1996).

O *Syndecan-1* é um dos principais componentes do glicocálice endotelial, sua imunexpressão, liberação do glicocálice e níveis séricos ficam elevados em condições inflamatórias ou que progridam com lesão do glicocálice endotelial (SAVERY et al., 2013).

As pessoas que estão em terapia dialítica contêm maior penetração de eritrócitos no glicocálice, sugerindo uma redução de suas propriedades de “barreira”. Estes indivíduos, além disso, apresentam níveis séricos aumentados de constituintes do glicocálice, inclusive, *Syndecan-1* indicando a perda destes componentes (VLAHU et al., 2012).

O *Syndecan-1* está envolvido nos processos de crescimento celular, diferenciação, adesão, fisiologia das lipoproteínas, cicatrização de feridas e inflamação (CORTES et al., 2007; WANG et al., 2010). Foi observado que o *Syndecan-1* solúvel em soro está aumentado em indivíduos com DM2 (WANG et al., 2009).

A inflamação e a DE precedem o desenvolvimento do diabetes (WANG et al., 2009). Essa inflamação pode alterar o endotélio, através da adesão celular, que é mediada por moléculas de adesão expressa em leucócitos e células endoteliais (BAROUCH et al., 2000; WANG et al., 2009). Embora o *Syndecan-1* esteja principalmente localizado no epitélio, ele é expresso nos leucócitos e nas células endoteliais de maneira regulada (GOTTE, 2003).

Apesar de haver poucos estudos sobre o *Syndecan-1* no diabetes, confirma-se que esse biomarcador desempenha um importante papel na formação de gradientes de quimiocinas para transendotelial e migração transepitelial de neutrófilos (GOTTE, 2003).

### **1.1.7.3 Angiopietina-2**

As angiopietinas (Ang 1 e Ang 2) são importantes citocinas não miogênicas de células endoteliais vasculares que auxiliam no desenvolvimento e remodelamento das mesmas. A angiopietina 1 (Ang 1) está associada com uma vasculatura estável, e a Angiopietina-2 (Ang 2) está associada com atividade angiogênica patológica. Ambas competem pelo receptor Tie2 que é expresso em sítios de remodelamento vascular (FAGIANI; CHRISTOFORI, 2013).

A Ang 2, age inibindo a ligação da Ang 1 ao receptor Tie2, reduzindo o seu efeito anti-inflamatório, diminuindo a estabilidade e maturação vascular. A angiogênese vascular obtém uma característica patológica por apresentar um quadro de inflamação crônica (FIEDLER et al., 2004).

A angiogênese patológica é caracterizada por inflamação, hiperplasia e hipertrofia da túnica média vascular, causando uma obliteração de arteríolas e vasos menores, podendo ser

influenciada pelas ERO (Espécies reativas de oxigênio) e está geralmente relacionada a situações patológicas, onde a liberação de citocinas inflamatórias está elevada. Por conseguinte, um aumento dessa produção de citocinas estimula a produção de Ang 2. É importante ressaltar que ambas as condições (estresse oxidativo e inflamação) são comuns e que podem estar presentes no DRC. (IMHOF; AURRAND-LIONS, 2006).

A angiopoietina-1, ao promover o endotélio sobrevivência celular, estabiliza as interações endoteliais com células de suporte, limita a permeabilidade vascular com pouco efeito proliferação endotelial (DAVIS et al., 1996; JOUSSEN et al., 2002) e pode ter um papel na maturação vascular (PIZURKI et al., 2003). Angiopoietina-2, em por outro lado, pode desestabilizar a vasculatura (MAISONPIERRE et al., 1997).

A literatura é escassa sobre angiopoietinas plasmáticas em indivíduos com DM (LIM; LIP; BLANN, 2005). Porém, sabe-se que a DM aumenta o Ang-2, o que desestabiliza as paredes vasculares ao competir com Ang-1 e provoca a neovascularização quando se liga ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Além de estar elevada em indivíduos com diabetes, a Angt-2 está associada a índices de dano/disfunção endotelial (FIEDLER; AUGUSTIN, 2006).

Na diabetes, a hiperglicemia crônica gera um acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e superprodução mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (ROS). Que promove a supra-regulação do RNAm de Ang-2, que tem sido relatado por causar a permeabilidade vascular, desestabilização e brotamento, induzindo ainda mais complicações microvasculares e macrovasculares em estudos *in vitro* e *in vivo* (GIACCO; BROWNLEE, 2010; OKAMOTO et al., 2002).

Estudos recentes apresentaram que a expressão de Ang-2, um novo biomarcador de angiogênese, está aumentado em indivíduos com DM, aterosclerose e DCV (FAGIANI; CHRISTOFORI, 2013; LI et al., 2016; RASUL et al., 2011). O tratamento precoce pode modificar a progressão da doença e o risco de doença cardíaca crônica futura. Portanto, o papel de Ang-2 merece consideração e esforços para identificar os indivíduos com alto risco de complicações vasculares e as DCV (SIDDIQUI et al., 2018).

#### ***1.1.7.4 Biomarcadores Endoteliais e Fisioterapia***

Diante do supracitado, é possível observar a importância de tentar entender a relação entre os Biomarcadores Endoteliais com a função pulmonar, uma vez que é provável haver relação da progressão da disfunção pulmonar com a disfunção endotelial (KUHLMANN et al., 2013; NIKOLAKOPOULOU et al., 2014), além de ser possível detectar alguns desses biomarcadores elevados antes mesmo de algumas doenças pulmonares estarem evidentes (RYDELL et al., 2018). Sugerindo, portanto, que a avaliação desses biomarcadores, provavelmente, seja uma ferramenta útil para auxiliar no diagnóstico, prevenção e monitoramento de disfunções pulmonares em pessoas com risco elevado de ter alterações endoteliais, como é o caso do diabético que fazem hemodiálise (BARR et al., 2007; MARIC-BILKAN, 2017).

O profissional fisioterapeuta pode propor intervenções capazes de reduzir os níveis desses biomarcadores, através de exercícios terapêuticos, como foi observado no estudo de Rosety *et al*, (2016) que verificou uma redução de VCAM-1 após 12 semanas de exercícios de resistência em mulheres obesas (ROSETY et al., 2016). Além do fortalecimento da musculatura respiratória que se mostrou eficaz na redução de Angiopietina-2 após 8 semanas de treinamento muscular respiratório em dialíticos (CAMPOS et al., 2018).

Alguns estudos têm defendido a importância da inclusão do fisioterapeuta como integrante no tratamento de indivíduos em diálise, seja atuando inter ou intradialise, pois estudos recentes estão cada vez mais evidenciando que intervenções fisioterápicas podem gerar benefícios significantes para essa população, como na melhora da eficácia da prevenção, no retardo da progressão da doença e na redução de complicações apresentadas pelo DRC (ADAMS; VAZIRI, 2006; SINGH; CHEEMA; FIATARONE, 2005).

Na atenção ao indivíduo diabético também é sabido sobre os diversos benefícios que a inserção do fisioterapeuta no tratamento pode proporcionar, principalmente através de intervenções por meio de exercícios terapêuticos, que são capazes de reduzir a hemoglobina glicada, melhorar a função cardiorrespiratória e medidas funcionais desta população (BYRNE; CAULFIEL; VITO, 2016).

Portanto, o melhor entendimento da relação das repercussões pulmonares e endoteliais em pacientes diabéticos em diálise pode contribuir para formulação de novas estratégias multiprofissionais que incluam a atuação do fisioterapeuta na prevenção e no tratamento destas repercussões.

Como hipótese, pode se considerar que os pacientes em hemodiálise e os indivíduos diagnosticados com DM podem desenvolver inúmeras alterações sistêmicas, inclusive, em relação ao sistema pulmonar. Acredita-se que no diabético em hemodiálise esse sistema esteja

acometido de forma mais significativa em relação aos pacientes que apresentam apenas uma dessas afecções separadamente e que haja relação entre a função pulmonar e a DE.

## ***OBJETIVOS***

---

### **2. Objetivos**

#### **2.1 *Objetivo Geral***

Relacionar os biomarcadores de lesão endotelial com a disfunção pulmonar em indivíduos com doença renal crônica hemodialítica com e sem Diabetes Mellitus.

## **2.2** *Objetivos Específicos*

- 1)** Avaliar a função pulmonar e a força muscular respiratória e comparar com os valores de normalidade para valores previstos.
- 2)** Comparar a força muscular respiratória, função pulmonar e biomarcadores endoteliais entre os grupos.
- 3)** Correlacionar os biomarcadores de lesão endotelial com a força muscular respiratória e a função pulmonar na população geral do estudo.

## *Material e Método*

---

- 3. Material e Método**
- 3.1 Tipo, local e período do estudo:**

Estudo transversal de acordo com os critérios da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (CENTRE; VANDENBROUCKE, 2007) realizado na Clínica de Hemodiálise e em um Centro de Diabetes especializados, onde o período da coleta de dados foi de Outubro/2017 até Agosto/2018.

### 3.2 População e amostra

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado nível de significância de 5% e poder de 90% para a variável VEF<sub>1</sub> entre os grupos, estimando uma perda de 8%, o que resultou no mínimo 15 participantes em cada grupo (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007). Foi utilizada essa variável porque tem importante relação tanto com a DE (RYDELL et al., 2018) quanto com alterações na função pulmonar (PELLEGRINO et al., 2005). Os grupos foram divididos em: Diabéticos sem diagnóstico de doença renal crônica terminal (DM sem DRC= 15) (função renal superior a 20,00 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); Diabéticos em Hemodiálise (DM em HD=15); e sem Diabetes que está em Hemodiálise (NDM em HD =30) cadastrados no Setor de Hemodiálise ou no Setor de Diabetes de alguma das clínicas.

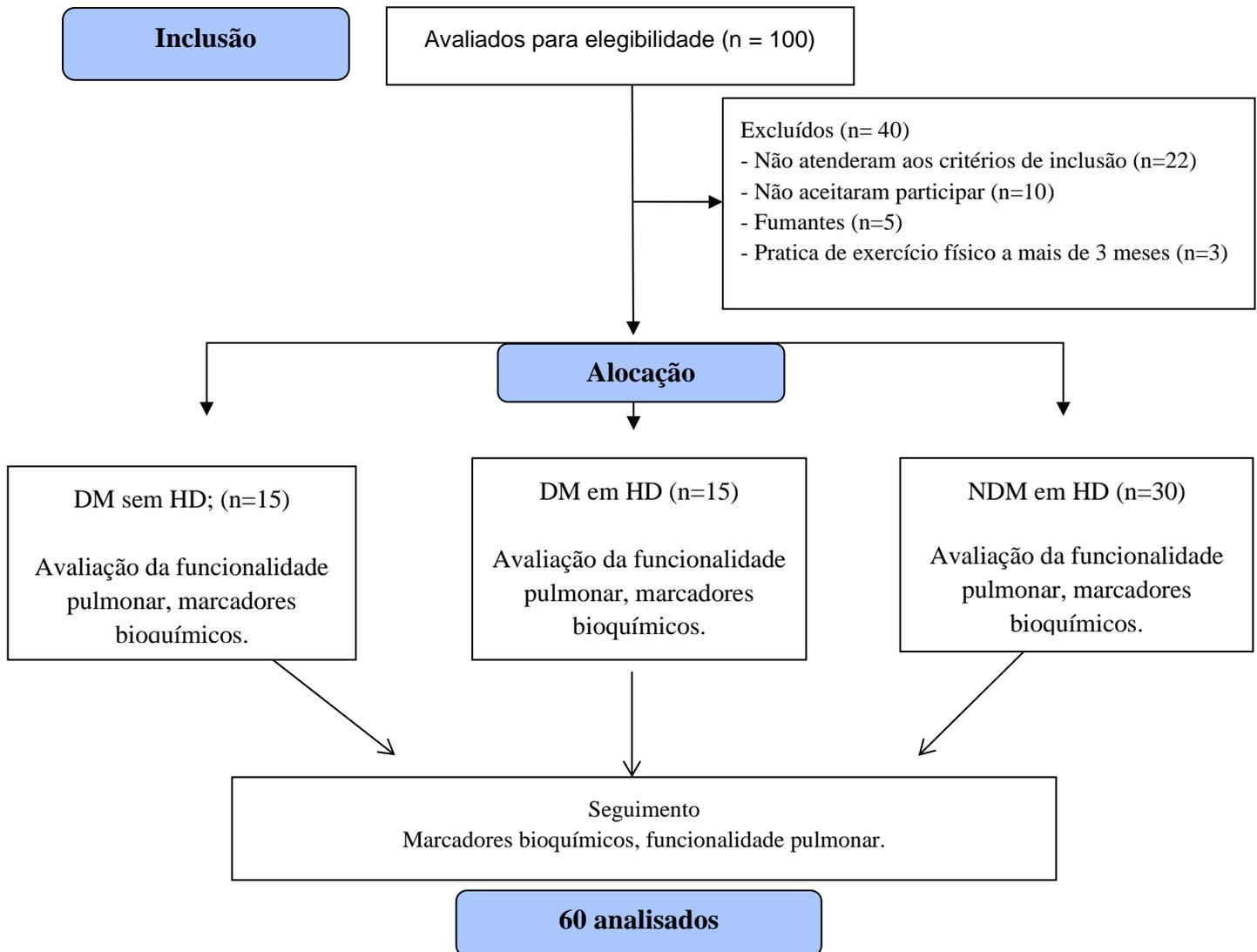
### 3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram critérios de inclusão no estudo: Estar cadastrado no setor de Diabetes ou no setor de Hemodiálise, ter idade entre de 40 a 60 anos, independente do gênero, não possuir diagnóstico clínico médico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer doença pulmonar diagnosticada, ter sido diagnosticado com *Diabetes Mellitus* ou não pelo exame sanguíneo de glicemia ao jejum (glicemia > 126mg/dl), concordar em participar da pesquisa através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, indivíduos que não realizavam exercício físico regularmente (APÊNDICE A).

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que tinham história de infarto agudo do miocárdio há menos de três meses antes do estudo, doença cardíaca descompensada, processo infeccioso, que tenham participado ou participem de qualquer estudo envolvendo exercício físico há menos de seis meses e que solicitaram a retirada do consentimento durante a realização da pesquisa e que fossem fumantes.

Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Estar cadastrado no Setor de Hemodiálise ou no centro de DM	<input type="checkbox"/> Tivessem história de infarto agudo do miocárdio há menos de 3 meses
<input type="checkbox"/> Idade entre de 40 a 60 anos	<input type="checkbox"/> Participado de qualquer estudo envolvendo atividade física há menos de 6 (seis) meses
<input type="checkbox"/> Independente do gênero	<input type="checkbox"/> Fumantes
<input type="checkbox"/> Não possuir diagnóstico clínico médico de doença pulmonar obstrutiva crônica ou qualquer doença pulmonar diagnosticada	<input type="checkbox"/> Solicitassem a retirada do consentimento durante a realização da pesquisa.
<input type="checkbox"/> Ter diagnóstico de Diabetes <i>Mellitus</i> ou não pelo exame sanguíneo de glicemia	
<input type="checkbox"/> Indivíduos que não realizavam exercício físico regularmente	
<input type="checkbox"/> Concordassem em participar do estudo	

**Figura 3.** Critérios de inclusão e exclusão do estudo.



**Figura 4.** Fluxograma da população do estudo, incluindo o número de participantes que foram selecionados, consentiram e foram incluídos na análise (Grupo de Diabéticos sem Hemodiálise = DM sem HD; Grupo de Diabéticos em Hemodiálise DM em HD; Grupo que não tem Diabetes e está em Hemodiálise = NDM em HD).

### **3.4 Instrumentos e Procedimentos para coleta dos dados**

Os dados demográficos; idade, gênero, altura, peso, índice de massa corpórea (IMC), diagnóstico de hipertenso ou não, se ex-fumante ou não, tempo de HD e tempo de DM foram coletados através de uma ficha de coleta de dados (APÊNDICE B) e do prontuário das clínica/centro. O diagnóstico ou não de DM foi colhidos após as avaliações através do banco de dados da clínica de hemodiálise. O diagnóstico de diabetes foi previamente confirmado no prontuário dos participantes do CIDH. A estatura (metros) e o peso (quilogramas) foram colhidos através dos prontuários dos participantes, os pacientes que faziam hemodiálise tiveram o peso seco considerado. Em seguida, foi calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC).

Posteriormente, foram mensuradas as pressões inspiratória e expiratória máximas (PImáx e PEmáx); medidas dos volumes e capacidades pulmonares (CVF e VEF<sub>1</sub>) as aferições foram realizadas pelo mesmo avaliador; as amostras sanguíneas para os exames laboratoriais. (APÊNDICE B).

#### **3.4.1 Mensuração da Força Muscular Respiratória**

A mensuração das pressões respiratórias máximas PImáx e PEmáx foi realizada através do manovacuômetro MR<sup>®</sup> (FIGURA 5). Foi utilizado no adaptador do bocal do aparelho um orifício para gerar um discreto fluxo de ar, impedindo a geração de pressão pelos músculos da face e o fechamento da glote, evitando assim alteração dos valores obtidos.

Para medida da PImáx o voluntário foi posicionado sentado, formando um ângulo de 90° do tronco em relação as coxas, em seguida foi solicitada uma expiração completa seguida de uma inspiração profunda a partir da sua capacidade residual funcional (CRF). Para medida da PEmáx foi solicitado uma inspiração profunda seguida de uma expiração máxima. Foram realizadas no mínimo três medidas, com intervalo de 40 segundos a 1 minuto, onde se considerou a PImáx e a PEmáx como o maior valor obtido entre as três mensurações, desde que esse não fosse o último. Foi considerada valida uma variação de mais ou menos 20% dos valores obtidos. Para evitar escape de ar através das narinas, foi utilizado um clipe nasal (CARUSO et al., 2015).

Para o cálculo dos valores previstos para PImáx, PEmáx, foram utilizadas as tabelas referentes a população brasileira baseadas no estudo de Costa et al, (2010), sendo considerado normal valores com até 70% do resultado previsto (COSTA et al., 2010).



**Figura 5:** Kit manovacuômetro MR.

### **3.4.2 Mensuração da Função Pulmonar**

A avaliação da função pulmonar foi realizada pelo mesmo pesquisador, por meio de um espirômetro de resistência inerente ao fluxo, com tempo de resposta rápida de maneira a cronometrar o tempo. Foram coletados parâmetros de capacidade vital forçada (CVF), e o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ). As provas foram executadas utilizando-se o espirômetro Respiradayne II Plus® (FIGURA 6), na posição sentada com flexão de quadris e joelhos a  $90^\circ$ , e os procedimentos foram realizados de acordo com o critério previamente estabelecido pela *American Thoracic Society* (MILLER et al., 2005). Foram realizados pelo menos três testes, com variação inferior a 5%. As duas avaliações, força muscular respiratória e função pulmonar foram realizadas após 2 horas do início da sessão de hemodiálise para tentar reduzir possíveis interferências de alterações hemodinâmicas comuns no início e/ou final da HD (CASTRO, 2001; LEVY et al., 1992; PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007).

Para o cálculo dos valores previstos para CVF e  $VEF_1$  foram utilizadas as tabelas referentes à população brasileira baseadas no estudo de (PEREIRA; SATO; RODRIGUES, 2007) com normalidade do previsto de 80% para a CVF e  $VEF_1$ .



**Figura 6:** Espirômetro portátil II Plus®

### 3.4.3 Avaliação laboratorial das amostras sanguíneas

A Coleta de sangue foi feita por um profissional auxiliar de enfermagem com experiência comprovada de no mínimo dois anos (EBAH, 2012). A coleta foi realizada na clínica de hemodiálise e no Centro de Diabetes e Hipertensão, antes do início da sessão de hemodiálise, onde aconteceram as avaliações, em seguida as amostras colhidas foram levadas para o Laboratório de Cultivo Celular da Universidade Federal do Ceará para análise. Os exames laboratoriais: Hemoglobina, Hemoglobina Glicada (HbA1C), ureia, creatinina, potássio, foram coletados através dos prontuários dos pacientes. A equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) foi desenvolvida para criar uma fórmula mais precisa para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) da creatinina sérica e outros parâmetros clínicos prontamente disponíveis, especialmente quando a TFG real  $\geq 60$  mL / min por  $1,73 \text{ m}^2$ . Essa equação CKD-EPI, expressa como uma única equação, é:  $TFG = 141 * \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1,209} * 0,993^{\text{Idade}} * 1,018 [\text{se Mulher}] * 1,159 [\text{se preto}]$  é creatinina sérica (mg / dL),  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min indica o mínimo de Scr /  $\kappa$  ou 1 e max indica o máximo de Scr /  $\kappa$  ou 1 (LEVEY et al., 2009).

### 3.4.4 Biomarcadores endotelial verificados:

- Syndecan-1; Molécula de Adesão intercelular-1 (ICAM-1), Molécula de Adesão de células vasculares (VCAM-1).
- Angiopietina-2.

### ***3.4.5 Análise laboratorial - ICAM-1, VCAM-1, Syndecan-1, Angiopoietina-2***

Para mensurar os biomarcadores, foram utilizados kits de ELISA: Syndecan-1 (Abcam – ab47352), ICAM-1 (Abcam – ab47349), VCAM-1 (Abcam – ab47355) e Angiopoietin-2 (R&D Systems – DuoSet DY623). Os procedimentos foram seguidos conforme normas do fabricante.

Os mesmos foram quantificados de alíquotas específicas das amostras separadas no dia da coleta. Para essas quantificações foi utilizada a técnica do ELISA, um ensaio imunoenzimático de alta sensibilidade e especificidade.

O ELISA foi do tipo “sanduíche”, por ser um método mais rápido e eficaz, 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 espectrofotômetro a 450 nm, onde o aumento da absorvância será diretamente proporcional à concentração do biomarcador que está sendo quantificado.

### ***3.5 Aspectos éticos***

O presente estudo seguiu os preceitos éticos de pesquisa em seres humanos regulamentadas pela resolução n. 466 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde e Todos os participantes foram orientados e instruídos quanto aos procedimentos, reservando-se o direito de retirar seu consentimento de participação da pesquisa a qualquer momento e assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Comitê de ética da Universidade Federal do Ceará: **2.266.798**.

### 3.6 Análise dos dados

Todas as variáveis foram testadas para distribuição normal, usando o teste do Shapiro-Wilk. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, frequência relativa, mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas e frequência absoluta, e porcentagem para variáveis categóricas. Para a comparação entre grupos foi realizado o teste *ANOVA* e posteriormente o post hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis com post hoc Dunn, conforme apropriado. Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de *Qui-Quadrado de Independência*.

Foi aplicada uma regressão univariada e modelos multivariados, avaliando como desfecho a incapacidade de alcançar valores previstos para *Pemáx*. Para correlação entre os grupos de dados não paramétricos, utilizou-se a correlação de *Spearman*.

Para comparar os resultados obtidos com os esperados para a população foi realizado o *Teste-T Student*. Todos os testes estatísticos foram considerados como estatisticamente significante com valor de  $p < 0,05$ , usando o software SPSS.

## ***RESULTADOS***

---

## 4. Resultados

### 4.1 Características demográficas e clínicas

Os participantes eram 35 (58%) do gênero masculino, a idade média de  $54,0 \pm 5,0$  anos, o tempo médio de DM foi de  $182 \pm 1,0$  meses no grupo DM em HD e de  $208 \pm 1,0$  meses no grupo DM sem HD, o tempo médio de HD apresentou mediana de 27 meses no grupo DM em HD e 47 meses no grupo NDM em HD. Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos em relação gênero, idade, IMC, tipo de DM, tempo de DM, HAS, tempo de HD, se ex-fumante, uso de Eritropoietina, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (Tabela 5).

**Tabela 5.** Linha de base das características demográficas e clínicas dos participantes do estudo em ambos os grupos.

	<b>DM em HD</b> <b>n=15</b>	<b>NDM em HD</b> <b>n=30</b>	<b>DM sem HD</b> <b>n=15</b>	<b>p</b>
<b>Gênero masculino (%)</b>	9(60)	17(57)	9(60)	0,966
<b>Idade (anos)</b>	$54 \pm 5,0$	$51 \pm 6,0$	$54 \pm 7,0$	0,165
<b>IMC, (kg / m<sup>2</sup>)</b>	$28 \pm 4,0$	$26 \pm 4,0$	$28 \pm 4,0$	0,068
<b>Diabetes tipo 2, n (%)</b>	14(93,3)	0(0)	11(73,3)	0,333
<b>Tempo DM (meses)</b>	$182 \pm 1,0$	-	$208 \pm 1,0$	0,623
<b>HAS, n (%)</b>	11(73,3)	21(70)	10(66,7)	0,924
<b>Tempo HD (meses)</b>	27(20-37)	47(17-84)	-	0,064
<b>Ex-Fumante (n)</b>	5(33,3)	9(30,0)	7(47)	0,536
<b>Uso de Eritropoietina, n (%)</b>	10(66,7)	15(50)	-	0,289
<b>PAS (mmHG)</b>	$149 \pm 20$	$138 \pm 30$	$131 \pm 15$	0,125
<b>PAD (mmHG)</b>	$79 \pm 8,0$	$79 \pm 2,0$	$85 \pm 7,0$	0,344

Dados quantitativos foram expressos como média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartil. E os dados nominais como frequência absoluta e (%). Diabéticos em Hemodiálise (DM em HD); Não diabéticos em Hemodiálise (ND em HD); Diabéticos sem DRC (DM sem DRC). Média  $\pm$  DP. IMC= Índice de massa corporal. HAS= Hipertensão Arterial Sistêmica. ANOVA e Qui Quadrado de independência. PAS= pressão arterial sistólica. PAD = pressão arterial diastólica. \* Significante  $p < 0,05$ .

## 4.2 Parâmetros Pulmonares

No grupo DM em HD, todos os parâmetros pulmonares apresentaram diminuição significativa quando comparado ao previsto em PImáx, PEmáx, CVF e VEF<sub>1</sub> (p= 0,008; 0,000, 0,000; 0,000, respectivamente). No grupo NDM em HD, houve diminuição significativa quando comparado ao previsto em PEmáx, CVF e VEF<sub>1</sub> (p=0,000 nas três variáveis). A PImáx não apresentou alterações estatisticamente significante (p=0,256). No grupo DM sem HD, houve diminuição significativa dos valores quando comparado ao previsto na PEmáx, CVF e VEF<sub>1</sub> (p=0,000; 0,008 e 0,000). A PImáx não apresentou alteração estatisticamente significante (p=0,491) (Tabela 6).

Quando foi realizada a comparação entre os grupos em relação aos parâmetros pulmonares houve diferença estatística apenas em PEmáx (p=0,006), essa diferença aconteceu entre os grupos DM em HD vs NDM em HD e NDM em HD vs DM sem HD, mostrando um déficit de força muscular expiratória nos grupos onde a diabetes estava presente. Nos outros parâmetros, PImáx, CVF e VEF<sub>1</sub>, não houve diferença entre os grupos (Tabela 6).

**Tabela 6.** Comparação entre as pressões pulmonares e função pulmonar com o seu previsto e comparação com os grupos.

	DM em HD		NDM em HD		DM sem HD		
	(n=15)		(n=30)		(n=15)		
	%	<i>p</i> <sup>a</sup>	%	<i>p</i> <sup>a</sup>	%	<i>p</i> <sup>a</sup>	<i>p</i> <sup>b</sup>
<b>PI_Máx</b> (%)	83,10	0,008*	95,41	0,256	94,51	0,491	0,272
<b>PE_Máx</b> (%)	64,24	0,000*	83,72	0,000*	67,40	0,000*	0,006*
<b>CVF</b> (%)	53,13	0,000*	60,08	0,000*	70,27	0,008*	0,517
<b>VEF<sub>1</sub></b> (%)	51,02	0,000*	59,15	0,000*	61,11	0,000*	0,655

(%) = Percentagem do previsto. PI\_Máx- Pressão Inspiratória Máxima; PE\_Máx- Pressão Expiratória Máxima; CVF- Capacidade Vital Forçada; VEF<sub>1</sub> - volume expiratório forçado no primeiro segundo. *p*<sup>a</sup> = p valor da comparação com o previsto de cada grupo individualmente. *p*<sup>b</sup> = p valor da comparado entre os grupos. Diferença entre os grupos de PEmáx = DM em HD vs NDM em HD; NDM em HD vs DM sem HD. *Teste t de Student*; ANOVA. \*=Valor estatisticamente significante ao nível de p<0,05.

### 4.3 Exames laboratoriais e Biomarcadores Endoteliais

Houve diferença estatisticamente significativa da hemoglobina na comparação entre os grupos ( $p= 0,012$ ), essa diferença foi estabelecida entre os dois grupos em diálise com o grupo de DM que não fazia HD. Ao comparar os valores de HbA1C dos grupos DM em HD e DM sem HD, foi verificada diferença estatisticamente significativa, sendo o grupo DM sem HD com maior média ( $p= 0,047$ ). Os valores de ureia, creatinina e potássio foram maiores nos pacientes dos grupos em diálise quando comparado com o grupo dos diabéticos não dialíticos ( $p= 0,001$ ;  $0,001$  e  $0,002$ , respectivamente) (Tabela 7).

Foi detectada diferença significativa entre os grupos em relação ao biomarcadores VCAM-1. Essa diferença foi apresentada na comparação entre o grupo DM em HD e DM sem HD, sendo o primeiro com maior valor ( $p= 0,040$ ). Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa no ICAM-1 ( $p= 0,084$ ) (Tabela 7).

Os níveis plasmáticos de *Syndecan-1* apresentaram diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos dialíticos e o grupo DM sem HD ( $p= 0,000$ ) (Tabela 7).

Houve diferença significativa na comparação entre os grupos em relação ao biomarcador Angiopietina-2 ( $p= 0,000$ ). Essa diferença foi observada entre os grupos dialíticos e o grupo DM sem HD. A Taxa de filtração glomerular dos participantes do grupo DM sem HD foi de  $83,28 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , com mínimo de  $24,50 \text{ mL/min/1,73m}^2$  e máximo de  $115,2 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (Tabela 7).

**Tabela 7.** Exames laboratoriais e Biomarcadores Endoteliais.

	<b>DM em HD (15)</b>	<b>NDM em HD (n=30)</b>	<b>DM sem HD (n=15)</b>	<b>p</b>
<b>Hemoglobina</b> g/dl	10,82±1,97 <sup>a</sup>	11,79±2,41 <sup>a</sup>	16,17±9,51 <sup>b</sup>	0,012*
<b>HbA1C</b> (%)	7,80±2,1 <sup>a</sup>	-	9,6±2,6 <sup>b</sup>	0,047*
<b>Ureia</b> mg/dL	103±37 <sup>a</sup>	128,2±38,6 <sup>a</sup>	37,5±15,7 <sup>b</sup>	<0,00*
<b>Creatinina,</b> mg/dL	7,9±2,7 <sup>a</sup>	10,4±4,1 <sup>a</sup>	1,0±0,60 <sup>b</sup>	< 0,00*
<b>VCAM-1,</b> ng/mL	3168±1171,1 <sup>a</sup>	2923,6±1155,2	2145,6±1074,9 <sup>b</sup>	0,040*
<b>ICAM-1,</b> ng/mL	1592.8±628	1429,3±608,4	1974,3±1066	0,084
<b>Syndecan-1,</b> ng/mL	125,1(65,1- 153,7) <sup>a</sup>	141,7(83,00-190,5) <sup>a</sup>	45,0 (40,9-66,4) <sup>b</sup>	< 0,00*
<b>Angiopietin-2,</b> pg/mL	1,8 (1,2-2,7) <sup>a</sup>	1,3(1,0-1,7) <sup>a</sup>	1(0,0- 0,6) <sup>b</sup>	< 0,00*

Dados apresentados em média ± Desvio Padrão ou em mediana (%25-75%). HbA1C: Hemoglobina glicada; Ureia: Pré Diálise, para os dois grupos que faziam hemodiálise. Ureia e Creatinina<sup>a,b</sup> = Diferença entre os dois grupos em HD<sup>a</sup> com o grupo DM sem HD<sup>b</sup>. VCAM-1<sup>a,b</sup> = Diferença entre o grupo DM em HD<sup>a</sup> com o grupo DM sem HD<sup>b</sup>. Syndecan-1<sup>a,b</sup> = Diferença entre os dois grupos em HD<sup>a</sup> com o grupo DM sem HD<sup>b</sup>. Angiopietina-2<sup>a,b</sup> = Diferença entre os dois grupos em HD<sup>a</sup> com o grupo DM sem HD<sup>b</sup>. Anova; Kuskal-Wallis\* Significante ao nível de p<0,05.

#### **4.4 Associação entre parâmetros pulmonares e biomarcadores endoteliais**

Na análise de regressão univariada foi observado que os pacientes que apresentavam valores de PEmáx abaixo do esperado tinham valores de VCAM-1 mais elevados (p= 0,024), sendo que a cada aumento de 1000 pg/ml de VCAM-1 neste grupo, a chance do paciente não alcançar os valores previstos para a PEmáx aumentou o O.R em 1,708 vezes (IC = 1,057-2,760) (Tabela 7) . Porém, na PImáx, CVF e VEF<sub>1</sub> não foi observado esta relação.

Na análise de regressão multivariada, quando adicionado também o fato do indivíduo apresentar DM, houve uma maior associação do VCAM-1 com o fato do paciente não alcançar o previsto para PEmáx, esse valor subiu para O.R = 8,762 (IC = 2,317 – 33,136) vezes de chance de não alcançar o previsto (p = 0,001). Entretanto não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando incluído DM somada a HD (p= 0,885). Mostrando que a DM foi o parâmetro clínico mais importante nos pacientes que não alcançaram o previsto de PEmáx, em relação à hemodiálise (Tabela 8). O que também foi observado na tabela 9 que mostra que quem era diabético independente de dialise ou não, tinha uma frequência maior de participantes que não alcançaram o previsto.

Em relação à correlação da população geral do estudo, entre PImáx e VCAM-1/Syndecan-1/Angiopietin-2 não foram observadas correlações significantes. Entretanto,

houve correlação significativa entre PEmáx e VCAM-1 de maneira inversamente proporcional ( $r = -0,287$  e  $p = 0,036$ ) (Figura 7) (Tabela 10).

No grupo total, os parâmetros VEF<sub>1</sub> e CVF também tiveram uma fraca correlações estatisticamente significantes e de forma inversa com a Angiopietin-2 ( $r = -0,309$  e  $p = 0,023$ ;  $r = -0,361$  e  $p = 0,007$ ), respectivamente (Figura 8). O Syndecan-1 não apresentou correlação significativa com nenhum parâmetro pulmonar (Tabela 10).

**Tabela 8.** Regressão Uni e Multivariada em relação a quem não atingiu o previsto de PEmáx da população geral do estudo.

	Previsto não alcançado (PE máxima)		
	O.R	IC	p
<b>Univariada</b>			
VCAM-1 (para cada incremento de 1000 ng/mL)	1,708	(1,057 - 2,760)	0,029*
<b>Modelo 1 – Multivariado</b>			
VCAM-1 (para cada incremento de 1000 ng/mL)	2,187	(1,230 - 3,887)	0,008*
<i>Diabetes Mellitus</i>	8,762	(2,317 - 33,13)	0,001*
<b>Modelo 2 – Multivariado</b>			
VCAM-1 (para cada incremento de 1000 ng/mL)	2,215	(1,212 - 4,049)	0,01*
<i>Diabetes Mellitus</i>	9,378	(1,847 - 47,63)	0,007*
Diabetes e Diálise	0,881	(0,157 - 4,932)	0,885

O.R (odds ratio) = Razão de possibilidade. IC= Intervalo de Confiança. \* Significante ao nível de  $p < 0,05$ .

**Tabela 9.** Frequência dos grupos de quem alcançou ou não o previsto.

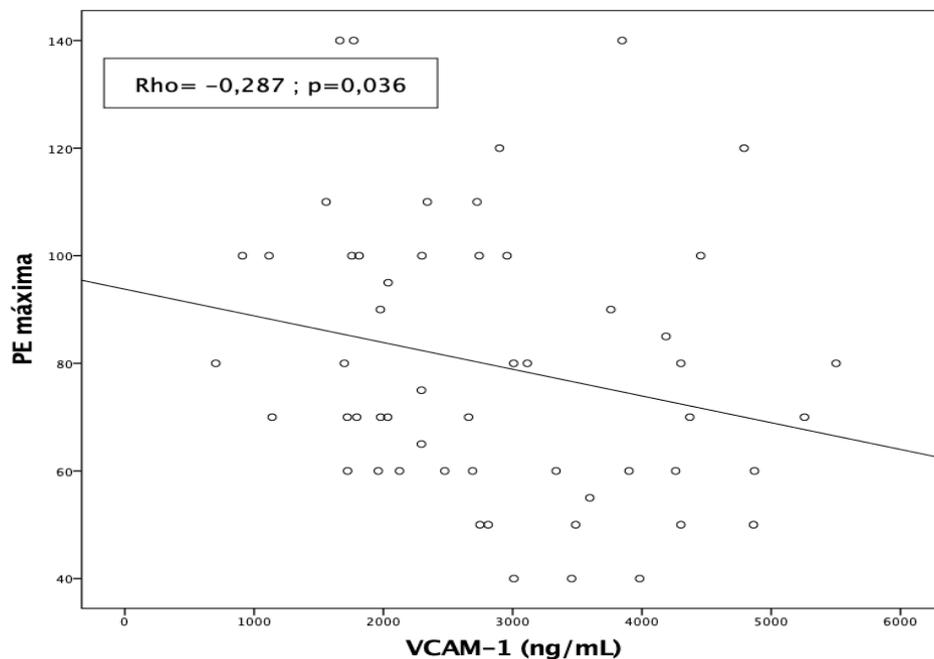
	n total	PEmáx_Previsto		n	%	p	
		Alcançou	Não Alcançou				
<b>Grupo</b>	<b>DM em HD</b>	15	4	12,50%	11	39,30%	0,005*
	<b>NDM em HD</b>	30	22	68,80%	8	28,60%	
	<b>DM sem HD</b>	15	6	18,80%	9	32,10%	
<b>DM</b>	<b>SIM</b>	30	10	31,30%	20	71,40%	0,002*
	<b>NÃO</b>	30	22	68,80%	8	28,60%	

DM= Diabetes Mellitus. PEmáx\_Previsto = Previsto da pressão expiratória máxima. % Percentagem do grupo de quem alcançou ou não o previsto. \* Significante ao nível de  $p < 0,05$ . Alcançou = alcançou o previsto. Não alcançou= Não alcançou o previsto. Qui-quadrado de independência.

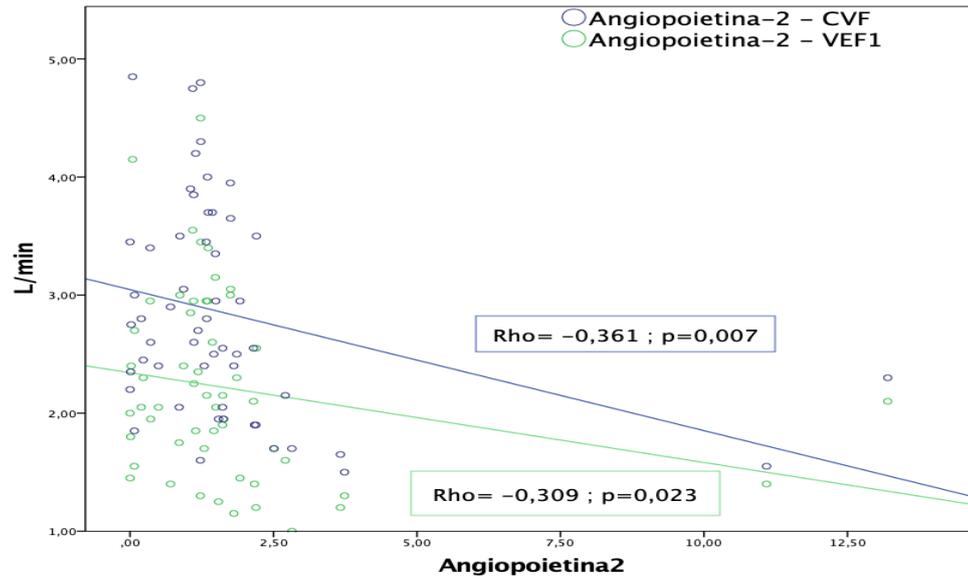
**Tabela 10:** Correlação de *Spearman* entre biomarcadores e parâmetros pulmonares – população geral do estudo.

Correlações de Spearman – (n = 60) – Biomarcadores vs Parametros pulmonares				
		VCAM-1	Syndecan-1	Angiopoietin-2
PI_Máx (cm/H <sub>2</sub> O)	Coeficiente de Correlação	-0,224	-0,186	-0,244
	<i>p</i>	0,104	0,179	0,076
PE_Máx (cm/H <sub>2</sub> O)	Coeficiente de Correlação	-0,287	0,166	0,050
	<i>p</i>	0,036*	0,231	0,718
CVF (%)	Coeficiente de Correlação	-0,048	-0,160	-0,361
	<i>p</i>	0,732	0,248	0,007*
VEF <sub>1</sub> (%)	Coeficiente de Correlação	-0,141	-0,099	-0,309
	<i>p</i>	0,308	0,475	0,023*

PI\_Máx- Pressão Inspiratória Máxima; PE\_Máx- Pressão Expiratória Máxima; VEF<sub>1</sub> ; CVF- Capacidade Vital Forçada; VEF<sub>1</sub> - volume expiratório forçado no primeiro segundo; Spearman \*Significante ao nível de  $p < 0,05$ .



**Figura 7:** Análise de correlação de Spearman entre VCAM-1 e PE máx na população geral do estudo (n=60).



**Figura 8.** Análise de correlação de *Spearman* entre Angiotensina-2 com CVF e VEF<sub>1</sub> na população geral do estudo (n=60).

***DISCUSSÃO***

---

## 5. Discussão

O presente estudo é inovador por realizar a comparação dos parâmetros de força muscular respiratória, função pulmonar e biomarcadores de lesão endotelial entre a população hemodialítica que apresenta ou não DM, além de comparar com um grupo controle de Diabéticos que não fazem hemodiálise. E correlacionar biomarcadores de lesão endotelial com variáveis de força muscular respiratória e função pulmonar.

No grupo NDM em HD a P<sub>Imáx</sub> encontrou-se preservada sem apresentar diferença estatística quando comparado ao seu previsto. Uma possível explicação para o fato seria o próprio procedimento da diálise interferir positivamente nesse parâmetro. Como já visto em estudo prévio de Rocha CB e Sebastião, (2010) que ao comparar a P<sub>Imáx</sub> no início e no final da sessão de hemodiálise, observaram um aumento nos valores desse parâmetro (ROCHA; SEBASTIÃO, 2010). Os efeitos positivos da P<sub>Imáx</sub> são conhecidos ao final da HD, onde ocorre um aumento imediato quando comparado ao início do tratamento, podendo ser explicado pelo fato de pacientes em HD estarem sujeitos a rápidas alterações no volume e na composição bioquímica dos fluidos corporais causando uma hipervolemia (BARK et al., 1998). Outros estudos também já demonstraram que após a hemodiálise os valores da P<sub>Imáx</sub> são maiores em relação ao início da sessão (BARK et al., 1998; WEINER; ZIDAN; B ZONDER, 1997).

No grupo DM sem HD, a P<sub>Imáx</sub> também está preservada mostrando, portanto, que esse parâmetro parece ser atingido de forma significativa apenas quando as duas afecções estão presentes concomitantemente. Pois, apenas no grupo DM em HD a P<sub>Imáx</sub> apresentou uma diminuição significativa quando comparado ao seu previsto. Esse resultado pode ter ocorrido porque as duas doenças tem fatores em comum que influenciam negativamente na força muscular respiratória, como inflamação e disfunção endotelial (CHEN et al., 2013; GO et al., 2004; LONTCHI-YIMAGOU et al., 2013; SHI, Y., & VANHOUTTE, 2017) que parecem ser potencializados quando há DM e HD, reduzindo a P<sub>Imáx</sub>.

Nos dois grupos em HD foi observada diferença estatística ao comparar com P<sub>Emáx</sub> com seu valor previsto, essa diminuição pode ter ocorrido devido à miopatia urêmica que altera intensamente o sistema muscular esquelético (HARRISON et al., 2006; MCINTYRE et al., 2006). Previamente foi verificado que em pacientes com DRC terminal a força muscular expiratória é acometida, enquanto a força muscular inspiratória parece estar preservada nessa população (DIPP et al., 2010). Além disso, a fraqueza muscular é uma complicação comum na DRC terminal, pois a progressão da miopatia, principal causa de fraqueza muscular nessa

população, está associada ao declínio da função renal, quanto pior a função renal maior a diminuição da força muscular (HARRISON et al., 2006).

No grupo DM sem HD, foi encontrado que a apenas a força muscular expiratória está diminuída de forma significativa em relação ao previsto. Essa diminuição pode ter ocorrido devido à neuropatia diabética, apesar de não ter sido mensurada no presente estudo, a neuropatia pode influenciar negativamente na força muscular respiratória (FMR), o estudo de EETVELDE (2018) observou que a FMR encontra-se reduzida em indivíduos diagnosticados com neuropatia diabética (EETVELDE et al., 2018).

Além disso, o acúmulo de gordura abdominal é comum em indivíduos com DM2 (CANOY et al., 2013) e pode ter contribuído para a diminuição da força muscular expiratória, especificamente. Um estudo prévio que avaliou a FMR em indivíduos diabéticos também percebeu que a PEmáx está mais acometida do que a PImáx (SENA; UEZ; PRETTO, 2011).

No grupo DM em HD foi observada diferença estatisticamente significativa em todos os parâmetros de força muscular respiratória quando comparado com os valores previstos, além de atingir menor percentagem. Esse resultado pode ter ocorrido devido à presença de duas afecções que causam diminuição da força muscular respiratória (DRC terminal e Diabetes) (KOVELIS et al., 2008a; MENZ et al., 2004) pelos motivos citados acima, sugerindo, dessa forma, que as repercussões negativas na força muscular respiratórias são acentuadas quando essas duas comorbidades estão associadas.

Quando feita comparação entre os três grupos, foi observada diferença estatística apenas nos valores de PEmáx, sendo o grupo DM em HD o mais acometido em relação aos outros dois, mostrando, portanto, que PEmáx é mais acometida quando se tem as duas afecções instaladas. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que comparem a força muscular respiratória entre indivíduos em Hemodiálise com/sem Diabetes.

Quanto à função pulmonar (CVF e VEF<sub>1</sub>) ao ser comparada com valores previstos, apresentou-se reduzida de forma significativa em todos os grupos. A diminuição da função pulmonar nos dois grupos hemodialíticos, pode ser justificada pela ocorrência de danos pulmonares repetidos e pela sobrecarga de fluidos que provavelmente danificam a parede alvéolo-capilar e induz a uma diminuição na capacidade de difusão (BIANCHI et al., 2009).

É possível que esses repetidos episódios de edema subclínico que ocorrem no intervalo de cada sessão de hemodiálise, possam induzir a fibrose intersticial, justificando os índices mais baixos de CVF e VEF<sub>1</sub> em doentes renais em tratamento hemodialítico por um longo período de tempo (BIANCHI et al., 2009).

Além disso, a função pulmonar prejudicada pode ter sido afetada pela maior tendência a anemia nos grupos que faziam diálise, evidenciada pelos valores mais baixos de hemoglobina, o que é comum nessa população, uma vez que na DRC hemodialítica podem ter deficiência na produção de eritropoietina. A influência negativa de toxinas urêmicas circulantes também pode ter contribuído indiretamente para uma sobrecarga de líquidos nos pulmões. Outros fatores comuns que podem afetar a função pulmonar nessa população é a imunossupressão, a calcificação extra óssea, a desnutrição e os distúrbios eletrolíticos e/ou desequilíbrios ácido-base (SENATORE et al., 2004).

Assim como o presente estudo, Pezzini *et al* (2012) que avaliou 42 hemodialíticos, também encontrou que a maioria dos participantes avaliados não atingiram os valores previstos para a função pulmonar (PAUWELS et al., 2001; PEZZINI et al., 2012). A função pulmonar nos grupos onde a DM é presente, provavelmente foi prejudicada combinação de possíveis alterações nessa população, alterações do tecido conjuntivo, neuropatias, vasculopatias (ARKKILA, 2004) além da relação da fraqueza muscular respiratória com a função pulmonar (LEENDERS et al., 2013). Além disso, a glicosilação não enzimática de proteínas, como colágeno, nos pulmões e na parede torácica pode interferir na função pulmonar. Esta glicosilação leva a uma irreversibilidade da reticulação de colágeno, resultando em diminuição da proteólise, o tecido fica mais rígido e há um acúmulo de colágeno no tecido conjuntivo pulmonar. Esse processo pode levar ao enrijecimento do tórax e pulmões, o que dificulta a expansão torácica (MARVISI; BRIANTI, 2001).

Compreender melhor a relação da função pulmonar em indivíduos diabéticos associados a diferentes comorbidades é de extrema importância, pois estudos multicêntricos mostraram que a diminuição dos volumes pulmonares é um preditor independente de complicações clínicas e de mortalidade em pacientes com DM (DAVIS et al., 2004; KABITZ et al., 2008). Não foi observada diferença estatística na comparação entre os grupos nos parâmetros de função pulmonar, possivelmente porque todos os grupos apresentaram comprometimento similar. Até o presente momento não foram encontrados estudos que comparassem a função pulmonar entre indivíduos hemodialíticos diabéticos e não diabéticos.

No presente estudo, foi verificado na comparação entre os grupos DM em HD e o grupo DM sem HD, uma diferença significativa no parâmetro de HbA1C, onde o primeiro obteve uma média significativamente menor, isso pode ter acontecido porque na DRC há uma alteração do metabolismo da insulina de hipoglicemiantes e a diminuição da gliconeogênese que aumentam a susceptibilidade à hipoglicemia, reduzindo assim os valores de HbA1C nesse

grupo. Além disso, a população de indivíduos dialíticos geralmente tem um controle glicêmico mais rigoroso (ABI-ABIB, 2015).

Quando comparado entre os grupos, os parâmetros de ureia e creatinina obtiveram diferença estatística entre os grupos em diálise e o grupo apenas de diabéticos, o que é um resultado esperado, uma vez que a DRC dialítica eleva os valores desses exames (MARCHESAN et al., 2004).

Na comparação entre os grupos no parâmetro de VCAM-1 houve diferença apenas entre o grupo DM em HD com o grupo DM sem HD, o primeiro com valores mais elevados de VCAM-1, sugerindo, dessa forma, que o diabético em diálise pode ter uma maior disfunção endotelial evidenciada pelos níveis de VCAM-1 aumentado. Esse resultado pode ter acontecido devido à uremia crônica elevada no hemodialítico que está associada a níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, que podem elevar a expressão de diferentes moléculas de adesão (CARLOS; HARLAN, 1994). Assim como no presente estudo, Mrowka, Heintz e Sieberth (1999) também observou um aumento desse biomarcador em uma população similar (MROWKA; HEINTZ; SIEBERTH, 1999).

Além disto, foi observado que os pacientes que apresentavam valores de PEmáx abaixo do esperado tinham resultados de VCAM-1 mais elevados, e uma correlação inversa entre PEmáx e VCAM-1 foi encontrada quando avaliado a população geral do estudo. Estes resultados podem ter ocorrido por causa da relação desse biomarcador com o sistema muscular. Pois o VCAM-1 está presente no sarcolema em fibras musculares e em algumas alterações que produzem células inflamatórias, enquanto que em indivíduos saudáveis o VCAM-1 é praticamente indetectável (CID et al., 1996).

Até o momento, não foi encontrado estudo que comparasse especificamente a força muscular respiratória com o marcador VCAM-1 em indivíduos diabéticos em hemodiálise com indivíduos apenas diabéticos.

Foi encontrado na presente pesquisa uma diferença significativa no *Syndecan-1* quando se compara os grupos de indivíduos em HD com o grupo de Diabéticos que não faziam HD. Apesar de haver estudos que sugerem um aumento de lesão no glicocálce observado por esse marcador induzido pela hiperglicemia (NIEUWDORP et al., 2006), os resultados da presente pesquisa assim como o estudo de Vlahu (2012), primeiro estudo que se propôs a observar esse biomarcador em hemodialíticos, também identificou que o *Syndecan-1* estava elevado nessa população (VLAHU et al., 2012).

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa quando comparado os valores de Angiopietin-2 entre os três grupos, essa diferença expressou-se entre os grupos em HD

(DM em HD e NDM em HD) com o grupo de Diabéticos que não estavam em diálise (DM sem HD), mostrando que possivelmente a hemodiálise parece ter sido fator predominante para o aumento dos valores da Angiopietin-2, apesar do maior resultado ter sido observada no grupo DM em HD. O estudo de David *et al* (2008) que avaliou a relação desse biomarcador na população hemodialítica, também encontrou um aumento significativo de Angiopietina-2 em indivíduos que faziam hemodiálise (DAVID *et al.*, 2009). Resultado provavelmente decorrente da associação existente da DRC hemodialítica com a Angiopietin-2, além de esse biomarcador estar associado ao declínio rápido da função renal (TSAI *et al.*, 2017).

Ao correlacionar Angiopietin-2 e os parâmetros de função pulmonar CVF e VEF<sub>1</sub> foi observada uma correlação inversamente proporcional. Também foi encontrado por Parikh *et al* (2006) que a Angiopietina-2 tem papel importante na alteração da função endotelial pulmonar além de identificar uma relação entre esse biomarcador com a permeabilidade vascular e disfunção pulmonar, o que poderia explicar os resultados do presente estudo, uma vez que o extravasamento de líquido e congestão nos capilares pulmonares podem influenciar negativamente na função pulmonar (PARIKH *et al.*, 2006).

Além disso, o excesso de Angiopietin-2 pode alterar a arquitetura microvascular do pulmão e também interferir potencialmente em vasos maiores, exercendo efeitos no tônus que alteram a pressão hidrostática, e assim favorecendo o extravasamento de líquido, gerando, portanto, diminuição da função pulmonar (BABAEI *et al.*, 2003). Em seu estudo Uehara *et al* (2016) também encontrou essa mesma correlação negativa entre a Angiopietin-2 e a função pulmonar em indivíduos com fibrose pulmonar (UEHARA *et al.*, 2016).

Vale ressaltar que alterações em parâmetros da função pulmonar podem interferir em desfechos de ativação endotelial, uma vez que ao interferir na função pulmonar através de treinamento muscular respiratório pode gerar uma diminuição significativa da Angiopietin-2 (CAMPOS *et al.*, 2018).

O presente estudo é de grande importância pelo fato de ser a primeira pesquisa a comparar parâmetros de força/função pulmonar e biomarcadores endoteliais entre indivíduos hemodialíticos com/sem diabetes e apenas diabéticos. Além de correlacionar biomarcadores endoteliais com parâmetros de força muscular respiratória e de função pulmonar. Assim, foram encontrados resultados significantes que podem contribuir para o melhor entendimento das repercussões das duas afecções estudadas no pulmão e no endotélio.

O presente estudo teve algumas limitações, como a não investigação da neuropatia diabética. Essa avaliação possivelmente enriqueceria o entendimento relacionado à diabetes. Além disso, amostra foi colhida apenas de um centro de HD e um centro de DM.

Dessa forma, futuros estudos longitudinais são necessárias para identificar se os pacientes diabéticos que fazem diálise são um grupo de risco elevado para desenvolver alterações na função pulmonar/força muscular respiratória e para que haja maior entendimento sobre a relação de variáveis pulmonares com biomarcadores endoteliais.

# ***CONCLUSÃO***

---

## **6. Conclusão**

- A força muscular inspiratória encontra-se reduzida apenas quando a DM e a HD estão presentes, quando comparado ao seu previsto.
- A força muscular expiratória está reduzida nos três grupos e esse parâmetro é mais afetado em indivíduos diabéticos que fazem hemodiálise.
- A função pulmonar está comprometida nos três grupos de forma similar.
- Os biomarcadores de lesão endotelial do glicocálice (Angiopietina-2 e Syndecan-1) estão aumentados principalmente em indivíduos em hemodiálise. A DE está evidenciada no grupo DM em HD pelos níveis de VCAM-1 aumentados.
- Há relação entre não alcançar os valores previstos da força muscular expiratória e ter valores elevados de VCAM-1.
- Quando adicionado o fato de ter DM a relação entre valores elevados de VCAM-1 e não alcançar o previsto da PEmáx aumenta, entretanto quando se adiciona a diálise não há relação significativa.
- Há correlação inversamente proporcional entre a força muscular expiratória com o marcador de molécula de adesão (VCAM-1) e entre a função pulmonar com o marcador de lesão endotelial (Angiopietina-2).

## ***REFERÊNCIAS***

---

### **REFERÊNCIAS**

- ABI-ABIB, R. C. Particularidades no manejo do diabetes em pacientes nefropatas. **revista hupe.uerj.br**, v. 14, p. 50–53, 2015.
- ADAMS, G. R.; VAZIRI, N. D. Skeletal muscle dysfunction in chronic renal failure : effects of exercise. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 4560, n. 4, p. 753–761, 2006.
- ALLEN, M. D. et al. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans. **Muscle & Nerve**, n. 48, p. 1–3, 2013.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care. Diabetes Care.**, v. 40, n. January, p. 11–24, 2017.
- ANDERSEN, H. et al. Muscular atrophy in diabetic neuropathy : a stereological magnetic resonance imaging study. **Diabetologia**, v. 40, p. 1062–1069, 1997.
- ANDREASSEN, C. S.; JAKOBSEN, J.; ANDERSEN, H. A Progressive Late Complication in Diabetic Distal Symmetric Polyneuropathy. **Diabetes**, v. 55, p. 806–812, 2006.
- ARIEL TARASUIK, DOV HEIMER, H. B. Effect of Chronic Renal Failure on Skeletal and Diaphragmatic. **American Review of Respiratory Disease**, v. 146, p. 1383–1388, 1992.
- ARKKILA, P. E. T. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus : an update. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 6, p. 945–970, 2004.
- ASFAR, P. et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States. **The New england journal**, v. 371, n. 3, p. 2840287, 2014.
- AVEZEDO, S.; OLIVEIRA, D. C. DE; VICTOR, E. G. Diabetes mellitus e aterosclerose : noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Revista Brasileira Clínica Médica**, v. 8, n. 6, p. 520–526, 2010.
- BABAEI, S. et al. Angiogenic Actions of Angiopoietin-1 Require Endothelium-Derived Nitric Oxide. **The American Journal of Pathology**, v. 162, n. 6, p. 1927–1936, 2003.
- BAGSHAW, S. M. Diagnosis and classification of AKI : AKIN or RIFLE ? **Nature Reviews Nephrology**, v. 6, n. 2, p. 71–73, 2010.
- BARK, H. et al. Effect of Chronic Renal Failure on Respiratory Muscle Strength. **Respiration**, v. 54, p. 153–161, 1998.
- BAROUCH, F. C. et al. Leukostasis in Diabetes. **Invest Ophthalmol**, v. 41, p. 8–13, 2000.
- BARR, R. G. et al. Impaired Flow-mediated Dilation Is Associated with Low Pulmonary Function and Emphysema in Ex-smokers The Emphysema and Cancer Action Project ( EMCAP ) Study. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**, v. 176, n. 15, p. 1200–1207, 2007.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica : frequente e grave , mas também prevenível e tratável. **Revista associação médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 248–253, 2010.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93–108, 2011.
- BENBASSAT, C. A.; STERN, E.; KRAMER, M. Pulmonary Function in Patients with Diabetes Mellitus. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 322, n. 3, p. 127–132, 2001.
- BIANCHI, D. A. P. et al. Repercussion of Hemodialysis on the Pulmonary Function of Terminal Chronic Renal Patients. **J Bras Nefrol**, v. 31, n. 1, p. 25–31, 2009.
- BIELECKA-DABROWA, A. et al. Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 168, n. 3, p. 2404–2410, 2013.
- BLUM, A.; SIMSOLO, C.; SIRCHAN, R. European Journal of Internal Medicine Vascular responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease ( COPD ). **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 370–373, 2014.
- BOUCHER, P. et al. Postural Stability in Diabetic Polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 18, n. MAY, p. 638–645, 1995.

- BROCQ, M. LE et al. Endothelial Dysfunction : From Molecular Mechanisms Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 9, p. 1631–1674, 2008.
- BRUEGGER, D. et al. Acute Degradation of the Endothelial Glycocalyx in Infants Undergoing Cardiac Surgical Procedures. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 99, n. 3, p. 926–931, 2015.
- BUCHMAN, A. S. et al. Pulmonary Function , Muscle Strength , and Incident Mobility Disability in Elders. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 6, n. 12, 1997.
- BYRNE, H.; CAULFIEL, B.; VITO, G. DE. Effects of Self-directed Exercise Programmes on Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review Evaluating Their Effect on HbA 1c and Other Metabolic Outcomes , Physical Characteristics , Cardiorespiratory Fitness and Functional Outcomes. **Sports Medicine**, v. 47, n. 4, p. 717–733, 2016.
- CABALLERO, A. E. Endothelial Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance : A Road to Diabetes and Heart Disease. **OBESITY RESEARCH**, v. 11, n. 11, 2003.
- CACHOFEIRO, V. et al. Oxidative stress and inflammation , a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. **International Society of Nephrology**, v. 74, p. 4–9, 2008.
- CAMPOS, C. J. G.; TURATO, E. R. A equipe de saúde, a pessoa com doença renal em hemodiálise e suas relações interpessoais\*. **Rev Bras Enferm, Brasília**, v. 56, n. 5, p. 508–512, 2003.
- CAMPOS, N. G. et al. Effects of respiratory muscle training on endothelium and oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients : A randomized clinical trial. **Respiratory Medicine**, v. 134, n. October 2017, p. 103–109, 2018.
- CANOY, D. et al. Coronary heart disease incidence in women by waist circumference within categories of body mass index. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 20, n. 5, p. 759–76, 2013.
- CAPELLINI, V. K. et al. Oxidative stress is not associated with vascular dysfunction in a model of alloxan-induced diabetic rats. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, n. 2, p. 530–539, 2010.
- CAREY, D. J. N-syndecan: structure and function of a transmembrane heparan sulfate proteoglycan. **Perspectives on developmental neurobiology**, v. 3, n. 4, p. 331—346, 1996.
- CARLOS, B. T. M.; HARLAN, J. M. Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules. **Blood**, v. 84, n. 7, p. 2068–2101, 1994.
- CARUSO, P. et al. Diagnostic methods to assess inspiratory and expiratory muscle strength. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. October 2014, p. 110–123, 2015.
- CASTRO, M. C. M. DE. Atualização em diálise: Complicações agudas em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 23, n. 2, p. 108–113, 2001.
- CENTRE, C.; VANDENBROUCKE, J. P. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology ( STROBE ) statement : guidelines for reporting observational studies. **BMJ**, v. 335, n. october, p. 20–22, 2007.
- CHANCE, W. et al. Reserves in Type 2 Diabetes Reflect. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1596–1601, 2008.
- CHEN, C. et al. Muscle Wasting in Hemodialysis Patients : New Therapeutic Strategies for Resolving an Old Problem. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 1–7, 2013.
- CID, M. C. et al. Leucocyte/endothelial cell adhesion receptors in muscle biopsies from patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM). **Clinical and experimental immunology**, v. 104, n. 3, p. 467—473, 1996.
- CORTES, V. et al. Adenovirus-mediated hepatic syndecan-1 overexpression induces hepatocyte proliferation and hyperlipidaemia in mice. p. 569–581, 2007.
- COSTA, D. et al. New reference values for maximal respiratory pressures in the Brazilian population. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 3, p. 306–312, 2010.
- CUNHA, M. S. et al. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos a tratamento hemodialítico Assessment of functional capacity and quality of life in chronic renal patients under hemodialysis treatment. **Fisioterapia e pesquisa**,

- v. 16, n. 2, p. 155–160, 2009.
- CURY, J. L.; BRUNETTO, A. F.; AYDOS, R. D. Efeitos negativos da insuficiência renal crônica sobre a função pulmonar e a capacidade funcional Negative effects of chronic kidney failure on lung function and functional capacity. **Revista Brasileira de Fisioterapia.**, v. 14, n. 2, 2010.
- CYBULSKY, M. I. et al. A major role for VCAM-1 , but not ICAM-1 , in early atherosclerosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 107, n. 10, p. 1209–1210, 2001.
- DAVID, S. et al. Angiopoietin 2 and Cardiovascular Disease in Dialysis and Kidney Transplantation. **YAJKD**, v. 53, n. 5, p. 770–778, 2009.
- DAVIES, M. J. et al. THE EXPRESSION OF THE ADHESION MOLECULES ICAM- 1 , VCAM- 1 , PECAM , AND E-SELECTIN IN HUMAN ATHEROSCLEROSIS. **JOURNAL OF PATHOLOGY**, v. 171, p. 223–229, 1993.
- DAVIS, S. et al. Isolation of Angiopoietin-1 , a Ligand for the TIE2 Receptor , by Secretion-Trap Expression Cloning. **CELL**, v. 87, n. 7, p. 1161–1169, 1996.
- DAVIS, T. M. E. et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 50, n. 2, p. 153–159, 2000.
- DAVIS, W. et al. Reduced Pulmonary Function in Type 2. **Diabetes Care**, v. 27, n. November 2003, 2004.
- DIABETES, D. S. B. DE. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2018.
- DIPP, T. et al. Respiratory muscle strength and functional capacity in end-stage renal disease (ESRD). **Revista brasileira de medicina no esporte**, v. 16, p. 246–249, 2010.
- DIRETRIZ SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Doença renal do diabetes Doença renal do diabetes**, 2015.
- DONNELL, C. P. O. et al. Leptin, obesity, and respiratory function. **Respiration Physiology** **119**, v. 119, p. 173–180, 2000.
- DUARTE, J. et al. Alterações de volumes e capacidades pulmonares pré e pós-hemodiálise em insuficiência renal crônica Changes in lung volume and capacity before and after hemodialysis in chronic renal failure. **J Health Sci Inst.**, v. 28, n. 1, p. 70–72, 2011.
- EETVELDE, B. L. M. VAN et al. The Influence of Clinically Diagnosed Neuropathy on Respiratory Muscle Strength in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal od Diabetes Research**, v. 2018, p. 7–9, 2018.
- FAGIANI, E.; CHRISTOFORI, G. Angiopoietins in angiogenesis. **Cancer Letters**, v. 328, n. 1, p. 18–26, 2013.
- FEDERATION, I. D. **International Diabetes Federation**. [s.l: s.n.].
- FEDOROWICZ, A. et al. Comparison of Pulmonary and Systemic NO- and PGI 2 -Dependent Endothelial Function in Diabetic Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1–16, 2018.
- FELDMAN, E. L. Oxidative stress and diabetic neuropathy : a new understanding of an old problem. **The Journal of Clinical Investigation** |, v. 111, n. 4, p. 1–3, 2003.
- FÉRY, F.; PAQUOT, N. [Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes]. **Revue medicale de Liege**, v. 60, n. 5–6, p. 361–368, 2005.
- FESKENS, E.; KROMHOUT, D. GLUCOSE TOLERANCE AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES : THE ZUTPHEN STUDY. **J Clin Epidemiol**, v. 45, n. 11, p. 1327–1334, 1992.
- FIEDLER, U. et al. The Tie-2 ligand Angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. **The American Society of Hematology**, v. 103, n. 11, p. 4150–4157, 2004.
- FIEDLER, U.; AUGUSTIN, H. G. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. **TRENDS in Immunology Vol.27**, v. 27, n. 12, 2006.

- FOGARTY, A. W. et al. general population : a prospective study. **Thorax**, v. 62, p. 515–520, 2007.
- FOLEY, R. N.; PARFREY, P. S.; SARNAK, M. J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 32, n. 5, p. 112–119, 1998.
- FORD, E. S.; DAVID M. MANNINO. Prospective Association Between Lung. **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2966–2970, 2004.
- FRANGOGIANNIS, N. G. Syndecan-1 : a critical mediator in cardiac fibrosis. **Hypertension**, v. 55, n. 2, p. 1–5, 2011.
- GIACCO, F.; BROWNEE, M. The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at: **Circulation Research**, v. 109, p. 1058–1070, 2010.
- Global report on diabetes. **World Health Organization**, [s.d.].
- GO, A. S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 13, p. 1296–1305, 23 set. 2004.
- GOLDMAN, M. D. Lung Dysfunction in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 6, 2003.
- GÓMEZ-FERNÁNDEZ et al. Respiratory muscle weakness in uremic patients under continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron**, v. 36, p. 219–223, 1984.
- GOTTE, M. Syndecans in inflammation. **The FASEB Journal**, v. 17, p. 575–591, 2003.
- GRASSMANN, A. et al. Editorial Comments ESRD patients in 2004 : global overview of patient numbers , treatment modalities and associated trends. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. October, p. 2587–2593, 2005.
- GREGG, E. W.; SATTAR, N.; ALI, M. K. The changing face of diabetes complications. **THE LANCET Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 6, p. 537–547, 2016.
- GREIG, D. et al. Inflamación y disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia. **Rev Méd Chile**, v. 136, p. 687–693, 2008.
- GUVENER, N. et al. Alveolar Gas Exchange in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Endocrine Journal**, v. 50, n. 6, p. 663–667, 2003.
- HAMLIN, C. R. et al. Apparent Accelerated Aging of Human Collagen in Diabetes Mellitus. **Diabetes**, v. 2, n. 10, p. 4–6, 1975.
- HARRISON, A. . et al. The Uremic Environment and Muscle Dysfunction in Man and Rat. **Nephron Physiology**, v. 103, n. 1, p. 33–43, 2006.
- HOLMAN, R.; PAUL, S.; BETHEL MA, ET AL. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. **The New england journal o f medicine**, v. 48, p. 1577–1589, 2008.
- HSIA, C. C. W.; RASKIN, P. Lung Function Changes Related to Diabetes Mellitus. **DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS**, v. 9, n. 3, p. 73–82, 2007.
- HUIJBERTS, M. S. P.; BECKER, A.; STEHOUWER, C. D. A. Homocysteine and vascular disease in diabetes : a double hit ? **Clin Chem Lab Med**, v. 43, n. 10, p. 993–1000, 2005.
- IMHOF, B. A.; AURRAND-LIONS, M. Angiogenesis and inflammation face off. **Nature Medicine**, v. 12, p. 171, 1 fev. 2006.
- International Diabetes Federation. IDF Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.** [s.l: s.n.].
- JATOBÁ, J. P. C. et al. Avaliação da Função Pulmonar , Força Muscular Respiratória e Teste de Caminhada de Seis Minutos em Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica em Hemodiálise Assessment of the Pulmonary Function , Respiratory Muscular Strength and Six-Minute Walk Test in. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 30, n. 4, p. 280–287, 2008.
- JOUSSEN, A. M. et al. Suppression of Diabetic Retinopathy with. **The American Journal of Pathology**, v. 160, n. 5, p. 1683–1693, 2002.
- JUUTILAINEN, A. et al. Type 2 Diabetes as a “ Coronary Heart Disease Equivalent ” An 18-

- year prospective population-based study in Finnish subjects. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, p. 2901–2907, 2005.
- KABITZ, H. et al. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 51, p. 191–197, 2008.
- KAMIMURA. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise Methods of body composition assessment in. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 97–105, 2004.
- KARACAN, Ö. et al. PRE-TRANSPLANT CANDIDATES Pulmonary Function in Renal Transplant Recipients and End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Maintenance Dialysis. **Transplantation proceedings**, v. 29, n. 45, p. 396–400, 2006.
- KEMP, G. J. et al. Abnormal mitochondrial function and muscle wasting , but normal contractile efficiency , in haemodialysed patients studied non-invasively in vivo. **Nephrol Dial Transplant**, v. 19, n. 6, p. 1520–1527, 2004.
- KIRAN, B.; PATRICK, V. Inflammatory Cytokines Impair Endothelium-Dependent Dilatation in Human Veins In Vivo. **Circulation**, v. 96, n. 9, p. 3042–3047, 4 nov. 1997.
- KLEIN, O. L. et al. Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. **Diabetic Medicine**, v. 27, n. 9, p. 977–987, 2010.
- KOVELIS, D. et al. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic renal failure patients on hemodialysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 11, p. 907–912, 2008a.
- KOVELIS, D. et al. Pulmonary function and respiratory muscle strength in chronic renal failure patients on hemodialysis\*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. October 2007, p. 907–912, 2008b.
- KRAUSE, M. P.; RIDDELL, M. C.; HAWKE, T. J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle : clinical observations and physiological mechanisms. **Pediatric Diabetes**, v. 12, n. ii, p. 345–364, 2011.
- KUHLMANN, A. et al. Association of biomarkers of inflammation and cell adhesion with lung function in the elderly : a population-based study. **BMC Geriatrics**, v. 13, n. II, p. 1–8, 2013.
- KUST, B. M. et al. Elevated Levels of Neurotrophins in Human Biceps Brachii Tissue of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Experimental Neurology**, v. 427, p. 419–427, 2002.
- LANG, S. M. et al. Acute effects of hemodialysis on lung function in patients with end-stage renal disease. **The Middle European Journal of Medicine**, p. 108–113, 2006.
- LANGE, P. et al. Copenhagen City Heart Study : longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. **European Respiratory Journal**, v. 20, p. 1406–1412, 2002.
- LAWLOR, D.; EBRAHIM S, S. G. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes : findings from the British Women ’ s Heart and Health Study. **Diabetologia**, v. 47, p. 195–203, 2004.
- LAZARUS, R.; SPARROW, D.; WEISS, S. T. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index : the Normative Aging Study. p. 641–645, 1998.
- LEBIEDZ-ODROBINA, D.; KAY, J. Rheumatic Manifestations of Diabetes Mellitus. **Rheumatic Disease Clinics of NA**, v. 36, n. 4, p. 681–699, 2010.
- LEENDERS, M. et al. Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass , Muscle Strength , and Functional Capacity With Aging. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 14, n. 8, p. 585–592, 2013.
- LEVEY, A. S. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate Andrew. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604–612, 2009.
- LEVY, F. L. et al. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. **Kidney International**, v. 41, n. 4, p. 961–965, 1992.
- LI, L. et al. Interleukin-19 and angiopoietin-2 contributes to angiogenesis of type 2 diabetes mellitus \*. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 7, p. 895–900, 2016.

- LIM, H. S.; LIP, G. Y. H.; BLANN, A. D. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in diabetes mellitus: Relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 180, n. 1, p. 113–118, 2005.
- LONTCHI-YIMAGOU, E. et al. Diabetes Mellitus and Inflammation. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 3, p. 435–444, 2013.
- MAISONPIERRE, P. C. et al. Angiopoietin2 a Natural Antagonist for Tie2 That Disrupts in vivo Angiogenesis. **Science**, v. 277, p. 54–60, 1997.
- MANJUNATH, G. et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. **Kidney International**, v. 63, p. 1121–1129, 2003.
- MARCHESAN, M. et al. Doença Renal Crônica : Definição , Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, p. 1–3, 2004.
- MARIC-BILKAN, C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. **Clinical Science**, v. 131, n. January, p. 833–846, 2017.
- MARTINELLID, A. R. et al. The Foot Muscle strength and ankle mobility for the gait parameters in diabetic neuropathies. **The Foot**, v. 23, p. 17–21, 2013.
- MARTINS MARIELZA, C. C. QUALITY OF LIFE IN CHRONIC KIDNEY FAILURE PATIENTS. **Revista Latino-am Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 670–676, 2005.
- MARVISI, M.; BRIANTI, M. Pulmonary Function in Non-Insulin- Dependent Diabetes mellitus. **clinical investigations**, v. 68, p. 268–272, 2001.
- MCINTYRE, C. W. et al. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 21, n. February, p. 2210–2216, 2006.
- MENZ, H. B. et al. Walking Stability and Sensorimotor Function in Older People With Diabetic Peripheral Neuropathy. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, p. 245–252, 2004.
- MILLER, M. R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.
- MORRISH, N. J. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. **Diabetologia (2001)**, v. 44, p. 14–21, 2001.
- MROWKA, C.; HEINTZ, B.; SIEBERTH, H. G. Is dialysis membrane type responsible for increased circulating adhesion molecules during chronic hemodialysis? **Clinical nephrology**, v. 52, n. 5, p. 312–321, 1999.
- MULTHAUPT, H. A. B. et al. Syndecan signaling : when , where and why ? SYNDECAN SIGNALING : WHEN , WHERE AND WHY ? **J Physiol Pharmacol**, v. 60, n. May 2014, 2009.
- MUSTAFA, K. N. et al. Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus : prevalence and its associated factors. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 19, n. Dc, p. 730–735, 2016.
- NATHAN, D. M. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at IOWA STATE UNIVERSITY on January 27, 2019. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. **The New england journal o f medicine**New england journal o f medicine, v. 328, p. 1676–1685, 1993.
- NAVA, S. et al. Recruitment of some respiratory muscles during three maximal inspiratory manoeuvres. **Thorax**, v. 6, n. 4 5, p. 702–707, 1993.
- NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests . II . Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, p. 719–727, 1999.
- NEWMAN, D.; MATTOCK, M.; DAWNAY, A. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. **Health Technology Assessment**, v. 9, n. 30, 2005.

- NIEUWDORP, M. et al. The endothelial glycocalyx : a potential barrier between health and vascular disease. **Current Opinion in Lipidology**, v. 16, p. 507–511, 2005.
- NIEUWDORP, M. et al. Loss of Endothelial Glycocalyx During Acute Hyperglycemia Coincides With Endothelial Dysfunction and Coagulation Activation In Vivo. **Diabetes**, v. 55, n. February, p. 480–486, 2006.
- NIKOLAKOPOULOU, S. et al. Serum Angiopoietin-2 and CRP Levels During COPD Exacerbations. **Journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 11, p. 46–51, 2014.
- NIRANJAN, V. et al. Glycemic Control and Cardiopulmonary Function in Patients with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. **The American Journal of Medicine**, v. 103, n. 6, p. 504–513, 1997.
- OKAMOTO, T. et al. Angiogenesis induced by advanced glycation end products and its prevention by cerivastatin. **The FASEB Journal**, v. 16, 2002.
- PAINTER, P.; MARCUS, R. L. In-Depth Review Assessing Physical Function and Physical Activity in Patients with CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 8, p. 861–872, 2013.
- PARIKH, S. M. et al. Excess Circulating Angiopoietin-2 May Contribute to Pulmonary Vascular Leak in Sepsis in Humans. **Exp Cell Res**, v. 3, n. 3, p. 0356–0370, 2006.
- PAUWELS, R. A. et al. Global Strategy for the Diagnosis , Management , and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI / WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( GOLD ) Workshop Summary. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, p. 1256–1276, 2001.
- PECOITS-FILHO, R. et al. Revis ã o : Desnutri çã o , inflama çã o e aterosclerose ( s í ndrome MIA ) em pacientes portadores de insufici ê ncia renal cr ô nica Malnutrition , inflammation , and atherosclerosis ( MIA syndrome ) in chronic renal failure patients. **J Bras Nefrol** 2002;24(3):136-46, v. 24, n. 3, p. 136–146, 2002.
- PEDROSA HERMELINDA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. **Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)**, p. 129–134, 2009.
- PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 5, p. 948–968, 2005.
- PEREIRA, A. A.; APARECIDO, W. Fisioterapia durante a hemodiálise de pacientes com doença. **J Bras Nefrol**, v. 35, n. 31, p. 170–176, 2013.
- PEREIRA, C. A. DE C.; SATO, T.; RODRIGUES, S. C. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil \*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. October 2006, p. 397–406, 2007.
- PÉREZ, A. E. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. **Nutr Hosp**, p. 5–17, 2005.
- PEZZINI, C. A. et al. Repercussion of the hemodialysis on pulmonary function and ventilatory muscle strength in patients with end-stage chronic kidney disease. **Fisioterapia Brasil**, v. 13, n. 54, p. 119–124, 2012.
- PINHO, N. A. DE et al. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, p. 91–97, 2014.
- PIZURKI, L. et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial permeability , neutrophil adherence and IL-8 production. **British Journal of Pharmacology**, v. 139, p. 329–336, 2003.
- POPOV, D. et al. Capillary and aortic endothelia interact in situ with nonenzymatically glycosylated albumin and develop specific alterations in early experimental diabetes. **Acta Diabetologica**, p. 285–293, 1997.
- POWER, A. C. Diabetes mellitus. **Harrison's Principle of Internal Medicine.**, n. 16, p. 3779–829, 2004.
- RAMIREZ, L. C.; HSIA, C. Relationship Between Diabetes Control and Pulmonary Function in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. October, p. 371–376, 1991.
- RASUL, S. et al. Circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in type 2 diabetes mellitus : a

- cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 10, p. 1–8, 2011.
- REITSMA, S.; SLAAF, D. W.; VINK, H. The endothelial glycocalyx : composition , functions , and visualization. **European Journal of Physiology**, v. 454, p. 345–359, 2007.
- RICHARDSON, J. K.; HURVITZ, E. A. Peripheral Neuropathy: A True Risk Factor for Falls. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 50A, n. 4, p. M211–M215, 1 jul. 1995.
- ROCHA, C. B.; SEBASTIÃO, A. Evaluation of maximum respiratory pressures in chronic renal patients at the pre and post hemodialysis moment. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 35, p. 105–111, 2010.
- ROGLIC, G. et al. The Burden of Mortality Attributable to. **2130 DIABETES CARE**, v. 28, n. 9, 2005.
- ROSAMOND, W. D. et al. TRENDS IN THE INCIDENCE OF MYOCARDIAL INFARCTION AND IN MORTALITY DUE TO CORONARY HEART DISEASE, 1987 TO 1994. **England, The New**, v. 13, p. 861–867, 1998.
- ROSEY, I. et al. [Circuit resistance training improved endothelial dysfunction in obese aged women]. **Nutricion hospitalaria**, v. 33, p. 17, 16 fev. 2016.
- RYDELL, A. et al. Endothelial dysfunction is associated with impaired lung function in two independent community cohorts. **Respiratory Medicine**, v. 143, n. September, p. 123–128, 2018.
- RYDEN, L. et al. Guidelines on diabetes , pre-diabetes , and cardiovascular diseases : executive summary. **European Heart Journal**, v. 28, p. 88–136, 2007.
- SAITO, I. et al. Article Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes : The Atherosclerosis Risk in. **Annals of Internal Medicine**, v. 133, n. 17, p. 81–91, 2000.
- SAKKAS, G. K. et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. **Nephrol Dial Transplant**, p. 1854–1861, 2003.
- SANZ-CORBALÁN, I. et al. Relationship of Limited Joint Mobility and Foot Deformities with Neurological Examination in Patients with Diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 121, p. 239–243, 2013.
- SAVAŞ, S. et al. The effects of the diabetes related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in type 2 diabetic patients. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 77, p. 77–83, 2007.
- SAVERY, M. D. et al. THE ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IN SYNDECAN-1 DEFICIENT MICE. **Microvascular Research**, v. 87, p. 83–91, 2013.
- SCHARDONG, T. J.; LUKRAFKA, J. L.; GARCIA, V. D. Assessment of Pulmonary Function and Quality of Life in Patients on Maintenance Hemodialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 21, p. 40–47, 2006.
- SCHMIDT, M. I. et al. M a rke rs of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults ( Atherosclerosis Risk in Communities study ): a c o h o r t study. **The Lancet**, v. 353, p. 1649–1652, 1999.
- SCHUYLER, M. R. et al. Abnormal Lung Elasticity in Juvenile Diabetes Mellitus. **American Review of Respiratory Disease**, v. 113, n. 6, p. 37–41, 1976.
- SENA, I. B. DE; UEZ, A. L.; PRETTO, L. M. Relação entre a força muscular respiratória e o tempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. **Revista contexto saúde**, v. 10, p. 1319–1324, 2011.
- SENATORE, M. et al. [**Respiratory function abnormalities in uremic patients**]. [s.l: s.n.]. v. 21
- SHI, Y., & VANHOUTTE, P. M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 9, n. 5, p. 434– 449., 2017.
- SHLIPAK, M. G. et al. Chronic Renal Insufficiency and Cardiovascular Events in the Elderly : Findings From the Cardiovascular Health Study. **The American Journal of Geriatric**

- Cardiology**, v. 13, n. 2, p. 81–90, 2004.
- SIDDIQUI, K. et al. subjects ce pt us cr t. **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 0, p. 402–408, 2018.
- SIMONEAU, G. G. et al. Diabetic Sensory Neuropathy Effect on Ankle Joint Movement Perception. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 77, n. May, p. 453–460, 1996.
- SINGH, B.; CHEEMA, B.; FIATARONE, M. A. Exercise Training in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis : A Systematic Review of Clinical Trials. **American Journal of Nephrology**, v. 25, n. 4, p. 352–364, 2005.
- SINGH, U.; JIALAL, I. Oxidative stress and atherosclerosis. **Pathophysiology**, v. 13, p. 129–142, 2006.
- SINHA, S. et al. **Pulmonary functions in patients with type 2 diabetes mellitus & correlation with anthropometry & microvascular complications**. [s.l: s.n.]. v. 119
- SIQUEIRA, A. F. .; PITITTO, B. DE A.-; FERREIRA, S. R. G. Doença cardiovascular no diabetes mellitus: análise dos fatores de risco clássicos e não-clássicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 257–267, 2007.
- STEINHORST, R. C. RENATA CAMPOS STEINHORST Influência dos procedimentos hemodialíticos na mecânica respiratória em pacientes com insuficiência renal, aguda ou crônica, sob ventilação mecânica invasiva. **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, dissertação**, 2005.
- STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. Ukpds 35, p. 405–412, 2000.
- TAN, K. C. B. et al. Atorvastatin Lowers C-Reactive Protein and Improves. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. October, p. 563–568, 2002.
- TANG, E. W. et al. Respiratory failure secondary to diabetic neuropathy affecting the phrenic nerve. **Diabetes UK**, v. 20, p. 599–601, 2003.
- TOLEDO, F. R. et al. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v. 45, p. 1747–1752, 2013.
- TSAI, Y. et al. The interaction between fluid status and angiopoietin-2 in adverse renal outcomes of chronic kidney disease. **PLOS ONE**, v. 2, p. 1–13, 2017.
- TURNER, R. C. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom prospective diabetes study ( UKPDS : 23 ). **BJM**, v. 316, n. March, p. 823–828, 1998.
- TZANNO, C.; MARTINS, B. SBN 2017 Censo. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2018.
- TZELEPIS, G. E. et al. Lung volume specificity of inspiratory muscle training. **Journal of Applied Physiology**, v. 77, p. 789–794, 1999.
- UEHARA, M. et al. Impact of angiopoietin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory Medicine**, v. 114, p. 18–26, 2016.
- ULUBAY et al. Factors Affecting Exercise Capacity in Renal Transplantation Candidates on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Therapy. **Transplant Proc**, v. 28, p. 266, 2006.
- VALENZUELA ROLANDO, CUPPAR ÂNGELA, C. M. Artigo Original. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, p. 72–8, 2003.
- VAN DEN BORST, B. et al. Pulmonary Function in Diabetes. **Chest**, v. 138, n. 2, p. 393–406, 2010.
- VERMA, S.; BUCHANAN, M. R.; ANDERSON, T. J. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. **American Heart Journal**, v. 17, n. 108, p. 2054–2059, 2003.
- VESTBO, J. et al. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD. **The New England Journal**, v. 365, p. 1184–1192, 2011.
- VIEIRA, W. P. et al. Manifestações Musculoesqueléticas em Pacientes Submetidos à Hemodiálise Musculoskeletal Manifestations in Patients under Hemodialysis. **Rev Bras**

**Reumatol**, v. 45, n. 85, p. 357–364, 2005.

VLAHU, C. A. et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, p. 1900–1908, 2012.

VRACKO, R.; THORN, D.; HUANG, T. W. Basal Lamina of Alveolar Epithelium and Capillaries: Quantitative Changes with Aging and in Diabetes Mellitus. **AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE**, v. 120, p. 973–983, 1979.

WALTER, R. E. et al. Association between glycemic state and lung function: The Framingham Heart Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, n. 6, p. 911–916, 2003.

WANG, J.-B. et al. Negative correlation between serum syndecan-1 and apolipoprotein A1 in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 50, n. 2, p. 111–115, 2010.

WANG, J. et al. and Clinical Practice Insulin increases shedding of syndecan-1 in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 86, p. 83–88, 2009.

WANKE, T. et al. Inspiratory Muscle Performance and Pulmonary Function Changes in Insulin-dependent Diabetes Mellitus 1, 2. **American Review of Respiratory**, v. 145, p. 97–100, 1990.

WEINER, P.; ZIDAN, F.; B ZONDER, H. **Hemodialysis treatment may improve inspiratory muscle strength and endurance**. [s.l: s.n.]. v. 33

WEYNAND B, JONCKHEERE A, FRANS A, R. Diabetes mellitus Induces a Thickening of the Pulmonary Basal Lamina. **Respiration**, v. 66, p. 14–19, 1999.

WHITELEY, L. et al. Should Diabetes Be Considered a Coronary Heart Disease Risk Equivalent? Results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1588–1593, 2005.

WILLIAMS, J. G. et al. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. **Thorax**, v. 39, p. 529–534, 1984.

YEH, H.-C. et al. Vital Capacity as a Predictor of Incident The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Diabetes Care**, v. 28, p. 1472–1479, 2005.

YEH, H.-C. et al. Cross-Sectional and Prospective Study of Lung Function in Adults With Type 2. **Diabetes Care**, v. 31, n. 4, 2008.

## *APÊNDICES*

---

### ~~APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e esclarecido~~

---

Título da Pesquisa: Avaliação da força muscular respiratória, função pulmonar e marcadores bioquímicos em pacientes com doença renal crônica hemodialítica com e sem Diabetes *Mellitus*.

**Pesquisadora:** Débora Fortes Marizeiro.

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Este estudo pretende avaliar a força muscular respiratória, função pulmonar e marcadores bioquímicos em pacientes com doença renal crônica hemodialítica com e sem Diabetes *Mellitus*.

Para tanto peço autorização para que você participe deste estudo. Serão realizados dois testes respiratórios que o senhor/senhora vai soprar em dois aparelhos que vão medir a quantidade de ar e de força da sua respiração e será coletada 1 amostra sanguínea para analisar as taxas de alguns elementos sanguíneos.

Essas amostras pertencem a você e apenas ficarão sob nossa guarda durante o período necessário para realizar a pesquisa. Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta dos questionários, sem nenhum prejuízo para você.

Haverá risco mínimo para você ao participar dessa pesquisa. Poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue. A sua participação possibilitará o levantamento de informações sobre a sua saúde e favorecerá a atenção à saúde do paciente renal crônico que faz hemodiálise.

As informações serão utilizadas em trabalhos, divulgadas em congressos ou publicadas em revista científica, sem permitir que você seja identificado. Acredita-se que a realização deste estudo terá como benefício o conhecimento de como em pacientes hemodialíticos diabéticos e não diabéticos se comporta a função pulmonar, a força muscular respiratória e os biomarcadores sanguíneos.

Você poderá ter acesso às informações e poderá tirar dúvidas sobre este trabalho em qualquer momento. Você terá a liberdade de desistir de participar, sem que isso lhe cause problemas no seu acompanhamento na instituição. Caso o Sr (a) aceite participar da pesquisa NÃO receberá pagamento ou gratificação pela participação no estudo. Este termo será realizado em duas vias, permanecendo uma com o (a) senhor (a) e outra com a pesquisadora.

**Essa pesquisa passou pelo Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, telefone: 3366-8344.**

Estaremos à disposição para dar informações sobre o nosso trabalho. Caso o senhor (a) precise entrar em contato com a gente, nosso endereço e telefone estão abaixo:

<p><b>Endereço da responsável pela pesquisa</b> Débora Fortes Marizeiro UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ Endereço: R. Alexandre Baraúna, 949</p>
---

Rodolfo Teófilo - Fortaleza/CE  
60430-110  
Tel: (085) 3366-8632

Telefone para contato: (85) 986341591

## **APENDICE B- Ficha de coleta de dados**

### **DADOS GERAIS**

**Nome:**

**Idade:**

**Gênero: Feminino ( ) Masculino ( )**

**Altura:**

**Peso:**

**IMC:**

**PA:**

**Hipertensão: Sim ( ) Não ( )**

**Tempo de DM:**

**Faz hemodiálise há quanto tempo:**

**Ex-Fumante: Sim ( ) Não ( )**

**Medicamentos:**

**Uso de Eritropoietina: Sim ( ) Não ( )**

**Os exames laboratoriais:**

Hemoglobina:

Hemoglobina Glicada (HbA1C):

Ureia:

Creatinina:

Potássio:

**PERFORMANCE PULMONAR:**

<b>Manovacuometria</b>				
<b>Pimáx</b>				
<b>Pemáx</b>				
<b>Espirometria</b>				
<b>VEF<sub>1</sub></b>				
<b>CVF</b>				