

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



NÍVEIS SÉRICOS DE PROLACTINA E MARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA

MARCLÉBIO MANUEL COÊLHO DOURADO

RECIFE, 2016

Marclébio Manuel Coêlho Dourado



NÍVEIS SÉRICOS DE PROLACTINA E MARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lucio Vilar

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Lucila Maria Valente

Recife, 2016

D739n Dourado, Marclébio Manuel Coêlho.
Níveis séricos de prolactina e marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica / Marclébio Manuel Coêlho Dourado. – 2016. 79 f. : il.; 30 cm.

Orientador: Lucio Vilar.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Prolactina. 2. Inflamação. 3. Interleucina-6. 4. Insuficiência Renal Crônica. 5. Diálise Renal. I. Vilar, Lucio. (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016-211)

MARCLÉBIO MANUEL COÊLHO DOURADO

**NÍVEIS SÉRICOS DE PROLACTINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS
EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do
título de MESTRE em CIÊNCIAS DA
SAÚDE.

Aprovado em: 08/07/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^o. Ruy Lyra da Silva Filho - (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi Berengue
de Barros e Silva
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIENCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE-COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof^o. Ary Gomes Filho

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^o. Bruno Severo Gomes

Prof^a Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^o. Emília Chagas Costa

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof^a. Lucila Maria Valente

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^o. Marcelo Renato Gruerino

Prof^o. Marcelo Tavares Viana

Prof^o. Paulo Sérgio Ramos Araújo

Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho

Prof^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

À Deus

Aos pacientes

À minha esposa Barbara

A meus pais e meus irmãos: Mário, Sílveta, Mário Filho e Mayara

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Lucio Vilar, pela disponibilidade, estímulo e interesse no projeto desde o início;

À minha coorientadora Profa. Dra. Lucila Maria Valente, pela paciência e nitidez nas orientações desde os tempos da graduação;

Aos meus pais, Mário e Silveta, que desde pequeno sempre me mostraram o caminho dos estudos como o mais gratificante;

Aos meus irmãos, Dinho e Mayara, por todo apoio, incentivo e inspiração;

À minha esposa, Barbara, pelo carinho, amor e compreensão nas horas de presença e de ausência;

Aos preceptores da Clínica Médica e Nefrologia do Hospital das Clínicas – UFPE, por serem fonte de inspiração – *“If I have seen further than others, it is by standing upon the shoulders of giants” Isaac Newton*;

À Profa. Dra. Sandra Tereza Neiva Coelho, professora titular aposentada da disciplina de Nefrologia da UFPE, que me estimulou a seguir esta especialidade desde os tempos de estudante na liga de nefrologia;

À Andréa e Carol, colegas de residência e de pos-graduação, nós três sempre nos ajudando;

À Laís, estudante bolsista do PIBIC, que ajudou na coleta inicial dos pacientes;

Aos colegas de turma do mestrado 2014-2015 do PPG-CCS da UFPE;

Às sempre solícitas e prestativas Esmeralda e Cybelli, partes fundamentais do PPG-CCS;

À Thomaz e Cícera, pela disponibilidade na coleta das amostras sanguíneas;

À Teresinha Breda, que pacientemente recebia minhas amostras levadas ao Marcelo Magalhães.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se por perda irreversível e progressiva da função renal, com redução da taxa de filtração glomerular ou alteração renal estrutural. É bastante prevalente no Brasil e no mundo, principalmente devido às suas principais etiologias: hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*. A DRC apresenta elevadas taxas de morbimortalidade, principalmente de origem cardiovascular. Os fatores de risco cardiovascular tradicionais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia e hipertrofia de ventrículo esquerdo são bem estudados nesta população. Os fatores ditos não-tradicionais como hiperfosfatemia, inflamação, microalbuminúria e anemia aumentam cada vez mais sua importância. Dentre estes não-tradicionais, começa a haver um interesse crescente sobre a prolactina (PRL), que têm seus níveis séricos aumentados em pacientes com DRC devido à uma redução de sua excreção renal e ainda um estímulo para sua secreção pela uremia. A partir disso, objetivou-se realizar um estudo de corte transversal em pacientes com DRC avaliando níveis séricos de PRL e sua correlação com marcadores inflamatórios. Foram avaliados 178 pacientes com DRC (estágios 3, 4 e 5), em um único centro de referência em nefrologia, por um período de 6 meses. Foram incluídos todos os pacientes consecutivos atendidos em ambulatório de referência para DRC (151) e pacientes em hemodiálise (27). Destes, 146 tiveram avaliados os seus níveis de PRL e de marcadores inflamatórios [Interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa ultrasensível (PCRus), ferritina e albumina]. Foram estudados os níveis médios de PRL em cada estágio da DRC e sua relação com marcadores inflamatórios. Observou-se que a taxa de filtração glomerular teve relação inversa com os níveis séricos de PRL, ocorrendo também um aumento da prevalência de hiperprolactinemia com a perda de função renal (19% no estágio 3; 32,4% no estágio 4; 40% no estágio 5 conservador e 81,5% no estágio 5 em hemodiálise). Foi visto ainda que nos pacientes submetidos à hemodiálise, os níveis de IL-6 foram estatisticamente mais elevados naqueles com prolactina mais elevada em relação àqueles com prolactina normal ($p=0,046$). Houve tendência aos níveis de prolactina serem maiores nos pacientes com IL-6 ou PCRus elevados nos demais estágios da DRC. Não houve diferença estatística entre os níveis de ferritina e albumina nos pacientes com PRL elevada ou normal tanto nos pacientes em tratamento conservador quanto nos pacientes em hemodiálise. Portanto, a prevalência de hiperprolactinemia aumentou com a perda de função renal, e em pacientes com DRC em hemodiálise os níveis de IL-6 são significativamente mais elevados naqueles com prolactina elevada.

Palavras-Chave:

Prolactina. Inflamação. Interleucina-6. Doença Renal Crônica. Hemodiálise

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by irreversible and progressive loss of renal function with decreased glomerular filtration rate or renal structural change. CKD is a common disease in Brazil and worldwide, mainly due to its main causes: hypertension and diabetes mellitus. The CKD has high morbidity and mortality rates, particularly from cardiovascular causes. Traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes *mellitus*, smoking, dyslipidemia, and left ventricular hypertrophy are well studied in this population. Nonetheless, nontraditional risk factors, such as hyperphosphatemia, anemia, inflammation, and microalbuminuria, have received increasing attention. Hyperprolactinemia is also gaining attention among the nontraditional risk factors. It has increased serum levels in patients with CKD due to a reduction of renal excretion and also a stimulus to secretion by uremia. From that aimed we conduct a cross-sectional study in patients with CKD assessing serum PRL and its correlation with inflammatory markers. 178 patients were evaluated with CKD (stages 3, 4 and 5), in a single reference center in nephrology, for a period of 6 months. They included all consecutive patients seen at referral center for CKD (151) and hemodialysis patients (27). Of these, 146 were assessed their levels of PRL and inflammatory markers [Interleukin-6 (IL-6), high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), ferritin and serum albumin]. PRL average levels were studied in each stage of CKD and its relationship to inflammatory markers. It was concluded that the glomerular filtration rate was inversely related to serum levels of PRL, also been an increase in the prevalence of hyperprolactinemia with the loss of renal function (19% in stage 3, 32.4% in stage 4, 40% in stage 5 conservative and 81.5% in stage 5 on hemodialysis). It was also seen that in patients undergoing hemodialysis, the IL-6 levels were significantly higher in those with higher prolactin compared to those with normal prolactin ($p = 0.046$). There was a tendency to prolactin levels are higher in patients with IL-6 or high CRP in other stages of CKD. There was no statistical difference between ferritin and albumin levels in patients with high or normal PRL in patients undergoing conservative treatment or hemodialysis. Therefore, the prevalence of hyperprolactinemia increased with loss of renal function, and in hemodialysis patients with CKD IL-6 levels were significantly higher in those with elevated prolactin

Key words:

Prolactin. Inflammation. Interleukin-6. Chronic Kidney Disease. Hemodialysis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCS – Centro de ciências da saúde

CisC – Cistatina C

CEP – Comitê de ética e pesquisa

Cr – Creatinina

CKD–EPI - *Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*

DCV – Doença cardiovascular

DRC - Doença renal crônica

g/ m² - Grama por metro quadrado

HC-UFPE – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

HD – Hemodiálise

HDL – Lipoproteína de alta densidade

IL-6 – Interleucina-6

IMC –Índice de massa corpórea

kDa - Quilodalton

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

Kg - Kilogramas

Kg/m² – Kilograma por metro quadrado

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

mg - Miligrama

mg/dL - Miligramas por decilitro

mL - Mililitro

mL/min/m² - Mililitro por minuto por metro quadrado

mL/min - Mililitro por minuto

mmHg – Milímetro de mercúrio

PCRus – Proteína C-reativa ultrasensível

PRL - Prolactina

TFG - Taxa de filtração glomerular

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TRS – Terapia Renal Substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal)

U/L - Unidades por litro

UFPE - Universidade Federal de Pernambuco

UFRPE – Universidade Federal Rural de Pernambuco

UI/L - Unidades internacionais por litro

VR – Valor de Referência

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 – Definição da doença renal crônica estabelecida pelo KDIGO 2012 - critérios 1 ou 2 por > 3 meses, podendo ser concomitantes	15
Tabela 2 – Classificação da doença renal crônica em estágios estabelecida pelo KDIGO	16
Tabela 3 – Principais causas de Hiperprolactinemia	18
Tabela 4 - Níveis séricos de ferritina em pacientes em hemodiálise	28

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 – Anthropometric and clinical data of the patients studied	52
Tabela 2 – Prolactin (PRL) level by stage of Chronic Kidney Disease	52
Tabela 3 – Median of levels of inflammatory markers by stage of Chronic Kidney Disease	53
Tabela 4 - Correlation between inflammatory markers and prolactin levels by stage of Chronic Kidney Disease	54
Tabela 5 - Highsensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) levels and prolactin in all Chronic Kidney Disease patients	54
Tabela 6 - Interleukin-6 and prolactin in all Chronic Kidney Disease patients	54

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1 - Relação entre taxa de filtração glomerular (TFG) e mortalidade cardiovascular	16
Figura 2 - Receptores de prolactina em placas ateroscleróticas	20
Figura 3 - Prolactinemia e eventos / mortalidade cardiovascular em homens e mulheres com DRC em um estudo de coorte	22
Figura 4 - Participação da inflamação em todos os estágios da aterosclerose	23
Figura 5 - Disfunção do sistema imune em pacientes com DRC contribuindo para mortalidade cardiovascular, susceptibilidade a infecções e progressão da DRC	26

ARTIGO ORIGINAL

Figura 6 - Graph 1. Serum level of prolactin (ng/mL) by stage of CKD	53
--	-----------

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3. JUSTIFICATIVAS	29
4. OBJETIVOS	30
4.1 GERAL	30
4.2 ESPECÍFICOS	30
5. HIPÓTESES	31
6. MÉTODOS	32
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
6.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	33
6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	34
6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
6.4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL	35
6.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	35
6.6 COLETA E AVALIAÇÃO CLÍNICA	40
6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6.8 ASPECTOS ÉTICOS	42
7. ARTIGO ORIGINAL - Hyperprolactinemia and inflammation in patients with chronic kidney disease	43
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	64
Apêndice A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
Apêndice B – FICHA DE AVALIAÇÃO	66
Apêndice C – Cover Letter e comprovante de submissão à <i>Pituitary</i>	67
ANEXOS	69
Anexo A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	69
Anexo B – CRITÉRIOS DE SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL	71

1. APRESENTAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde no Brasil, com prevalência crescente ano após ano e elevadas taxas de morbidade e mortalidade (MEGUID EL NAHAS, 2005). Caracteriza-se por perda progressiva e irreversível da função renal, tendo como principais etiologias a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes *mellitus* (DM) (INKER, 2014).

A principal causa de mortalidade nestes pacientes é de origem cardiovascular, associada a diversos fatores de risco tradicionais, como HAS, hipertrofia de ventrículo esquerdo, DM, aterosclerose, tabagismo, dislipidemia e idade avançada (GO, 2004; GANSEVOORT, 2013).

A relação da DRC com a morbimortalidade cardiovascular é bem estabelecida. Contudo, fatores de risco não tradicionais como inflamação, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, anemia e microalbuminúria têm recebido mais atenção (YILMAZ, 2011). Entre estes novos fatores de risco começa a ter destaque também a hiperprolactinemia (CARRERO, 2012).

A elevação da prolactina é a anormalidade endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário. Possui várias etiologias, como alterações fisiológicas (gravidez e amamentação), farmacológicas (neurolépticos, estrogênio e procinéticos) e doenças sistêmicas (tumores hipofisários e hipotalâmicos, hipotireoidismo primário e DRC) (MARANO, 2014).

Nos pacientes com DRC, além de uma redução na excreção renal de prolactina, ocorre também um aumento da sua secreção pelos lactotrofos (BERNARD, 2015). Portanto, hiperprolactinemia nesta população torna-se bastante prevalente e estudos recentes mostram que está diretamente associada a disfunção endotelial e aumento de mortalidade cardiovascular (JIANG, 2014; CARRERO, 2012).

Os pacientes com DRC também apresentam, com a perda progressiva da função renal e o acúmulo de escórias nitrogenadas, uma elevação dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (YILMAZ, 2011). Inflamação crônica é fator de risco independente de mortalidade cardiovascular, tanto em população com função renal normal quanto na população com DRC (DE JAGER, 2009).

Portanto, tendo em vista os aspectos descritos anteriormente, tem-se como objetivo principal neste estudo analisar, em cada estágio da DRC, a correlação entre prolactinemia e inflamação. Foram avaliadas taxa de filtração glomerular, níveis séricos

de prolactina e marcadores inflamatórios nos pacientes assistidos pelo serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

A hipótese formulada é que os pacientes em estágios mais avançados da DRC, com elevação de prolactina, apresentem marcadores inflamatórios em níveis maiores quando comparados a pacientes em um mesmo estágio de DRC com prolactinemia normal.

Foi realizado um estudo de corte transversal, observacional, que avaliou os níveis séricos de prolactina nos estágios avançados da DRC, em pacientes submetidos a tratamento conservador e à hemodiálise. Além da prolactina, analisou-se também o perfil inflamatório através da interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa ultrassensível (PCRus), albumina e ferritina. O artigo original oriundo deste estudo foi submetido à revista internacional *Pituitary*, com fator de impacto 3,201, QUALIS B1 pela Capes, na área de Medicina I.

Esta dissertação de mestrado será apresentada em forma de capítulos. No primeiro constará o referencial teórico, justificativa, objetivos e hipóteses da pesquisa, enquanto no segundo será mostrada a metodologia empregada na pesquisa. No terceiro capítulo serão apresentados os resultados, sob a forma de artigo original, ao passo que o quarto versará sobre a conclusão e as considerações finais.

REFERÊNCIAS

CARRERO JJ *et al.* Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 7, n. 2, p. 207-15, 2012.

BERNARD V *et al.* New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, v. 11, n. 5, p. 265–75, 2015.

DE JAGER DJ *et al.* Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*, v. 302, n. 16, p. 1782-9, 2009.

GANSEVOORT RT *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, v. 382, n. 9889, p. 339-52, 2013.

GO AS *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med*, v. 351, n. 13, p. 1296–305, 2004.

INKER LA *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, v. 63, n. 5, p. 713-35, 2014.

JIANG XB *et al.* Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary*, v. 17, n. 3, p. 232-9, 2014.

MARANO RJ *et al.* Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Molecular Endocrinology*, v. 28, n. 5, p. 622–33, 2014.

MEGUID EL NAHAS A, BELLO AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*, v. 365, n. 9456, p. 331-40, 2005.

YILMAZ MI *et al.* Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function: Clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, v. 26, n. 11, p. 3537–3543, 2011.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza por perda progressiva e irreversível da função renal. É definida por pelo menos um dos seguintes aspectos, por mais de 3 meses: taxa de filtração glomerular menor que $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, ou presença de marcadores de dano renal (**Tabela 1**) (EKNOYAN, 2013)

Tabela 1. Definição da doença renal crônica estabelecida pelo KDIGO 2012 - critérios 1 ou 2 por > 3 meses, podendo ser concomitantes.

Critério 1 Marcadores de dano renal (um ou mais)	- Albuminúria $\geq 30\text{mg}/24$ horas ou RAC $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ - Alterações em sumário de urina - Alterações eletrolíticas devido à tubulopatia - Anormalidades detectadas pela histologia - Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem - História de transplante renal
Critério 2 Redução da TFG	TFG $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

DRC, Doença Renal crônica; KDIGO, *Kidney Disease - Improving Global Outcomes*; RAC, Relação albumina/creatinina urinária; TFG, Taxa de Filtração Glomerular. FONTE: EKNOYAN G. *et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, v.3, n.1, 2012

A DRC tem uma prevalência crescente no Brasil e no mundo, podendo chegar a 10% da população geral (GANSEVOORT, 2013). Tem como principais fatores etiológicos hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM), doenças crônicas comuns na população (LUGON, 2009).

Esta doença apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade devido, principalmente, à doença cardiovascular (DCV) (GO, 2004). A piora da função renal cursa, em paralelo, com o aumento do risco cardiovascular. Mesmo os pacientes com DRC em terapia renal substitutiva (TRS) têm mortalidade elevada, maior até que a de certos tipos de neoplasias (FOLEY, 1998).

A DRC, independente da etiologia, é classificada em cinco estágios de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG). Esta taxa é estimada na prática clínica por equações matemáticas através de sexo, raça, idade, creatinina e/ou cistatina C séricas (**Tabela 2**) (ANDERSON 2012).

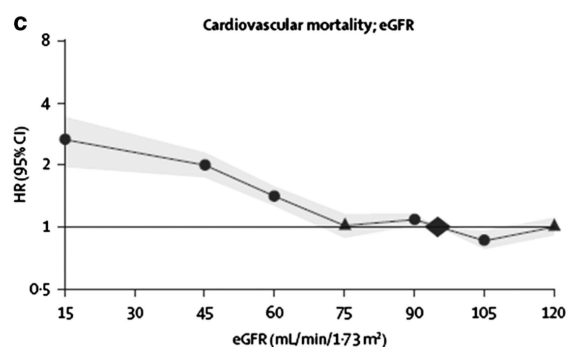
Tabela 2. Classificação da doença renal crônica em estágios estabelecida pelo KDIGO

ESTÁGIO DA DRC	TFG (mL/min/1,73m ²)
Estágio 1	≥ 90
Estágio 2	60 – 89
Estágio 3	30 - 59
3A	45 – 59
3B	30 - 44
Estágio 4	15 - 29
Estágio 5 *	< 15

* dividido em tratamento conservador ou dialítico (hemodiálise ou diálise peritoneal)

Esta classificação foi estabelecida em 2012 pela *National Kidney Foundation* e publicada em suas diretrizes *Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO* 2013. É amplamente utilizada e serve como alicerce para avaliação, estratificação de risco e acompanhamento dos pacientes com DRC (EKNOYAN, 2013).

Quanto maior o estágio, pior a função renal do paciente e maior a prevalência de complicações como anemia, hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, aterosclerose, hiperfosfatemia, inflamação e disfunção endotelial (BASTOS, 2011; ASTOR, 2009), com maior mortalidade cardiovascular (**Figura 1**).

Figura 1. Relação entre taxa de filtração glomerular (TFG) e mortalidade cardiovascular

HR, Hazard Ratio. eGFR, Taxa de filtração glomerular estimada. Círculos, significância estatística; triângulos, sem significância estatística. FONTE: EKNOYAN G. *et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, v.3, n.1, p. 23, 2012.

A partir da classificação em estágios, pode-se instituir tratamento conservador ou TRS – hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (INKER, 2014).

O tratamento conservador da DRC é realizado em todos os seus estágios e de forma precoce. Consiste no manejo clínico das complicações mais prevalentes: controle

pressórico, glicêmico e lipídêmico, orientação de dieta adequada, tratamento de anemia e hiperfosfatemia, resolução de acidose metabólica, diagnóstico e tratamento do distúrbio mineral e ósseo e estratificação de risco para DCV. Quando o paciente atinge os estágios finais, passa a ter orientação sobre as TRS, para que escolha a modalidade de sua preferência (BASTOS, 2011).

Em todos os estágios e independentemente do tipo de tratamento realizado, a mortalidade cardiovascular é a principal causa de óbito dos pacientes com DRC (MEGUID EL NAHAS, 2005). Na patogênese central da DCV nestes pacientes encontram-se remodelamento arterial e miocárdico (KOTTGEN, 2007), como consequência da sobrecarga de volume, sobrecarga pressórica, azotemia, calcificação vascular e disfunção endotelial (SARNAK, 2002; SCHIFFRIN *et al*, 2007).

Por isso, os fatores de risco cardiovascular são importantes objetos de estudo nesta população. Os fatores ditos tradicionais, como hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo, diabetes, tabagismo, dislipidemia e idade avançada são muito prevalentes nessa população (HAMER, 2006; GARG, 2002).

Contudo, fatores de risco não tradicionais, como hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, anemia, desnutrição, inflamação e microalbuminúria têm recebido mais atenção nos últimos anos (DE JAGER, 2009). Hiperprolactinemia começa a ser estudada entre esses fatores de risco não tradicionais (ROS, 2013).

2.2 PROLACTINA

A hiperprolactinemia é a alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário (VILAR, 2014). Possui várias etiologias (**Tabela 3**), mas que podem ser subdivididas em três categorias: fisiológicas, farmacológicas e doenças sistêmicas. Entre estas últimas, incluem-se qualquer patologia da região selar, doenças sistêmicas endócrinas e não endócrinas (VILAR, NAVES 2013).

Tabela 3. Principais causas de Hiperprolactinemia (VILAR, NAVES 2013)

CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA	Exemplos
Fisiológicas	Gravidez Amamentação Estresse Atividade física
Farmacológicas (principais drogas)	Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Haloperidol, Loxapina, Olanzapina, Clomipramina, Amitriptilina, Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Fenitoína, Metoclopramida, Domperidona, Ranitidina, Metildopa, Verapamil, Labetalol, Morfina, Cocaína, Sibutramina
Doenças da região selar	Adenomas lactotróficos (prolactinomas) Tumores hipotalâmicos
Doenças sistêmicas endócrinas	Hipotireoidismo Insuficiência adrenal
Doenças sistêmicas não-endócrinas	Doença renal crônica Cirrose hepática

A prolactina foi descrita inicialmente como hormônio estimulador da lactação em mamíferos. Mas nos últimos anos outras ações, ditas “expressões não pituitárias da prolactina”, vem sendo relatadas. Dentre elas podemos citar cardiomiopatia periparto, resistência insulínica, síndrome metabólica, modulação da inflamação, disfunção endotelial e aterosclerose acelerada (HORSEMAN, GREGERSON 2013).

A cardiomiopatia periparto (CMP) é uma doença rara associada à gravidez em que o coração se dilata, levando a redução da fração de ejeção e sintomas de insuficiência cardíaca. Mulheres afetadas podem recuperar a função cardíaca, estabilizar-se com terapia medicamentosa ou progredir para insuficiência cardíaca grave (GIVERTZ, 2013). Em 2007 foi demonstrado que, nestas pacientes, por motivos ainda

desconhecidos, ocorre a clivagem da prolactina a partir da sua forma de 23kDa a uma forma de 16kDa. Esta última forma induz a apoptose de células endoteliais, vasoconstrição, redução do metabolismo e função de cardiomiócitos, levando a CMP. Este mesmo estudo demonstrou em ratos que o bloqueio da prolactina com o agonista do receptor da dopamina, bromocriptina, impediu o desenvolvimento de CMP (HILFIKER-KLEINER D, *et al* 2007). Em 2010, estudo piloto foi realizado utilizando tratamento padrão associado a bromocriptina em mulheres com CMP, demonstrando que o grupo que recebeu a bromocriptina apresentou melhora da fração de ejeção em 6 meses quando comparadas ao grupo de terapia padrão (SLIWA K *et al*, 2010).

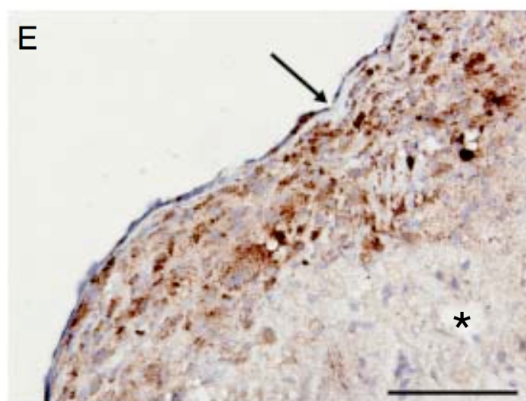
Hiperglicemia com ou sem resistência insulínica foi demonstrada em homens e mulheres com hiperprolactinemia, devido aos efeitos diretos da prolactina no crescimento de ilhotas de Langerhans e produção de insulina (TUZCU *et al*, 2003). Prolactinemia elevada também está associada a efeitos adversos no perfil lipídico, aumentando LDL e triglicerídeos, e reduzindo o HDL (BERNABEU, CASANUEVA 2013). Outro estudo demonstrou melhora no perfil metabólico em 38 pacientes com prolactinomas que foram tratados com cabergolina, agonista do receptor da dopamina (CIRESI, AMATO, GUARNOTTA 2013). Um outro estudo recente, caso-controle, demonstrou melhora do perfil metabólico [redução do LDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência abdominal] naqueles pacientes com prolactinomas tratados com cabergolina por seis meses (PALA *et al*, 2015).

A prolactina também é descrita como um dos mediadores da comunicação entre o sistema neuroendócrino e o sistema imune (IGNACAK *et al*, 2012). Ela participa em diversas atividades imunomodulatórias, afeta a diferenciação e maturação de linfócitos T e B, potencializa a resposta inflamatória e produção de imunoglobulinas (LEE 1997; CEJKOVA *et al*, 2009). Hiperprolactinemia também tem sido descrita associada a atividade em doenças autoimunes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e esclerose múltipla (IRMRICH 2002; ORBACH, SHOENFELD 2007).

Estudos recentes demonstram ainda associação de prolactinemia a diversos desfechos cardiovasculares. Em pacientes com função renal normal foi demonstrado aumento da espessura da camada íntima-média carotídea em pacientes com prolactinomas não tratados (JIANG, 2014) e aumento da rigidez da aorta e da velocidade de onda de pulso em mulheres na pós-menopausa com prolactina elevada (GEORGIPOULOS, 2011). Em pacientes submetidos à endarterectomia foram identificados nos macrófagos das placas ateroscleróticas receptores para prolactina, o

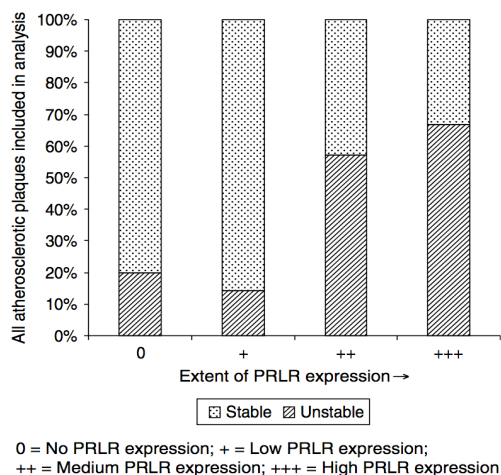
que pode demonstrar um possível efeito modulatório na aterogênese (**Figura 2**) (REUWER, 2011). Também visto recentemente, em estudo de coorte, uma correlação positiva entre concentração sérica de prolactina e mortalidade cardiovascular (HARING, 2014).

Figura 2. Receptores de prolactina em placas ateroscleróticas (REUWER, 2011)



Coloração imuno-histoquímica para receptores de prolactina.

Seta indicando capa fibrótica e receptores para prolactina em macrófagos da placa.
* indicando núcleo necrótico.



Cada barra representa uma intensidade específica de coloração do receptor de Prolactina.

A expressão do receptor de prolactina foi associada com o estágio da lesão aterosclerótica: coloração muito positiva ocorreu em placas mais instáveis.

FONTE: REUWER AQ *et al.* The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *The Journal of endocrinology*, v. 208, n. 2, p. 107–117, 2011

2.3 PROLACTINA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

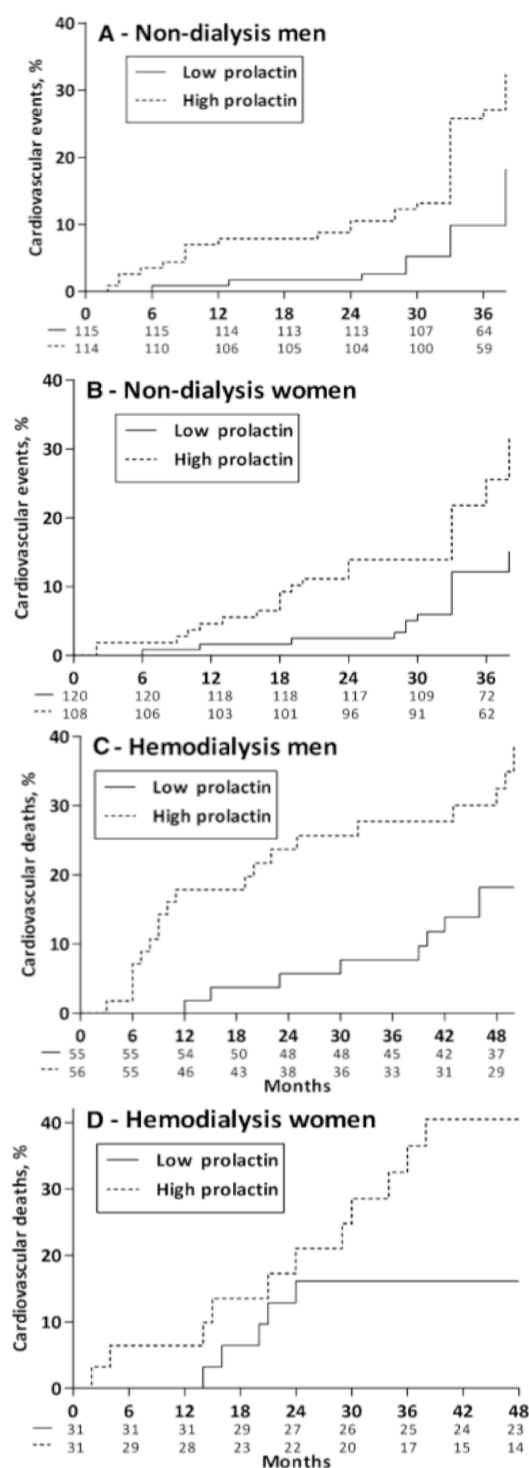
Os rins desempenham um importante papel na regulação endócrina do organismo, não apenas produzindo alguns hormônios como eritropoetina e calcitriol, mas também atuando na metabolização de outros, como insulina, cortisol e prolactina. Portanto, pacientes com DRC apresentam inúmeras disfunções endócrinas, com alterações em alças de *feedback*, redução no transporte de hormônios ligados à proteínas, redução da metabolização e eliminação hormonal (NIEMCZYK, 2012).

Em relação à prolactina nos pacientes com déficit de filtração glomerular, além de uma redução na sua excreção renal, a uremia estimula diretamente sua secreção pelos lactotrofos (células da adenohipófise que produzem prolactina) (MOLITCH, 2001). Com isso, hiperprolactinemia nos pacientes com DRC torna-se bastante prevalente, podendo variar de 30% nos estágios precoces a 65% nos estágios mais avançados, em hemodiálise ou diálise peritoneal (CARRERO, 2012). Transplante renal e o uso de agonistas dopaminérgicos (cabergolina e bromocriptina) podem retornar os seus níveis para normalidade (BRY-GAULLARD, 1999; SERRI, 2006; ESPOSTI, 1985).

Mesmo com uma prevalência aumentada, o diagnóstico clínico de hiperprolactinemia se confunde com algumas manifestações da própria DRC, como oligomenorreia, amenorreia, diminuição da libido, disfunção erétil, infertilidade e osteoporose (NIEMCZYK, 2012). Isto acaba dificultando seu diagnóstico baseando-se apenas em manifestações clínicas.

Nos pacientes com DRC, também foi evidenciada uma relação entre hiperprolactinemia e risco cardiovascular. Naqueles em tratamento conservador, foi demonstrado que o risco de eventos cardiovasculares aumentou 27% para cada aumento de 10ng/mL de prolactina sérica. Nos pacientes em hemodiálise, este mesmo estudo demonstrou que um incremento de prolactina na mesma proporção citada acarreta um aumento de 15% de mortalidade cardiovascular (**Figura 3**) (CARRERO, 2012).

Figura 3. Prolactinemia e eventos / mortalidade cardiovascular em homens e mulheres com doença renal crônica em um estudo de coorte



A - Eventos cardiovasculares em homens com DRC em tratamento conservador. Tempo em meses

B - Eventos cardiovasculares em mulheres com DRC em tratamento conservador. Tempo em meses

C - Mortalidade cardiovascular em homens em hemodiálise

D - Mortalidade cardiovascular em mulheres em hemodiálise

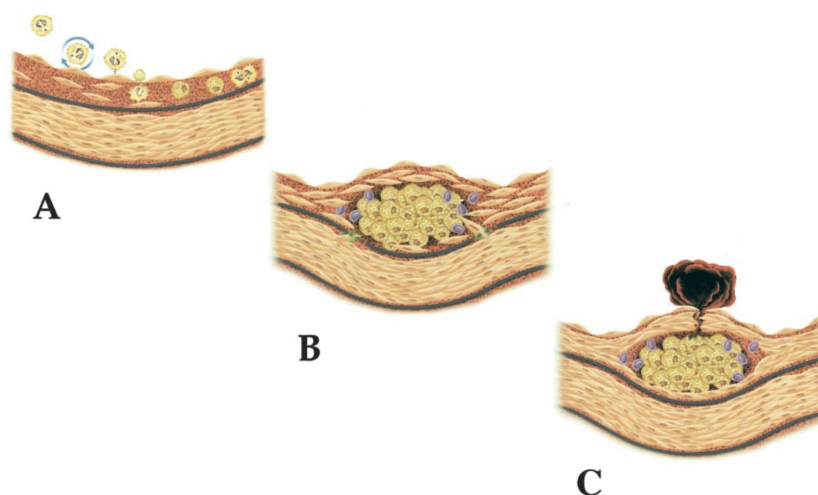
FONTE: CARRERO JJ *et al.* Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 7, n. 2, p. 207-15, 2012.

2.4 INFLAMAÇÃO

Outro fator de risco importante associado a mortalidade cardiovascular é inflamação (PEARSON, 2003). Embora não esteja provado que inflamação causa diretamente doença cardiovascular, ela é um achado muito prevalente em pacientes com infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, por exemplo (AL SHAHI et al, 2015; WILLERSON, 2004). Diversos estudos demonstram associação positiva entre marcadores inflamatórios e mortalidade, possivelmente associado a aterosclerose (ROSS, 1999; ROCHA, 2009).

Do ponto de vista patológico, todos os estágios da formação da placa aterosclerótica podem ser considerados uma resposta da cascata inflamatória (**Figura 4**). Desde a formação inicial, com depósito de lipoproteínas, influxo de monócitos e sua diferenciação em macrófagos, formação de capa fibrosa, tudo isto resulta de uma resposta inflamatória a uma injúria no endotélio vascular de artérias de médio e grande calibre (WONG, 2012). Portanto, todos os passos na aterogênese envolvem citocinas, moléculas ativas, radicais livres e células características de inflamação (LIBBY, 2009).

Figura 4. Participação da inflamação em todos os estágios da Aterosclerose



A – Recrutamento, adesão e migração de monócitos na lesão aterosclerótica inicial do endotélio inflamado. Monócitos maturam para macrófagos.

B – Linfócitos T se juntam aos macrófagos na íntima do vaso durante a evolução da lesão. Estes leucócitos secretam citocinas e fatores de crescimento que promovem proliferação de células do músculo liso. Estas células expressam enzimas que degradam elastina e colágeno, fazendo degradação de material extracelular e aumentando a placa em tamanho. Macrófagos fagocitam material extracelular degradado e se diferenciam em células espumosas.

C – Mediadores inflamatórios inibem a síntese de colágeno, deixando a capa fibrosa friável e susceptível à ruptura.

Adaptado de LIBBY et al, 2002

A aterosclerose é causa de mortalidade cardiovascular estando relacionada a infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e claudicação. A mortalidade decorre principalmente da aterotrombose, quando placas ateroscleróticas são rompidas por efeitos de citocinas próinflamatórias na capa fibrosa, expondo material protrombótico de dentro da placa (LIBBY 2009).

Seguindo o caminho da ciência básica de laboratório para a prática clínica, a pesquisa translacional trouxe à tona diversos biomarcadores inflamatórios com potencial de prever risco cardiovascular, monitorizar tratamento e guiar terapias (PANNEN, ROBOTHAM 1995; WONG *et al*, 2012).

Atualmente são descritos diversos biomarcadores para avaliar perfil inflamatório. Podemos citar aqui a interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR), albumina e ferritina (MENON *et al*, 2005; KALANTAR-ZADEH *et al*, 2006), que são associados a aumento de risco e mortalidade cardiovascular (KOENIG *et al*, 1999; RIDKER *et al*, 2000; YAMASHITA *et al*, 2003)

A IL-6 é uma citocina fundamental para ativação endotelial e de leucócitos, com importância descrita na transição da imunidade inata para adquirida (SCHELLER *et al*, 2011). Ela é produzida em resposta a diversos fatores e comporta-se como um mediador central na resposta de fase aguda, produção hepática de PCR e na aterosclerose (HEINRICH *et al*, 1990; SCHUETT *et al*, 2009). É expressa em grande quantidade na placa aterosclerótica, onde pode induzir instabilidade (RUS *et al*, 1996), e também estimula a produção hepática de fibrinogênio, aumentando o risco de trombose (ARMSTRONG *et al*, 2006).

Diversos estudos relatam associação entre níveis de IL-6 e eventos cardiovasculares (RIDKER *et al*, 2000), alguns até demonstrando superioridade em relação a outros marcadores (OKAZAKI *et al*, 2014).

A PCR é o biomarcador inflamatório para doenças cardiovasculares mais estudado (BLACK *et al*, 2004). PCR ultrasensível (PCRus), medida em mg/dL, é um refinamento de técnica capaz de quantificar a PCR normalmente dentro da gama observada em pacientes assintomáticos, com valor <3 mg/L (RIDKER 2001). Dados recentes demonstram que a PCR não é apenas um marcador inflamatório, mas também um mediador que promove e acelera aterosclerose (GRAD, DANENBERG 2013).

O aumento da PCR correlaciona-se com a presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais e, quando elevada, está associada a um maior risco de eventos cardiovasculares futuros. Em análises multivariadas, após o ajuste para fatores

de risco tradicionais, uma PCR elevada adiciona informações em termos de risco de DCV. Para a determinação do risco cardiovascular, valores de PCRus <1 , entre 1-3 e >3 mg/dL podem ser usados para classificar o paciente em baixo, médio e alto risco cardiovascular respectivamente (RIDKER 2016).

Albumina é a principal proteína sintetizada pelo fígado, responsável por diversas funções como manutenção da pressão oncótica plasmática, transporte de substâncias, hormônios e drogas. Seu nível sérico é considerado um dos melhores marcadores nutricionais, mas também sofre importante influência de inflamação sistêmica, como marcador negativo de fase aguda (GABAY, KUSHNER 1999). Hipoalbuminemia é preditor independente de mortalidade e de risco cardiovascular (GILLUM, MAKUC 1992; SCHALK et al 2006; GOPAL et al, 2010).

A ferritina é uma proteína de armazenamento de ferro, exercendo função no metabolismo deste íon (KELL, PRETORIUS 2014). Também é considerada um reagente de fase aguda, tendo seus níveis aumentados em processos inflamatórios e apresentando correlação aos níveis de PCR (SUNG et al, 2007). É descrita a associação de seus níveis séricos com desfechos cardiovasculares (KIECHL et al, 1997; SEMPOS et al, 2000).

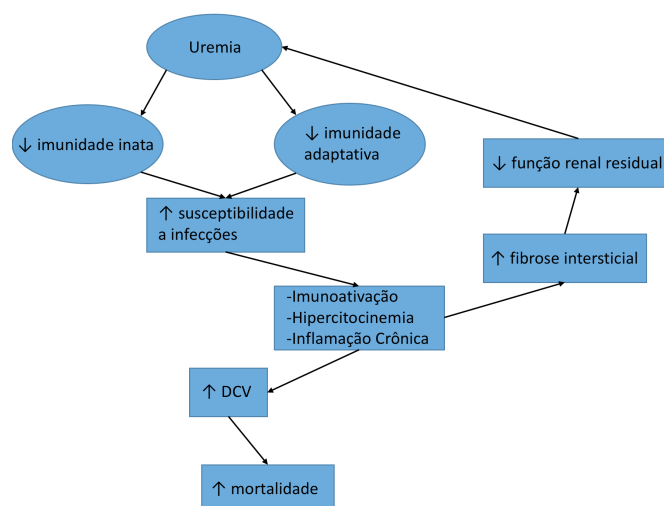
2.5 INFLAMAÇÃO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

As principais causas de mortalidade nos pacientes com DRC são as doenças cardiovasculares e infecções, correspondendo a cerca de 70% dos óbitos nestes pacientes (FOLEY *et al*, 1998).

Cada vez mais, a DRC tem sido reconhecida como uma condição de inflamação crônica, havendo alterações na imunidade inata e adquirida, tendo relação estreita com DCV e infecções (**Figura 5**). A imunidade inata inclui reconhecimento, fagocitose e digestão de patógenos, indução de inflamação e apresentação de antígenos, enquanto que a imunidade adquirida envolve a produção de anticorpos e está associada à memória da imunidade inata (KATO *et al*, 2008; YILMAZ, 2011).

O acúmulo de toxinas urêmicas devido a perda progressiva de função renal associa-se a um perfil inflamatório alterado, com aumento de citocinas de fase aguda, piora do estado nutricional e aterosclerose acelerada (SULIMAN, 2008). A inflamação nos pacientes com DRC também ocasiona perda acelerada de função renal e, quanto maior o estágio da DRC, maior a prevalência de DCV (LONDON *et al*, 1997; GO *et al*, 2004; ZIMMERMANN *et al*, 1999).

Figura 5. Disfunção do sistema imune em pacientes com DRC contribuindo para mortalidade cardiovascular, susceptibilidade a infecções e progressão da DRC



adaptado de KATO *et al*, 2008

Portanto, o acúmulo de escórias nitrogenadas com a perda de função renal está associada, ao mesmo tempo, com uma imunodepressão, fator contribuinte para uma alta prevalência de infecções nesta população, e também com uma imunoativação, resultando em inflamação, aumento de citocinas inflamatórias e aumento de risco cardiovascular (ZOCCALI *et al*, 2006).

Dentre as citocinas inflamatórias destaca-se a IL-6. Ela ativa receptores nos hepatócitos e leucócitos, iniciando uma cascata pro-inflamatória que aumenta a produção de reagentes de fase aguda como proteína C-reativa (PCR) e ferritina, reduzindo também a produção de albumina (ABEYWARDENA *et al*, 2009). Ela é um preditor independente de mortalidade cardiovascular nestes pacientes (PECOITS-FILHO *et al*, 2002; PECOITS-FILHO *et al*, 2003), correlacionando-se com doença coronariana (SARWAR *et al*, 2012), hipertrofia de ventrículo esquerdo (RAYMOND *et al*, 2001), insuficiência cardíaca (KANDA, TAKASHI 2004) e mais recentemente fibrilação atrial (AMDUR *et al*, 2016). Foi visto também que a IL-6 é melhor preditor de mortalidade que PCR e albumina em pacientes com DRC tanto em tratamento conservador quanto hemodiálise (RAO *et al*, 2005; BARRETO *et al*, 2010).

A PCR é um biomarcador inflamatório bem estudado também em pacientes com DRC. Neste grupo de doentes ocorre um aumento de seus níveis, demonstrando um fator de risco adicional para o desenvolvimento de DCV (MENON *et al*, 2003). Seus níveis também predizem mortalidade de todas as causas e de causas cardiovasculares em pacientes em tratamento conservador e hemodiálise (YEUN *et al*, 2000; LEE *et al*, 2013; LEE *et al*, 2015).

Hipoalbuminemia é o resultado combinado de ingesta proteica inadequada e inflamação, situações bastante prevalentes em pacientes com DRC (YEUN, KAYSEN 1998). Nestes pacientes, a albumina sérica baixa é um forte preditor de mortalidade, principalmente de origem cardiovascular (DON, KAYSEN 2004).

Outro marcador inflamatório citado em pacientes com DRC é a ferritina. Nestes pacientes, seus níveis séricos podem variar entre 200 a 2000ng/mL, indicando apenas inflamação crônica, sem infecção ou malignidade associada (**Tabela 4**) (FISHBANE *et al*, 2004; KALANTAR-ZADEH *et al*, 2006). Em pacientes sob hemodiálise é descrita a associação entre hiperferritinemia e mortalidade cardiovascular (KALANTAR-ZADEH *et al*, 2001).

Tabela 4. Níveis séricos de ferritina em pacientes em hemodiálise

Níveis de Ferritina (ng/mL)	< 200	200 a 500	500 a 2000	>2000
Condições comuns em hemodiálise	Deficiência absoluta de ferro	Inflamação + deficiência absoluta ou funcional de ferro	Inflamação, infecção, malignidade ou doença hepática crônica	Sobrecarga de ferro

FONTE: FISHBANE S., KALANTAR-ZADEH K., NISSENSON A.R. Serum ferritin in chronic kidney disease: Reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial*, v. 17, n. 5, p. 336–341, 2004.

Portanto, quando comparado à população geral, o paciente com DRC apresenta um perfil de inflamação crônica, com aumento de citocinas e marcadores inflamatórios como IL-6, PCR e ferritina, e redução de albumina.

3. JUSTIFICATIVAS

A doença renal crônica (DRC) apresenta prevalência elevada e crescente na população geral (MEGUID EL NAHAS, BELLO 2005). Tem elevada morbidade e está associada a aumento de mortalidade cardiovascular.

Os fatores de risco cardiovascular ditos tradicionais, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, hipertrofia do ventrículo esquerdo ou doença vascular periférica são bem estabelecidos nesta população (GANSEVOORT *et al*, 2013).

Mas os fatores de risco tidos como não-tradicionais, como hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo, inflamação e anemia ganham cada vez mais importância nesta população de doentes. Dentre estes, a hiperprolactinemia vem recebendo atenção crescente nos últimos anos (LIBBY *et al*, 2009; HARING *et al*, 2014), principalmente por quê pacientes com DRC apresentando prolactinemia elevada têm mortalidade cardiovascular superior àqueles com prolactinemia normal (CARRERO *et al*, 2012), por motivos desconhecidos.

A literatura, até o momento, contém poucos dados avaliando a relação entre prolactinemia e DRC.

Considerando o exposto, e considerando ainda as diversas ações sistêmicas da prolactina, incluindo aterosclerose acelerada, nosso estudo se propõe a avaliar, de forma pioneira, em cada estágio da DRC, a correlação entre prolactinemia e inflamação.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL:

- Avaliar e correlacionar níveis séricos de prolactina com marcadores inflamatórios (IL-6, PCRus, albumina, ferritina) nos estágios 3, 4 e 5 da DRC;

4.2 ESPECIFICOS:

- Avaliar os níveis séricos de prolactina nos estágios 3, 4 e 5 da DRC;
- Avaliar os níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL-6, PCRus, albumina, ferritina) nos estágios 3, 4 e 5 da DRC;
- Correlacionar os níveis séricos de prolactina em pacientes com IL-6 elevada e normal, independente do estágio da DRC;
- Correlacionar os níveis séricos de prolactina em pacientes com PCRus elevada e normal, independente do estágio da DRC.

5. HIPÓTESES

H0

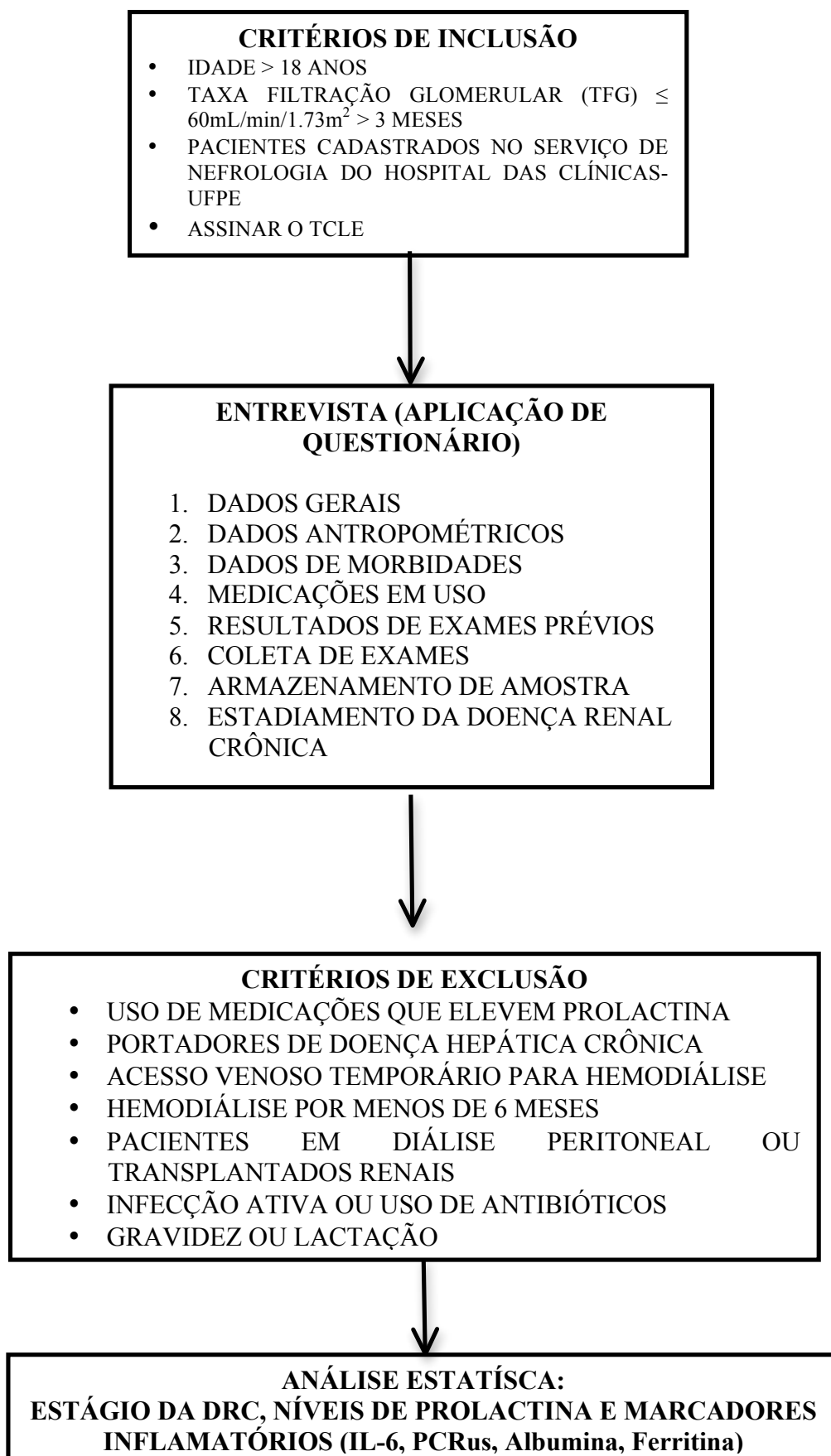
Em um mesmo estágio da DRC, pacientes com prolactina elevada apresentam níveis de marcadores inflamatórios semelhantes àqueles com prolactinemia normal.

H1

Em um mesmo estágio da DRC, pacientes com prolactina elevada apresentam níveis de marcadores inflamatórios mais elevados em comparação àqueles com prolactinemia normal.

6. MÉTODOS

6.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO



6.2. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O projeto de pesquisa foi elaborado no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e realizado no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE, tanto no ambulatório quanto no serviço de hemodiálise.

O ambulatório de DRC é referência estadual no tratamento destes pacientes, principalmente da região metropolitana do Recife. Neste setor o atendimento é realizado por médicos nefrologistas, residentes e estudantes de medicina, sob supervisão de preceptores. As consultas são realizadas em prontuário próprio e seguem rotinas e protocolos de tratamento específicos do serviço. São atendidos cerca de 20 pacientes semanalmente, já cadastrados no serviço e retornando para acompanhamento.

O serviço de hemodiálise conta atualmente com 48 pacientes em regime de hemodiálise convencional, ou seja, 3 vezes por semana.

6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi composta por pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) acompanhados no Serviço de Nefrologia do HC – UFPE. Foram convidados para avaliação todos os pacientes atendidos no ambulatório de DRC no período de Janeiro de 2015 a Julho de 2015, além dos pacientes em hemodiálise há mais de 6 meses deste mesmo serviço.

6.3.1 Critérios de Inclusão

6.3.1.1. Pacientes maiores de 18 anos;

6.3.1.2. Portadores de doença renal crônica com Taxa de Filtração Glomerular $\leq 60\text{mL/min/1,73m}^2$;

6.3.1.3. Para os pacientes em hemodiálise: ter acesso vascular por fistula arteriovenosa;

6.3.1.4. Para os pacientes em tratamento conservador: estarem cadastrados no ambulatório de DRC do HC-UFPE.

6.3.2 Critérios de Exclusão

6.3.2.1. Uso de medicações que elevem prolactina (principais: Risperidona, Haloperidol, Loxapina, Olanzapina, Quetiapina, Clomipramina, Amitriptilina, Fluoxetina, Metoclopramida, Domperidona, Metildopa, Verapamil, Labetolol, Morfina);

6.3.2.2. Doença hepática crônica (DHC) documentada (acompanhamento em ambulatório de DHC; história ou achados clínicos de cirrose hepática);

6.3.2.3. Infecção ativa ou uso de antibióticos;

6.3.2.4. Uso de acesso vascular provisório (pacientes em hemodiálise).

6.3.2.5. Gravidez ou amamentação

6.4 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

Foram avaliados consecutivamente, em um período de seis meses, todos os pacientes atendidos no serviço de Nefrologia do HC-UFPE, no ambulatório e na hemodiálise.

6.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

- a. **MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:** foram aferidos o peso e altura em uma mesma balança mecânica para todos os pacientes do estudo (WELMY ®, ano 2012, Santa Bárbara d'Oeste - SP).
 - a. **ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC):** razão entre o peso e a altura².
 - a. **ABAIXO DO PESO:** $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$
 - b. **PESO NORMAL:** IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2
 - c. **SOBREPESO:** IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2
 - d. **OBESIDADE GRAU I:** IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2
 - e. **OBESIDADE GRAU II:** IMC entre 35 e 39,9 Kg/m^2
 - f. **OBESIDADE GRAU III:** $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$
- b. **RAÇA:** negra ou não-negra, de acordo com avaliação do examinador.
- c. **MEDIDAS LABORATORIAIS:** realizadas no analisador químico labmax 240.
 - a. **CREATININA SÉRICA:** dosada pelo método de Jaffé automatizado; valores de referência (VR): homens, 0,7 – 1,2 mg/dL; mulheres, 0,53-1,0mg/dL.
 - b. **CISTATINA C:** dosada pelo método de imunoturbidimetria ; VR: 0,5–1,03 mg/dL.

- a. **PROLACTINA:** dosada pelo método de eletroquimioluminescência; VR: 4,04–15,2 ng/mL em homens e 4,79–23,3 ng/mL em mulheres.
- b. **INTERLEUCINA-6:** dosada pelo método de eletroquimioluminescência; VR: inferior a 7,0 pg/mL.
- c. **PROTEÍNA C-REATIVA ULTRASSENSÍVEL:** dosada pelo método imunoturbidimétrico – COBAS 6000; VR: inferior a 0,3 mg/dL.
- d. **ALBUMINA:** realizada pelo método colorimétrico; valor de referência VR: 3,5–4,8g/dL.
- e. **FERRITINA:** dosada pelo método de quimioluminescência; VR: 10–291 ng/mL para mulheres e 22–322 ng/mL para homens.

d. CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

O cálculo da taxa de filtração glomerular foi realizado através da equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD – EPI), através das medidas séricas de creatinina e cistatina C. A equação incorpora os marcadores de filtração glomerular (creatinina e cistatina C), assim como idade, sexo e raça (negros *versus* não-negros).

- a. **CKD – EPI Creatinina - Cistatina C (mL/min):**

$$\begin{aligned} &\text{Feminino } Cr \leq 0,7 \text{ Cis} \leq 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,248} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times \\ &0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}]; \text{ Cis} > 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,248} \times (Cist/0,8)^{-} \\ &0,711 \times 0,995^{\text{idade}} [\times 1,08 \text{ se negro}] \end{aligned}$$

Feminino $Cr > 0,7$ $Cis \leq 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,601} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$; $Cis > 0,8 - 130 \times (Cr/0,7)^{-0,601} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$

Masculino $Cr \leq 0,9$ $Cis \leq 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,207} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$; $Cis > 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,207} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$

Masculino $Cr > 0,9$ $Cis \leq 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,601} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$; $Cis > 0,8 - 135 \times (Cr/0,9)^{-0,601} \times (Cist/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{idade} [\times 1,08 \text{ se negro}]$

e. VARIÁVEIS CLÍNICAS

- a. **DOENÇA RENAL CRÔNICA:** lesão renal estrutural ou funcional ou taxa de filtração glomerular menor do que 60 mL/min/1,73 m² por três meses ou mais.

- b. **ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (mL/min/1,73m²)**

- i. **ESTÁGIO 1: TFG > 90**
- ii. **ESTÁGIO 2: TFG 60 – 89**
- iii. **ESTÁGIO 3a: TFG 45 – 59**
- iv. **ESTÁGIO 3b: TFG 30 – 44**
- v. **ESTÁGIO 4: TFG 15 – 29**
- vi. **ESTÁGIO 5 conservador: TFG < 15 sem terapia renal substitutiva**

vii. **ESTÁGIO 5 hemodiálise: TFG < 15 em hemodiálise**

c. **ETIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

- i. **NEFROPATIA DIABÉTICA:** proteinúria de 24 horas maior que 300 mg, associada à lesão em outro órgão alvo (retina, nervo periférico, coronária, cerebrovascular ou vascular periférico).
- ii. **NEFROESCLEROSE HIPERTENSIVA:** presença de níveis tensionais > 140 x 90 mmHg associado à lesão de órgão-alvo também de característica hipertensiva.
- iii. **GLOMERULOPATIA:** presença de diagnóstico de glomerulopatia em biópsia renal.
- iv. **DOENÇA RENAL POLICÍSTICA:** presença de exame de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) compatível com o diagnóstico.
- v. **NEFROLITÍASE E PIELONEFRITE CRÔNICA:** presença de cálculos obstrutivos ou coraliformes com cicatrizes renais avaliados por cintilografia ou pionefrose estabelecida após nefrectomia.
- vi. **OUTRAS:** causa definida porém de etiologia diferente das descritas acima.
- vii. **INDETERMINADA:** não definida por uma das etiologias descritas acima ou de etiologia multifatorial.

- d. **DIABETES:** uso de antidiabético oral ou insulina; glicemia de jejum maior ou igual do que 126 mg/dL em pelo menos duas ocasiões; ou hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%.
- e. **HIPERTENSÃO:** uso de medicamentos antihipertensivos ou pressão arterial sistêmica maior ou igual a 140 x 90 mmHg em mais de uma ocasião.
- f. **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:** passado de acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico.
- g. **DOENÇA CORONARIANA:** passado de infarto do miocárdio documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana.
- h. **HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CORONARIANA:** parente de primeiro grau (homem $\leq$ 55 anos ou mulher $\leq$ 45 anos) com história de infarto documentado, necessidade de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana.
- i. **OBESIDADE:** $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- j. **SEDENTARISMO:** ausência de atividade física ou diminuição da mesma na ausência de atividades laboriosas cujo esforço físico se faz necessário.

6.6 COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO CLÍNICA

No período de Janeiro a Julho de 2015 foi realizado estudo de corte transversal e observacional com pacientes portadores de DRC em tratamento conservador e em hemodiálise acompanhados no serviço de Nefrologia do HC-UFPE.

Os pacientes em tratamento conservador foram selecionados consecutivamente neste período no ambulatório de DRC. Os pacientes em hemodiálise foram selecionados no mês de Julho no setor de hemodiálise do HC-UFPE.

Após aceitação para participar e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi realizado preenchimento do questionário com os dados demográficos, antropométricos e clínicos.

Os pacientes em tratamento conservador foram submetidos à coleta de sangue no membro superior dominante. Nos pacientes em hemodiálise, a amostra sanguínea foi retirada da linha arterial do circuito de diálise no início da primeira sessão de hemodiálise da semana – ou segunda-feira ou terça-feira.

Foram coletados 10 mL de sangue em dois tubos secos com 5 mL cada. Estas amostras foram centrifugadas e o soro foi armazenado em três *ependorf* de 1 mL cada, sendo congelados em freezer a - 80 °C para análise posterior.

A dosagem de creatinina e cistatina C foram realizadas pelo método cinético automatizado no laboratório central da Universidade Federal Rural de Pernambuco (LABMAX240 da Labtest, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil). As dosagens de prolactina e interleucina-6 foram realizadas no Laboratório Marcelo Magalhães, pelo método de eletroquimioluminescência (MODULAR 8000 da Roche, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos). As dosagens do PCRus, albumina e ferritina foram realizadas no laboratório do HC-UFPE [PCRus pelo método de

imunoturbidimetria (COBAS 6000 da Roche, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos); a de albumina pelo método colorimétrico e a de ferritina pelo método de quimioluminescência (AU680 da Beckman Coulter, Brea, California, Estados Unidos)]

Os dados foram armazenados utilizando-se planilha do *Microsoft Office Excel for MAC, versão 15.14 2015* ®.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foram estudados os percentuais para as variáveis categóricas e as medidas de média, desvio padrão, mediana, máximo e mínimo das variáveis numéricas. Além disto, todas estas variáveis foram avaliadas no geral e por estágio da doença renal.

Com o objetivo de verificar possíveis diferenças das variáveis entre os estágios, foi realizado o teste de normalidade e por ocorrer violação da suposição de normalidade, fez-se uso do teste não paramétrico Kruskal-Wallis, em cada variável.

Para os casos onde ocorreram diferenças significativas entre os estágios, seguiu-se com o teste par a par não paramétrico Mann-Whitney para verificar onde ocorria tal diferença.

Um estudo de correlação foi realizado com o objetivo de verificar a intensidade (forte, fraca, moderada, muito forte, muito fraca), direção (as duas aumentam ou uma aumenta e a outra decresce) e significância de possíveis correlações entre as variáveis envolvidas no estudo. Para as relações entre o estágio da doença (variável qualitativa ordinal) e as demais variáveis qualitativas nominais, construiu-se tabelas de contingência e fez-se uso do teste não paramétrico Qui-quadrado de independência. Para

as correlações entre o estágio da doença e as variáveis numéricas utilizou-se, considerando os diferentes estágios, o *Coeficiente de Spearman*.

Além disto, para cada estágio, foi verificado e testado a existência de possíveis diferenças nas variáveis (IL-6, PCRus, albumina e ferritina) quando foram comparados os pacientes com prolactina elevada e os pacientes com prolactina normal. Foram avaliados e comparados ainda os níveis de prolactina em pacientes com IL-6 elevada e IL-6 normal, agrupados todos os estágios, bem como nível de prolactina em pacientes com PCRus elevada e normal, também agrupados independente do estágio.

Para todos os testes realizados considerou-se o nível de significância de 5% e a partir disto, a decisão para estes testes baseou-se no valor de p (p-valor ou “Sig”), onde p-valores menores que 5% indicam que deve rejeitar a hipótese nula e p-valores maiores que 5% não se deve rejeitar a hipótese nula.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) sob o registro número 37980714.1.0000.5208, de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (ANEXO-A).

Não houve qualquer tipo de remuneração ou privilégio para aqueles que optaram em participar da pesquisa. Os pacientes que apresentaram alterações hormonais significativas foram encaminhados ao ambulatório de endocrinologia para acompanhamento.

Hyperprolactinemia and inflammation in patients with chronic kidney disease

Marclébio Dourado ¹, Lucio Vilar ², Lucila Valente ¹, Marcelo Pereira ¹,
Luís Sette ¹

¹ Nephrology Service, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco (UFPE),
Recife, Brazil

² Endocrinology Service, Clinics Hospital, Federal University of Pernambuco (UFPE),
Recife, Brazil

Federal University of Pernambuco

Avenida Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária,
Recife-PE. CEP 50670-420

Prolactin. Inflammation. Interleukin-6. Chronic Kidney Disease. Hemodialysis

Original Article

1. ABSTRACT

PURPOSE: Chronic kidney disease (CKD) is associated with high cardiovascular morbidity and mortality, but the role of nontraditional risk factors has not yet been established. This study aims to determine the serum level of prolactin and inflammatory profile of patients with advanced CKD submitted to conservative treatment and/or hemodialysis.

METHODS: This monocentric study assessed 178 CKD patients over a period of six months. The inclusion criteria were all consecutive patients treated at a reference CKD outpatient clinic ($n=151$) and hemodialysis patients ($n=27$). The patients' levels of prolactin (PRL) and of the inflammatory markers interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), ferritin, and albumin were determined.

RESULTS: The glomerular filtration rate was inversely related to serum PRL. As kidney function decreased, the prevalence of hyperprolactinemia increased, varying from 19% in patients with CKD stage 3 to 81.5% in patients with CKD stage 5 undergoing hemodialysis. Hemodialysis patients with high PRL had significantly higher IL-6 levels than in those with normal PRL ($p=0.046$). Patients with high PRL undergoing conservative treatment or hemodialysis had higher hs-CRP, ferritin, and albumin levels than those with normal PRL, but the difference was not statistically significant.

CONCLUSION: The prevalence of hyperprolactinemia increases as kidney function decreases. Terminal hemodialysis patients with high prolactin levels have significantly higher IL-6 levels than those with normal prolactin levels.

KEYWORDS: Prolactin. Inflammation. Interleukin-6. Chronic Kidney Disease. Hemodialysis

2. INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) consists of kidney lesion with progressive and irreversible loss of kidney function. The disease is characterized by changes in the glomerular filtration rate and/or presence of parenchymal lesion for at least three months [1]. CKD is a serious health problem in Brazil, and its prevalence increases yearly. The main etiologies of CKD are high blood pressure and diabetes mellitus (DM) [2].

The high CKD-related morbidity and mortality, and high cost of treatment make CKD an important public health problem [3,4]. CKD patients die mainly of cardiovascular problems, and even individuals undergoing renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplant) have high mortality, higher still than mortality from certain types of cancer [5,6,7].

The traditional cardiovascular risk factors, such as high blood pressure, left ventricular hypertrophy, DM, smoking, dyslipidemia, and old age are very prevalent in CKD patients [8,9,10]. Nonetheless, nontraditional risk factors, such as hyperphosphatemia, anemia, inflammation, and microalbuminuria, have received increasing attention [11]. Hyperprolactinemia is emerging as a potential nontraditional risk factor [12,15].

Hyperprolactinemia is the most common endocrine change in the hypothalamic-pituitary axis [13]. It has many etiologies, such as physiological (e.g., pregnancy and lactation), pharmacological (e.g., use of neuroleptics, estrogen, and prokinetics), and pathological (e.g., pituitary and hypothalamic tumors, primary hypothyroidism, and CKD) [14]. Recent studies indicate that prolactin may have several biologic actions that participate in the atherosclerotic process [16]. Serum levels of prolactin are directly related to endothelial dysfunction, high levels of inflammatory markers, high cardiovascular risk, and in CKD patients, high mortality [18,19,20,21,22].

To our knowledge there are no studies, until the present moment, evaluating at the same time prolactinemia and inflammatory markers at each stage of CKD. The aim of this study was to evaluate, at each stage of CKD, the relationship between prolactinaemia and inflammatory markers, represented by interleukin-6, hs-CRP, albumin, and ferritin.

3. MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional, prospective, monocentric study assessed all consecutive CKD patients regularly followed by the nephrology outpatient clinic of the Clinics Hospital of UFPE during a period of six months (January 2015 to July 2015). Patients undergoing hemodialysis in the same hospital were also studied during the same period.

The inclusion criteria were CKD patients, males and females, aged more than 18 years and estimated glomerular filtration rate equal to or below 60 mL/min/1.73 m². The dialysis patients were males and females aged more than 18 years who had been undergoing hemodialysis using an arteriovenous fistula for more than six months.

The exclusion criteria were acute infections, use of antibiotics or drugs that increase prolactin, absence of permanent vascular access (short- or long-term catheter) in those undergoing hemodialysis, pregnancy or lactation, liver disease and unwillingness to participate.

The following variables were collected from all patients: clinical (gender, age, weight, height, body mass index, body surface area), biochemical (creatinine and cystatin C), inflammatory marker (IL-6, hs-CRP, albumin, and ferritin), and hormonal (prolactin). Creatinine and cystatin C were determined by the automated kinetic method (LABMAX240 da Labtest, Lagoa Santa, Minas Gerais, Brazil); hs-CRP, by immunoturbidimetry (Roche's COBAS 6000, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, United States); prolactin and IL-6, by electrochemiluminescence (Roche's MODULAR 8000, Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, United States); and albumin, by colorimetry and ferritin by chemiluminescence (Beckman Coulter's AU680, Brea, California, United States).

The glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease) using creatinine and cystatin C as markers of kidney function. Then, based on GFR, the patients were classified as follows: patients with $30 \leq \text{GFR} \leq 60$ mL/min as CKD stage 3; patients with $15 \leq \text{GFR} < 30$ mL/min as CKD stage 4; patients with $\text{GFR} < 15$ mL/min as CKD stage 5; and patients undergoing hemodialysis as renal replacement therapy as CKD stage 5 hemodialysis [7]. Patients in stages 3 and 4 were considered to be in conservative treatment, and patients in stage 5 were subdivided according to treatment: conservative or hemodialysis (5 HD).

Hyperprolactinemia was defined as serum prolactin greater than 15.2 ng/mL in males and 23.3 ng/mL in females. Patients in the same CKD stage were then subdivided in two groups: without hormonal elevation and with hormonal elevation. Next, the inflammatory markers (IL-6, hs-CRP, albumin, and ferritin) of the two subgroups of each CKD stage were compared. Statistical analyses were also performed of the mean prolactin levels of patients with high IL-6 and hs-CRP compared with patients with normal IL-6 and hs-CRP, respectively.

The data were digitized in a spreadsheet of Microsoft Office Excel for MAC, version 15.14 2015®. Then the data were descriptively analyzed to discriminate possible tendencies in the study variables. The nonparametric Kruskal-Wallis test was used because the variables did not have normal distribution according to the Kolmogorov-Smirnov test. When the variables differed significantly by CKD stage, the nonparametric Mann-Whitney matched pairs test determined the source of the difference. The nonparametric chi-square test verified the relationships between CKD stage and the other qualitative variables. The Spearman's coefficient determined the correlations between CKD stage and the numerical variables. Finally, the existence of possible differences between the patients with high and normal prolactin levels was investigated and tested by CKD stage. The significance level was set at 5% for all tests.

4. RESULTS

A total of 178 CKD patients were assessed in the study period, 151 receiving conservative treatment and 27 undergoing hemodialysis. In all, 32 patients were excluded because they refused to participate in the study or because their prolactin and inflammatory marker data were incomplete. The

mean age was 58.4 ± 16.3 years, and females were slightly more prevalent than males (53% x 47%, respectively). Most patients had CKD stage 4, and the main CKD etiologies in these patients were high blood pressure (26.9%) and DM (26.4%) (Table 1).

Table 2 and Graph 1 shows the prolactin levels of the sample. Prolactin increased as renal function decreased: 10.9 ng/mL, 13.7 ng/mL, 16.3 ng/mL, and 35.3 ng/mL for CKD stages 3, 4, 5, and 5-HD, respectively. The prevalence of hyperprolactinemia also increased as GFR decreased, affecting as much as 81.5% of the hemodialysis patients.

Table 3 shows the inflammatory markers IL-6, hs-CRP, albumin, and ferritin by CKD stage. Stage 3-5 of conservative CKD tended to show increased levels of inflammatory markers, but without showing statistical difference.

Table 4 shows those markers in patients with normal and high prolactin levels, in each stage of CKD. In stage 4 patients with high PRL tended to show elevated hs-CRP in comparison with patients at the same CKD stage with normal PRL (5,4mg/dL x 3,4 mg/dL respectively; $p = 0,06$). Patients undergoing hemodialysis with high prolactin had statistically higher IL-6 levels (6,8ng/mL x 2,6ng/mL respectively; $p = 0.046$).

Table 5 and table 6 contains an analysis of the levels of prolactin in patients with high and normal hs-CRP and IL-6, respectively. There was no statistical difference between serum prolactin levels in these subgroup of patients.

5. DISCUSSION

For the first time a study concurrently assessed serum prolactin and the inflammatory profile of CKD patients. Prolactin is associated with many functions besides lactation, the so-called “non-pituitary prolactin expressions” [31]. Some such functions include peripartum cardiomyopathy [32], insulin resistance [33], metabolic syndrome [34], inflammation modulation [35], endothelial dysfunction, and accelerated atherosclerosis [36].

Few studies have assessed prolactinemia in CKD patients and most were published in the 1970s and 1980s. But there is evidence in recent studies that high prolactin levels in these individuals are directly associated with endothelial dysfunction, high cardiovascular risk, and high mortality [12].

In this study, after stratifying the patients by CKD stage, both the prevalence of hyperprolactinemia and serum prolactin levels increased as renal function decreased. These changes are probably caused by reduced prolactin excretion and increased prolactin secretion by pituitary lactotrophs in patients with kidney failure [10,23]. Moreover, dialysis did not reduce prolactin levels of the study patients. Previous studies have shown only kidney transplant or treatment with dopaminergic agonists (cabergoline and bromocriptine) returns high prolactin levels to the normal range in CKD patients [18,19,20,21].

Hyperprolactinemia is associated with many cardiovascular outcomes regardless of renal failure. Carotid intima-media thickness increases in patients with normal renal function and untreated

prolactinoma [27], and postmenopausal women with high prolactin have high aortic stiffness and pulse wave velocity [28]. A study recently found that prolactin acts directly on the distal renal tubules, increasing epithelial sodium channel (ENaC) expression and, consequently, sodium reabsorption [29]. Prolactin receptors have been found in the atherosclerotic plaque macrophages of patients submitted to endarterectomy, suggesting that prolactin may modulate atherogenesis [30]. Recently a cohort study found a positive correlation between serum prolactin and cardiovascular mortality [20]. Furthermore, all stages of atherogenesis are mediated by inflammatory pathways [36]. Many studies have reported an association between hyperprolactinemia and changes in the inflammatory profile [26,33,34].

In our study, high prolactin increased IL-6 significantly in the subgroup of hemodialysis patients. This cytokine is one of the main mediators of the inflammatory response, promoting lymphocyte activation and proliferation, leukocyte recruitment, B-cell differentiation, and induction of acute-phase proteins, such as C-reactive protein, albumin, and ferritin [38]. Studies have also shown that IL-6 is a better predictor of mortality than CRP or albumin in CKD patients under conservative treatment or hemodialysis [45, 47, 48, 49]. IL-6 is directly associated with increased cardiovascular risk [39], and there is also a correlation with coronary artery disease, left ventricular hypertrophy, heart failure and atrial fibrillation [40,41].

Hs-CRP is the most studied inflammatory marker of cardiovascular risk. Its levels in patients with CKD predict all-cause and cardiovascular mortalities [42, 46]. We observed hs-CRP levels did not differ regardless of CKD stage in patients with normal and high prolactinemia. However, the prolactin levels of patients with high hs-CRP ($> 1\text{mg/dL}$) tended to be higher, an effect also observed in patients with high IL-6 (Tables 5 and 6).

The levels of the other study inflammatory markers (albumin, and ferritin) are abnormal in most CKD patients, reflecting their higher inflammatory status and increasing their cardiovascular risk and mortality [43,44]. However, the present study did not find a correlation between serum prolactin and such markers, perhaps because they are less specific inflammatory markers.

Since prolactin is a physiological immune response modulator, we postulate that prolactin plays a role in CKD patients, increasing cardiovascular mortality, intermediating atherogenesis through inflammatory pathways.

This is an observational, cross-sectional study, only being able to generate hypotheses. The study sample consisted of all consecutive patients who visited a reference CKD outpatient clinic in a period of six months. Grouping the patients by CKD stage and subgrouping them according to prolactin level (normal or high) resulted in a small number of patients in each subgroup. However, hemodialysis patients with high prolactin had statistically higher IL-6 levels.

In conclusion, serum prolactin increases as renal function decreases, and hyperprolactinemic patients undergoing hemodialysis had high IL-6 serum levels. Patients with higher IL-6 or hs-CRP tended to have higher prolactin. Prospective studies with more patients are needed to confirm the present study hypothesis that hyperprolactinemia in patients with CKD worsens the inflammatory profile, leading to accelerated atherosclerosis, which could justify the higher incidence of cardiovascular events.

6. CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no conflict of interests.

7. FUNDING STATEMENT

There was no private funding for this research.

8. REFERENCES

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 63(5):713-35. (2014)
2. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 19(1 Suppl 1):S1–7-9. (2009)
3. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve the outcome in patients not yet undergoing dialysis. *J Bras Nefrol.* 33(1):93-108. (2011)
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 116(1), 85–97. (2007)
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 351:1296-305. (2004)
6. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New Engl J Med.* 342(12): 836-43. (2000)
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* v. 367, n. 1, p. 20–9. (2012)
8. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 382(9889):339-52. (2013)
9. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia.* 33(2):181-7. (2013)
10. Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol.* 63(3):250-7. (2012)
11. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA.* 302:1782-9. (2009)
12. Carrero JJ, Kyriazis J, Stenvinkel P, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7(2):207-15. (2012)
13. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 58(1):9-22. (2014)
14. Vilar L, Naves LA. Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. In: Vilar L, et al. *Endocrinologia Clínica*, 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 39-49. (2013)

15. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Carrero JJ, *et al*: Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function: Clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 6: 3537–3543. (2011)
16. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 102(2): 215–222. (2009)
17. Yildiz G, Mağden K, Abdulkirim Y, Ozcicek F, Hür E, Candan F. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? *Minerva Med*. 104(6):613-23. (2013)
18. Degli Esposti E, Sturani A, Santoro A. Effect of bromocriptine treatment on prolactin, noradrenaline and blood pressure in hypertensive haemodialysis patients *Clinical Science*, vol. 69, no. 1, pp. 51–56. (1985)
19. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrine Reviews*. 21 292–312. (2000)
20. Haring R, Friedrich N, Völzke H, *et al*. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *European Heart Journal*. 35(18),1215–21. (2014)
21. Yavuz D, Deyneli O, Akpınar I, *et al*. Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur J Endocrinol*. 149:187–193. (2003)
22. Friedrich N, Schneider HJ, Spielhagen C, *et al*. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers—cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 75: 561 – 566. (2011)
23. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 50(5):846. (1980)
24. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 64 (4):366-70. (2006)
25. Mejia-Rodriguez O, Herrera-Abarca JE, Ceballos-Reyes G, Avila-Diaz M. Cardiovascular and renal effects of bromocriptine in diabetic patients with stage 4 chronic kidney disease. *BioMed Research International*. 104059. (2013)
26. Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 48:101–107. (1979)
27. Jiang XB, Li CL, He DS, *et al*. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary*. 17(3):232-9. (2014)
28. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Papamichael C. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 54 (1):98–105. (2009)
29. Greenlee M, Mitzelfelt J, Duke B, Al-Khalili O, Bao HF. Prolactin stimulates sodium and chloride ion channels in A6 renal epithelial cells. *American Journal of Physiology*. 308, 697–705. (2015)
30. Reuwer AQ, van Eijk M, Houttuijn-Bloemendaal FM, Aten J. The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol*. 208(2), 107–17. (2011)
31. Horseman N.S., Gregerson K.A. Prolactin actions. *J Mol Endocrinol*. 52(1):95-106. (2013)

32. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121:1465-1473. (2010)
33. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest.* 26(4):341-346. (2003)
34. Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine.* 44(2):273-274. (2013)
35. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, *et al.* Prolactin – not only lactotrophin. *J Physiol Pharmacol.* 63(5):435-443. (2012)
36. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews. Cardiology* 6 399–409. (2009)
37. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Axelsson J, Stenvinkel P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 18: 1042–1045 DOI: 10.1093. (2003)
38. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 128: 127–137. (1998)
39. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, *et al.* IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet.* 379:1205–1213. (2012)
40. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Hear J.* 45(2):183-193. (2004)
41. Amdur RL, Mukherjee M, Go A, *et al.* Interleukin-6 Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study. *PLoS One.* 11(2):e0148189. (2016)
42. Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL *et al.* Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 16:77. (2015)
43. Menon V, Green T, Wang X, *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int,* 68(2): 766-772 (2005)
44. Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 1 Suppl 1:9-18. (2006)
45. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 17: 1684–1688. (2002)
46. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation.* 99:237-42. (1999)
47. Rao M, Guo D, Perianayagam MC *et al.* Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 45(2): 324–333. (2005)
48. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C, *et al.* Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 77(6):550–556. (2010)
49. Kitagawa K. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke.* 45(10):2924-2929 (2014)

Table 1. Anthropometric and clinical data of the patients studied

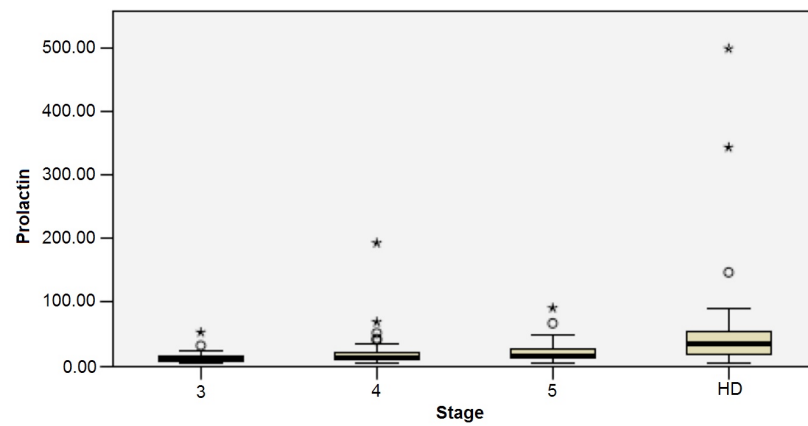
Data	
Mean Age ($\pm$ SD)	58.4 years ($\pm$ 16.3)
Chronic Kidney Disease stage	N (%)
3	38 (21.3)
4	88 (49.4)
5	25 (14)
5 HD	27 (15.2)
Race	
Black	36 (20.5)
Non-black	142 (79.5)
Body Mass Index	
<20	10 (6)
20 – 24.9	53 (35)
>25	88 (58)
Chronic Kidney Disease - etiology	
High Blood Pressure	48 (26.9)
Diabetes <i>Mellitus</i>	47 (26.4)
Chronic Glomerulonephritis	32 (18)
Chronic pyelonephritis	11 (6.0)
Not determined	11 (6.0)
ADPKD	8 (4.5)
Others	21 (12.2)

ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease; others: other defined etiologies.

Table 2. Prolactin (PRL) level by stage of chronic kidney disease (CKD)

CKD stage	mean PRL (ng/mL)	Patients with high PRL	Total number of patients
3	10.9	6 (19%)	31
4	13.7	22 (32.4%)	68
5	16.3	8 (40%)	20
5 HD	35.3	22 (81.5%)	27
Total		58 (39.7%)	146 (100%)

5-HD: Patients with CKD stage 5 undergoing hemodialysis.

Graph 1. Serum level of prolactin (ng/mL) by stage of chronic kidney disease (CKD)**Table 3.** Median of levels of inflammatory markers by stage of chronic kidney disease (CKD)

CKD stage	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/dL)	Albumin (mg/mL)	Ferritin (ng/mL)
3	5.1	4.5	4.1	213
4	5.1	4.5	4.1	211.5
5	6.4	4.6	3.7	158
5 HD	6	4.3	3.8	507.5

IL-6, interleukin-6; hs-CRP, highsensitive-C-reactive protein; 5-HD: Patients with CKD stage 5 undergoing hemodialysis.

Table 4. Correlation between inflammatory markers and PRL levels by stage of chronic kidney disease (CKD)

CKD stage	IL-6 ng/mL	P value	Albumin mg/dL	P value	hs-CRP mg/dL	P value	Ferritin ng/mL	P value
Stage 3		0.75		0.36		0.23		0.86
h-PRL	4.1		3.4		2.6		133	
n-PRL	5.1		4.1		4.5		213	
Stage 4		0.52		1		0.06		0.28
h-PRL	5.2		4.0		5.4		276	
n-PRL	5.0		4.1		3.4		196	
Stage 5		0.23		0.42		0.43		0.82
h-PRL	4.8		3.6		2.0		133	
n-PRL	8.2		3.7		5.5		194	
5-HD		0.046		0.3		0.78		0.47
h-PRL	6.8		3.9		4.4		523	
n-PRL	2.6		3.6		4.0		376	

h-PRL: High prolactin levels; n-PRL: normal prolactin levels; IL-6: Interleukin-6; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; 5 HD: patients with stage 5 CKD undergoing hemodialysis

Table 5. Highsensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) levels and prolactin in all CKD patients.

hsCRP	N	Prolactin ng/mL (median) (SE)	P value
>1 mg/dL	120	13,75 ($\pm$ 2,59)	0,82
normal	26	12,90 ($\pm$ 3,36)	

Table 6. Interleukin-6 (IL-6) and prolactin in all CKD patients

IL-6	N	Prolactin ng/mL (mean) (SD)	P value
> 7 pg/mL	51	28,29 ($\pm$ 48,4)	0,27
normal	95	20,79 ($\pm$ 23,6)	

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com DRC foi observado que a piora da função renal acarreta elevação nos níveis séricos de prolactina de forma significativa, aumentando a prevalência de hiperprolactinemia nos estágios mais avançados da DRC.

Foi observado também que, nos pacientes em hemodiálise, aqueles que apresentam hiperprolactinemia têm níveis séricos de interleucina-6 maiores quando comparados àqueles com prolactinemia normal ($p = 0,046$). Foi visto também uma tendência a níveis maiores de prolactina no grupo de pacientes com IL-6 elevada, mas sem significância estatística ($p = 0,27$).

Em relação à PCRus, nos pacientes em estágio 4 houve tendência àqueles com prolactina elevada apresentarem níveis elevados, mas sem significância estatística ($p = 0,06$). Não houve correlação entre prolactinemia, albumina e ferritina nos estágios da DRC avaliados no estudo.

O achado nos pacientes dialíticos com relação à prolactina e IL-6 pode indicar a via inflamatória, com aterosclerose acelerada, como responsável pelo aumento de mortalidade neste subgrupo específico de pacientes.

No entanto, o estudo realizado foi um corte transversal com o poder apenas de gerar hipóteses. O número de indivíduos em cada estágio da DRC e, em cada estágio subdividido em pacientes com prolactina normal e prolactina elevada, tornou a amostra pequena em cada subgrupo.

São necessários estudos prospectivos, com um número maior de pacientes em cada estágio, avaliando-se também outras variáveis potenciais confundidoras neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

ABEYWARDENA M.Y., LEIFERT W.R., WARNES K.E., VARGHESE J.N., HEAD R.J. Cardiovascular biology of interleukin-6. *Curr Pharm Des*, v. 15, n. 15, p. 1809–21, 2009.

ABRAHAM G., SUNDARAM V., SUNDARAM V., *et al.* C-Reactive protein, a valuable predictive marker in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, v. 20, n. 5, p. 811-815, 2009.

AL SHAHI H., SHIMADA K., MIYAUCHI K., *et al.* Elevated Circulating Levels of Inflammatory Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Vasc Med*, v. 2015, p. 1-8, 2015.

AMDUR R. L., MUKHERJEE M., GO A., *et al.* Interleukin-6 Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study. *PLoS One*, v. 11, n. 2, p. 1-12, 2016.

ANDERSON A.H. *et al.* Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*, v. 60, n. 2, p. 250–61, 2012.

ARMSTRONG E.J., MORROW D.A., SABATINE M.S. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: Part II—Acute- phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation*, v. 113, n. 7, e152–e155, 2006.

ASTOR B.C. *et al.* Method of Glomerular Filtration Rate Estimation Affects Prediction of Mortality Risk. *JASN*, v. 20, n. 10, p. 2214–22, 2009.

BARRETO D.V., BARRETO F.C., LIABEU S., TEMMAR M., LEMKE H.D., TRIBOUILLOY C., *et al.* Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, v. 77, n. 6, p. 550–556, 2010.

BASTOS M.G., KIRSZTAJN G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol*, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BERNABEU I., CASANUEVA FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine*, v. 44, n. 2, p. 273-274, 2013.

BLACK S., KUSHNER I., SAMOLS D. C-reactive protein. *J Biol Chem*, v. 279, n. 47, p. 48487-48490, 2004.

BRY-GAULLARD H., TOURAINE P., MAMZER-BRUNEEL M. F., SIMOES-VAZ A., KUTTENN F., LEGENDRE C. Complete regression of a major hyperprolactinaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, v. 14, n. 2, p. 466–468, 1999.

CARRERO J.J., KYRIAZIS J., SONMEZ A., TZANAKIS I., QURESHI A.R., STENVINKEL P., *et al.* Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 7, n. 2, p. 207-15, 2012.

CEJKOVA P., FOJTIKOVA M., CERNA M. Immunomodulatory role of prolactin in diabetes development. *Autoimmun Rev*, v. 9, n. 1, p. 23-27, 2009.

CIRESI A., AMATO M.C., GUARNOTTA V., LO CASTRO F., GIORDANO C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol*, v. 79, n. 6, p. 845-52, 2013.

DE JAGER D. J., GROOTENDORST D. C., JAGER K. J., VAN DILK P. C., TOMAS L. M., ANSELL D., *et al.* Cardiovascular and non-cardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*, v. 302, n. 16, p. 1782-9, 2009.

DON B.R., KAYSEN G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*, v. 17, n. 6, p. 432-437, 2004.

DORSHKIND K., HORSEMAN N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrine Reviews*, v. 21, n. 3, p. 292-312, 2000.

EARLEY A. *et al.* Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Annals of internal medicine*, v. 156, n. 11, p. 785-95, 2012.

EKNOYAN G., LAMEIRE N., ECKARDT K. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*, v.3, n.1, 2012.

ESPOSTI E.D., STURANI A., SANTORO A. Effect of bromocriptine treatment on prolactin, noradrenaline and blood pressure in hypertensive haemodialysis patients *Clinical Science*, v. 69, n. 1, p. 51-56, 1985.

FISHBANE S., KALANTAR-ZADEH K., NISSENSON A.R. Serum ferritin in chronic kidney disease: Reconsidering the upper limit for iron treatment. *Semin Dial*, v. 17, n. 5, p. 336-341, 2004.

FOLEY RN; PARFREY PS; SARNAK MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, v. 32, n. 5 Suppl 3, p. 112-9, 1998.

GABAY C., KUSHNER I. Acute - Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med*, v. 340, n. 6, p. 448 - 454, 1999.

GARG AX *et al.* Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney international*, v. 61, n. 4, p. 1486-94, 2002.

GASENVOORT RT, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN BR, JAFAR TH, HEERSPINK HJ, MANN JF, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, v. 382, n. 9889, p. 339-352, 2013.

GEORGIOPOULOS *et al.* Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*, v. 54, n. 1, p. 98-105, 2009.

GILLUM R.F., MAKUC D.M. Serum albumin, coronary heart disease, and death. *Am Heart J*, v. 123, n. 2, p. 507-513, 1992.

GIVERTZ M.M. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, v. 127, n. 20, p. 622-627, 2013

GO A.S., CHERTOW G.M., FAN D., MCCULLOCH C.E., *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, v. 351, n. 13, p. 1296-1305, 2004.

GOPAL D., KALOGEROPOULOS A.P., GEORGIOPOULOU V.V., TANG W.W.H., METHVIN A., SMITH A.L., *et al.* Serum Albumin Concentration and Heart Failure Risk. *Am Heart J*, v. 160, n. 2, p. 279-285, 2010.

GRAD E., DANENBERG H.D. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? *Blood Rev*, v. 27, n. 1, p. 23-29, 2013.

HAMER R.A., EL NAHAS A.M. The burden of chronic kidney disease. *BMJ*, v. 332, n. 7541, p. 563-564, 2006.

HARING R. *et al.* Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*, v. 35, n. 18, p. 1215-1221, 2014.

HEINRICH P.C., CASTELL J.V., ANDUS T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*, v. 265, n. 3, p. 621-636, 1990.

HILFIKER-KLEINER D., KAMINSKI K., PODEWSKI E., BONDA T., SCHAEFER A. *et al.* A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*, v. 128, n. 3, p. 589-600, 2007.

HORSEMAN N.D., GREGERSON K.A. Prolactin actions. *J Mol Endocrinol*, v. 52, n. 1, p. 95-106, 2013.

IGNACAK A, KASZTELNIK M, SLIWA T, *et al.* Prolactin – not only lactotrophin. *J Physiol Pharmacol*, v. 63, n. 5, p. 435-443, 2012.

IMRICH R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocr Regul*, v. 36, n. 2, p. 95-106, 2002.

INKER LA. *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Eng J Med*, v. 367, n. 1, p. 20-9, 2012.

INKER LA, ASTOR BC, FOX CH, ISAKOVA T, LASH JP, PERALTA CA, *et al.*

KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, v. 63, n. 5, p. 713-35, 2014.

JIANG X. B., LI C. L., HE D. S., MAO Z. G., LIU D. H., FAN X., *et al.* Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary*, v. 17, n. 3, p. 232-9, 2014.

KALANTAR-ZADEH K., DON B.R., RODRIGUEZ R.A., HUMPHREYS M.H. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, v. 37, n. 3, p. 564–572, 2001.

KALANTAR-ZADEH K., KALANTAR-ZADEH K., LEE G.H. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 1 Suppl 1, p. 9-18, 2006.

KANDA T., TAKAHASHI T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Hear J*, v. 45, n. 2, p. 183-193, 2004.

KATO S., CHMIELEWSKI M., HONDA H., *et al.* Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, v. 3, n. 5, p. 1526-1533, 2008.

KEITH D.S. *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*, v. 164, n. 6, p. 659–63, 2004.

KELL D.B., PRETORIUS E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, v. 6, n. 4, p. 748-773, 2014.

KIECHL S., WILLEIT J., EGGER G., POEWE W., OBERHOLLENZER F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the bruneck study. *Circulation*, v. 96, n. 10, p. 3300–3307, 1997.

KITAGAWA K. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke*, v. 45, n. 10, p. 2924-2929, 2014.

KOTTGEN, A. *et al.* Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*, v. 18, n. 4, p. 1307–15, 2007.

KOENIG W., SUND M., FRÖHLICH M., FISCHER H. G., LÖWEL H., DÖRING A., *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*, v. 99, n. 2, p. 237-42, 1999.

LEE Y. Molecular Actions of Prolactin in the Immune System. *Exp Biol Med*, v. 215, n. 1, p. 35-52, 1997.

LEE S.J., JUNG Y.C., JEON D.O., *et al.* High serum C-reactive protein level predicts mortality in patients with stage 3 chronic kidney disease or higher and diabetic foot infections. *Kidney Res Clin Pract*, v. 32, n. 4, 171-176, 2013.

LEE B.T., AHMED F.A., HAMM L.L. *et al.* Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, v. 16, p. 77, 2015.

LIBBY P., RIDKER P.M., MASERI A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, v. 105, n. 9, p. 1135-1143, 2002.

LIBBY P. *et al.* Inflammation in Atherosclerosis - From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol*, v. 54, n. 23, p. 2129-2138, 2009.

LONDON G.M., PARFREY P.S. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther*, v. 4, n. 3, p. 194-211, 1997.

LUGON J.R. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde pública. *J Bras Nefrol*, v. 31, (Supl 1), p. 2-5, 2009.

MATHISEN U.D. *et al.* Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol*, v. 22, n. 5, p. 927-37, 2011.

MEGUID EL NAHAS A., BELLO A.K. Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet*, v. 365, n. 9456, p. 365:331-40, 2005.

MENON V., WANG X., GREENE T., *et al.* Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, v. 42, n. 1 SUPPL. 2, p. 44-52, 2003.

MENON V., GREENE T., WANG X., *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*, v. 68, n. 2, p. 766-772, 2005.

MOLITCH M.E. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v. 30, n. 3, p. 585-610, 2001.

NIEMCZYK S., NIEMCZYK L., ROMEJKO-CIEPIELEWSKA K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol*, v. 63, n. 3, p. 250-257, 2012.

ORBACH H., SHOENFELD Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, v. 6, n. 8, p. 537-542, 2007.

PALA N.A., LAWAY B.A., MISGAR R.A., DAR R.A. Metabolic abnormalities in patients with prolactinoma: response to treatment with cabergoline. *Diabetol Metab Syndr*, p. 1-6, 2015.

PANNEN B.H.J., ROBOTHAM J.L. The acute-phase response. *New Horiz*. v. 3, n. 2, p. 183-197, 1995.

PEARSON T.A., MENSAH G.A., ALEXANDER R.W., ANDERSON J.L., CRIQUI M., *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PECOITS-FILHO R., LINDHOLM B., AXELSSON J., STENVINKEL P. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, v. 18, n. 6, p. 1042-1045, 2003.

PECOITS-FILHO R., BÁRÁNY P., LINDHOLM B., HEIMBURGER O., STENVINKEL P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*, v. 17, n. 9, p. 1684-1688, 2002.

RAO M., GUO D., PERIANAYAGAM M.C. *et al.* Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, v. 45, n. 2, p. 324-333, 2005.

RAYMOND R.J., DEHMER G.J., THEOHARIDES T.C. *et al.* Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*, v. 141, n. 3, p. 435-438, 2001.

REUWER A.Q., VAN EIJK M., *et al.* The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *The Journal of endocrinology*, v. 208, n. 2, p. 107-117, 2011.

RIDKER P.M., HENNEKENS C.H., BURING J.E., RIFAI N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, v. 342, n. 12, p. 836-43, 2000.

RIDKER P.M., RIFAI N., STAMPFER M.J., HENNEKENS C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, v. 101, n. 15, p. 1767-72, 2000.

RIDKER P.M. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*, v. 67, n. 6, p. 712-723, 2016.

ROCHA V.Z., LIBBY P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, v. 6, n. 6, p. 399-409, 2009.

ROSS R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*, v. 340, n. 2, p. 115-126, 1999.

ROS S, CARRERO JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia*, v. 33, n. 2, p. 181-7, 2013.

RUS H.G., VLAICU R., NICULESCU F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*, v. 127, n. 2, p. 263-271, 1996.

SARNAK, M. J. *et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clinical nephrology*, v. 57, n. 5, p. 327–35, 2002.

SARWAR N, BUTTERWORTH AS, FREITAG DF, *et al.* IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *The Lancet*, v. 379, n. 9822, p. 1205–1213, 2012.

SCHALK BW, VISSER M, BREMMER MA, *et al.* Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Am J Epidemiol*, v. 164, n. 10, p. 969–977, 2006.

SCHELLER J, CHALARIS A, SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*, v. 1813, n. 5, p. 878-888, 2011.

SCHIFFRIN E. L., LIPMAN M. L., MANN J. F. E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, v. 116, n. 1, p. 85–97, 2007.

SCHUETT H, LUCHTEFELD M, GROTHUSEN C, GROTE K, SCHIEFFER B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*, v. 102, n. 2, p. 215–222, 2009.

SEMPOS C.T., LOOKER A.C., GILLUM R.F., MCGEE D.L., VUONG C.V., JOHNSON C.L. Serum ferritin and death from all causes and cardiovascular disease: the NHANES II mortality study. *Annals of Epidemiology*, v. 10, n. 7, p. 441–448, 2000.

SERRI O., LI L., MAMPUTU J. C., BEAUCHAMP M. C., MAINGRETTE F., RENIER G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 64, n. 4, p. 366-70, 2006.

SIEVERTSEN G.D., LIM V.S., NAKAWATASE C., FROHMAN L.A. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 50, n. 5, p. 846, 1980.

SLIWA K., BLAUWET L., TIBAZARWA K., LIBHABER E., SMEDEMA J.P., *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121: 1465-1473. 2010

STEVENS L.A. *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*, v. 51, n. 3, p. 395–406, 2008.

SULIMAN M.E., STENVINKEL P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, v. 19, n. 3, p. 329-45, 2008.

SUNG K.C., KANG J.H., SHIN H.S. Relationship of Cardiovascular Risk Factors and Serum Ferritin with C- reactive Protein. *Archives of Medical Research*, v. 38, n. 1, p.

121–125, 2007.

TRACY R.P., LEMAITRE R.N., PSATY B.M., IVES D.G., EVANS R.W., CUSHMAN M. *et al.* Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 17, n. 6, p. 1121-7, 1997.

TUZCU A, BAHCECI M, DURSUN M, TURGUT C, BAHCECI S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest*, v. 26, n. 4, p. 341-346, 2003.

VILAR L., FLESERIU M., BRONSTEIN M. D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 58, n. 1, p. 9-22, 2014.

VILAR L., NAVES L. A. Avaliação diagnóstica da hiperprolactinemia. In: Vilar L, et al (editores). *Endocrinologia Clínica*, 5^a ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; p. 39-49, 2013

WILLERSON J.T., RIDKER P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, v. 109, n. 21, p. II2-II10, 2004.

WONG *et al.* The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*, v. 28, n. 6, p. 631-641, 2012.

YAMASHITA H., SHIMADA K., SEKI E., MOKUNO H., DAIDA H. Concentrations of interleukins, interferon and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology*, v. 91, n. 2, p. 133–136, 2003.

YEUN J.Y., KAYSEN G.A. Factors influencing serum albumin in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, v. 32, n. 6, p. 118–125, 1998.

YEUN J.Y., LEVINE R.A., MANTADILOK V., KAYSAN G.A. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, v. 35, n. 3, p. 469–476, 2000.

YILDIZ G., MAĞDEN K., ABDULKERIM Y., OZCICEK F., HÜR E., CANDAN F. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? *Minerva Med*, v. 104, n. 6, p. 613-23, 2013.

YILMAZ M.I., STENVINKEL P., CARRERO J.J., *et al*: Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function: Clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*, v. 26, n. 11, p. 3537–3543, 2011.

ZIMMERMANN J., HERRLINGER S., PRUY A., METZGER T., WANNER C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, v. 55, n. 2, p. 648-58, 1999.

ZOCCALI C., TRIPEPI G., MALLAMACI F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol*, v. 17, n. 12, p. 169-173, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “*Prolactina e marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica*”, que está sob a responsabilidade do pesquisador Dr. Marclébio Manuel Coêlho Dourado, o qual pode ser localizado no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE), cujo endereço é a Avenida Prof. Moraes Rego S/N, Cidade Universitária, CEP 50.670.901 - Telefone(s): 81- 2126.3537/ 81-91157540; E-mail – marclebio@yahoo.com.br).

Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o(a) Sr.(a) não será penalizado(a) de forma alguma. O(a) senhor(a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O presente estudo tem como objetivos mais bem definir as características bioquímicas e hormonais nos pacientes com doença renal crônica e, principalmente, determinar a prevalência de hiperprolactinemia e o perfil inflamatório nesses indivíduos.

Participando deste estudo, o(a) Sr.(a) deverá comparecer no próprio ambulatório de nefrologia onde visita seu médico periodicamente para realizar consultas médicas. Em uma dessas visitas, serão realizados procedimentos médicos aos quais o(a) Sr.(a) já está habituado (você conversará com seu médico durante uma consulta médica, ele lhe examinará e pedirá alguns exames). No caso dos exames de sangue, serão coletados aproximadamente 15 mL de sangue por punção de veia do antebraço para exames laboratoriais de rotina, bem como para dosagens hormonais.

Os desconfortos e riscos serão os de coleta sanguínea. No local da punção poderá ocorrer dor, vermelhidão, inchaço e hematomas, mas tais efeitos indesejados serão minimizados pela experiência do profissional que irá realizar o procedimento. Como benefício direto o(a) senhor(a) receberá o eventual diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo e hiperprolactinemia, o que acarretará em menor risco cardiovascular e melhor qualidade de vida. Como benefício indireto o estudo possibilitará uma melhor caracterização das manifestações clínicas, bioquímicas e hormonais dos pacientes com doença renal crônica atendidos no Ambulatório de Nefrologia do HC-UFPE.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

Os dados coletados serão guardados no endereço acima informado, no computador pessoal do pesquisador principal, por um período de 5 anos. Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

O(a) Sr.(a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos,

comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “*Prolactina e marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica*”, como voluntário(a).

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, em _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____ Data ____/____/____

Nome: _____ Data ____/____/____

APÊNDICE B

FICHA AVALIAÇÃO

Data da consulta:

NOME _____ Sexo ☐ M ☐ F
 PRONTUÁRIO DRC _____ Início de acompanhamento _____ DN __/__/__
 IDADE _____ RG HC _____
 ENDEREÇO: _____ BAIRRO _____
 Telefones: _____ / _____ E-mail: _____
 Cidade _____
 Raça : ☐ Negro ☐ Não-negro Peso _____ Kg Altura _____ cm IMC _____

ETIOLOGIA DA DRC

☐ DM (t____) ☐ HAS (t____) ☐ Glomerulopatia (____) ☐ DRPAD ☐ PNC
☐ indeterminado ☐ OUTRAS _____

COMORBIDADES

☐ HAS ☐ DM ☐ DAC ☐ AVC ☐ Obesidade ☐ Hipotireoidismo ☐ Hipertireoidismo
☐ Hist familiar de DAC ☐ Sedentarismo
☐ OUTRAS _____

EXAMES LABORATORIAIS

<u>Hb</u>	<u>PRL</u>	<u>IL-6</u>	<u>Cr</u>
<u>PCRus</u>	<u>Ferritina</u>	<u>Alb</u>	<u>CisC</u>
<u>Gli</u>			

Medicações em uso:

Uso de antibióticos ☐ sim ☐ não

Se em hemodiálise:

Mais de 6 meses: ☐ sim ☐ não

Acesso vascular: ☐ FAV ☐ cateter

APÊNDICE C

Cover Letter e comprovante de submissão à *Pituitary*

Hyperprolactinemia and inflammation in patients with chronic kidney disease

Manuscript Number:	PITU-D-16-00110
Full Title:	Hyperprolactinemia and inflammation in patients with chronic kidney disease
Article Type:	Original research manuscript
Keywords:	Prolactin; Inflammation; Interleukin-6; Chronic Kidney Disease; Hemodialysis
Corresponding Author:	Marclébio Dourado Universidade Federal de Pernambuco Recife, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Pernambuco
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Marclébio Dourado
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Marclébio Dourado
	Lucio Vilar, Professor
	Lucila Valente, Professor
	Luís Sette, Professor
	Marcelo Pereira
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	

Powered by Editorial Manager® and ProDuXion Manager® from Aries Systems Corporation

Submissions Being Processed for Author Marclébio Dourado

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

Action ▲	Manuscript Number ▲▼	Title ▲▼	Initial Date Submitted ▲▼	Status Date ▲▼	Current Status ▲▼
Action Links	PITU-D-16-00110	Hyperprolactinemia and inflammation in patients with chronic kidney disease	May 19, 2016	May 19, 2016	Submitted

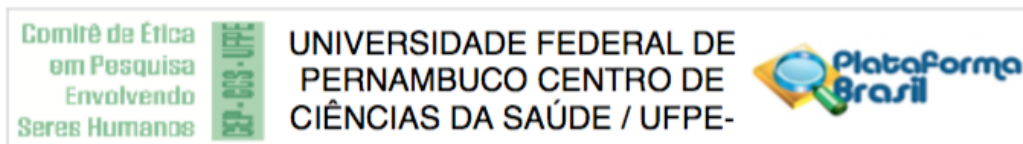
Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)

ANEXOS

ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência dos níveis de TSH e Prolactina no risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Marclébio Manuel Coêlho Dourado

Versão: 1

CAAE: 37980714.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 098205/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência dos níveis de TSH e Prolactina no risco cardiovascular em pacientes com doença renal crônica
Pesquisador Responsável: Marclébio Manuel Coêlho Dourado
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 37980714.1.0000.5208
Submetido em: 30/10/2014
Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção: PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_411663

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1
 - Projeto Original (PO) - Versão 1
 - Documentos do Projeto
 - Folha de Rosto - Submissão 1
 - Informações Básicas do Projeto - Subm
 - Outros - Submissão 1
 - Projeto Detalhado / Brochura Investiga
 - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
 - Apreciação 1 - Universidade Federal de I
 - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação *	Pesquisador Responsável *	Versão *	Submissão *	Modificação *	Situação *	Exclusiva do Centro Coord. *	Ações
PO	Marclébio Manuel Coêlho Dourado	1	30/10/2014	20/11/2014	Aprovado	Não	

ANEXO B: INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÃO NA *PITUITARY*

Instructions for Authors

Types of papers

Pituitary publishes original basic and applied work in the field of hypothalamic-pituitary molecular biology, biochemistry, pathophysiology, clinical diagnosis and management, neurosurgery and radiation therapy. Regular articles, Letters to the Editor as well as solicited and unsolicited reviews are peer-reviewed by the Editor, member of the Editorial Board and ad hoc reviewers.

Letters to the Editor – Text is limited to 750 words, with no abstract. There may be 1 figure, up to 3 references, and no more than 3 authors, with author affiliations only including main institution, place name and (state plus) country (i.e. no departments, etc.)

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (zip, 182 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a

substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

Journal article Hamburger, C.: Quasimonotonicity, regularity and duality for nonlinear systems of partial differential equations. *Ann. Mat. Pura Appl.* 169, 321–354 (1995)

Article by DOI Sajti, C.L., Georgio, S., Khodorkovsky, V., Marine, W.: New nanohybrid materials for biophotonics. *Appl. Phys. A* (2007). doi:10.1007/s00339-007-4137-z

Book Geddes, K.O., Czapor, S.R., Labahn, G.: *Algorithms for Computer Algebra*. Kluwer, Boston (1992)

Book chapter Broy, M.: Software engineering — from auxiliary to key technologies. In: Broy, M., Denert, E. (eds.) *Software Pioneers*, pp. 10–13. Springer, Heidelberg (2002)

Online document Cartwright, J.: Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1> (2007). Accessed 26 June 2007

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see: [ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Definition: Black and white graphic with no shading.

Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Color Art

Color art is free of charge for online publication.

If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.

If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.

Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

Figures should be submitted separately from the text, if possible.

When preparing your figures, size figures to fit in the column width.

For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.

For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that:

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Scientific style

Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

Ethical Responsibilities of authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.

The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”)).

A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).

No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions

No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the

institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.

Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

Changes of authorship or in the order of authors are not accepted **after** acceptance of a manuscript.

Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance or publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.

The author's institution may be informed.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest
 Research involving Human Participants and/or Animals
 Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

Disclosure of potential conflicts of interest

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it

is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors.

Research involving human participants

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence:

“For this type of study formal consent is not required.”

After acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer’s web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints. Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer’s online platform SpringerLink.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.