

RAMON AUGUSTO FERREIRA DE SOUZA

**ALBUMINÚRIA DE BAIXO GRAU E A RELAÇÃO COM O RISCO
CARDIOVASCULAR EM USUÁRIOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO
ARTERIAL E/OU DIABETES MELLITUS ACOMPANHADOS PELA ATENÇÃO
PRIMÁRIA À SAÚDE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Tiago Ricardo Moreira

Coorientadores: Rosângela Minardi M. Cotta
Deise Moura de Oliveira

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2020**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

S729a
2020 Souza, Ramon Augusto Ferreira de, 1991-
Albuminúria de baixo grau e a relação com o risco
cardiovascular em usuários com diagnóstico de hipertensão
arterial e/ou diabetes mellitus acompanhados pela atenção
primária à saúde / Ramon Augusto Ferreira de Souza. – Viçosa,
MG, 2020.

1 dissertação eletrônica (55 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Tiago Ricardo Moreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Medicina e Enfermagem, 2020.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.540>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Sistema cardiovascular - Doenças. 2. Albumina -
Medição. 3. Hipertensão. 4. Diabetes. I. Moreira, Tiago Ricardo,
1982-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Medicina e Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 22. ed. 616.105

Bibliotecário(a) responsável: Euzébio Luiz Pinto CRB-6/3317

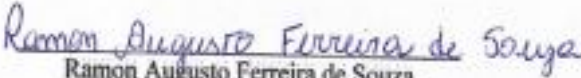
RAMON AUGUSTO FERREIRA DE SOUZA

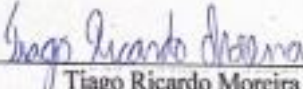
**ALBUMINÚRIA DE BAIXO GRAU E A RELAÇÃO COM O RISCO
CARDIOVASCULAR EM USUÁRIOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO
ARTERIAL E/OU DIABETES MELLITUS ACOMPANHADOS PELA ATENÇÃO
PRIMÁRIA À SAÚDE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para a obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 02 de setembro de 2020.

Assentimento:


Ramon Augusto Ferreira de Souza
Autor


Tiago Ricardo Moreira
Orientador

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

SOUZA, Ramon Augusto Ferreira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 2020. **Albuminúria de baixo grau e a relação com o risco cardiovascular em usuários com diagnóstico de hipertensão arterial e/ou diabetes melittus acompanhados pela atenção primária à saúde.** Orientador: Tiago Ricardo Moreira. Coorientadores: Rosângela Minardi Mitre Cotta e Deise Moura de Oliveira.

A albuminúria moderadamente aumentada é a classificação dada à presença de 30-300 mg de albumina excretada. Estudos recentes indicam que a albuminúria de baixo grau (ABG), quando os níveis de albuminúria são menores que 30 mg/g, está associada a doenças cardiovasculares e, devido a isso, a ABG vem sendo considerada com um importante marcador prognóstico de risco cardiovascular e/ou renal. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar a presença da ABG e a relação com o risco cardiovascular em usuários hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária a saúde. A coleta de dados, a aplicação de questionários, as medidas antropométricas e os exames laboratoriais foram realizados entre agosto de 2017 a abril de 2018. Todos os testes foram bilaterais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados para indicar significância estatística. No ajuste do escore de risco de Framingham $\geq 20\%$ em 10 anos por tercil de albuminúria de baixo grau, foi observado que houve um crescimento com o aumento do tercil de albuminúria e que essa tendência permaneceu mesmo após todos os ajustes realizados. Há associação entre a ABG e síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular em uma amostra representativa de hipertensos e diabéticos, sendo, portanto, um indicador importante.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Hipertensão. Diabetes. Albuminúria.

ABSTRACT

SOUZA, Ramon Augusto Ferreira de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, September, 2020. **Low-grade albuminuria and the relationship with cardiovascular risk in users diagnosed with arterial hypertension and/or diabetes mellitus followed up by primary health care.** Adviser: Tiago Ricardo Moreira. Co-advisers: Rosângela Minardi Mitre Cotta and Deise Moura de Oliveira.

Moderately increased albuminuria is the classification given to the presence of 30-300 mg of excreted albumin. Recent studies indicate that low-grade albuminuria (ABG), when albuminuria levels are less than 30 mg / g, is associated with cardiovascular diseases and, because of this, ABG has been considered an important prognostic marker of cardiovascular risk and/or renal. In this sense, the objective of this work was the evaluation of the presence of ABG and the relationship with cardiovascular risk in hypertensive and diabetic users monitored by primary health care. Data collection, questionnaires, anthropometric measurements and laboratory tests were performed from August 2017 to April 2018. All tests were bilateral, and p values < 0.05 were considered to indicate statistical significance. Adjustment of the Framingham risk score $\geq 20\%$ in 10 years for low-grade albuminuria tertile, it was observed that there was an increase with the increase in the albuminuria tertile and that this trend remained even after all adjustments were made. There is an association between ABG and metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in a representative sample of hypertensive and diabetic patients, being, therefore, an important indicator.

Keywords: Cardiovascular diseases. Hypertension. Diabetes. Albuminuria.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade	19
Quadro 2 – Classificação do estado ponderal do adulto, segundo o IMC e o risco de comorbidades segundo a OMS (2000)	20
Quadro 3 – Classificação do estado ponderal do idoso, segundo o IMC e o risco de comorbidades segundo Lipschitz (1994).....	20
Quadro 4 – Pontos de corte para circunferência da cintura, segundo a OMS (2000)	20
Figura 1 – Número de componentes na síndrome metabólica por tercil de albuminúria de baixo grau	32
Figura 2 – Distribuição do risco de Framingham em 10 anos por sexo e tercil de albuminúria de baixo grau. Risco de 10 anos para doença cardíaca coronária de acordo com o escore de Framingham: > 20% = alto risco; 10-20% = risco intermediário e < 10% = baixo risco	33
Figura 3 – Prevalência da síndrome metabólica e risco de Framingham > 20% em 10 anos (FRS de alto risco) por decil de albuminúria de baixo grau	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência das variáveis demográficas, clínicas e bioquímicas nos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HA) e/ou <i>diabetes mellitus</i> (DM) sem doença renal crônica de Viçosa-MG.	29
Tabela 2 – Idade, características demográficas e clínicas segundo os tercís de albuminúria de baixo grau, ajustadas à população masculina portadora de hipertensão arterial (HA) e/ou <i>diabetes mellitus</i> (DM) sem doença renal crônica de Viçosa – MG.	30
Tabela 3 – Idade, características demográficas e clínicas segundo os tercís de albuminúria de baixo grau ajustadas à população feminina portadora de hipertensão arterial (HA) e/ou <i>diabetes mellitus</i> (DM) sem doença renal crônica de Viçosa-MG.	31
Tabela 4 – Análise de regressão logística para o tercil mais alto da UACR*.....	31
Tabela 5 – Ajuste do escore de risco de Framingham $\geq 20\%$ em 10 anos por tercil de albuminúria de baixo grau	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ABG	Albuminúria de Baixo Grau
DAC	Doença Arterial Coronariana
DC	Doença cardiovascular
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
FRS	<i>Framingham Risk Score</i>
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
RDC	Risco de Doenças Cardiovasculares
TFG	Taxa de Filtração Glomerular.
UACR	<i>Urinary Albumin-Creatinine Ratio</i>

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	10
2 INTRODUÇÃO	11
3 OBJETIVOS	14
3.1 Objetivo geral	14
3.2 Objetivos específicos	14
4 METODOLOGIA	15
4.1 Delineamento de estudo	15
4.2 Local do estudo	15
4.3 População do estudo	16
4.4 Critérios de inclusão	16
4.5 Critérios de não inclusão	16
4.6 Cálculo do tamanho amostral	16
4.7 Aspectos éticos	17
4.8 Coleta de dados	18
4.8.1 Dados sociodemográficos, hábitos de vida e cuidados de saúde.....	18
4.8.2 Dados clínicos.....	19
4.8.3 Dados antropométricos.....	19
4.8.4 Dados bioquímicos.....	21
4.9 Análise dos dados	21
5 PRODUTOS FINAIS	23
5.1 Artigo	23
5.2 Produto técnico	39
6 CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS (CEP) DA UFV	43
ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO	47

1 APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa (UFV). O corpo do trabalho compreende uma introdução geral, objetivos geral e específicos, um artigo científico e uma conclusão geral. O artigo intitulado “**Albuminúria de baixo grau e a relação com o risco cardiovascular em usuários hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária a saúde**” foi submetido à revista *BMC Nephrology e*, posteriormente, aprovado. Além do artigo, esta pesquisa também gerou um produto técnico.

2 INTRODUÇÃO

A albumina é uma proteína do plasma humano, sendo cerca 60% das proteínas totais do plasma. É sintetizada no fígado em velocidade dependente da ingestão proteica. O achado mínimo de albumina na urina é muito usado para avaliar a função renal e a relação albumina/creatinina na primeira micção da manhã é recomendada para a monitorização. Sua detecção primária é de grande importância na prevenção ou no avanço de uma doença renal crônica (SANTOS *et al.*, 2004).

A albuminúria moderadamente aumentada é a classificação dada à presença de 30-300 mg de albumina excretada, medido na urina de 24 horas (método padrão ouro), sendo também definida como uma relação albumina/creatinina urinária (UACR), segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2010). Existem basicamente três métodos diferentes de rastreamento para detectar aumentos na excreção urinária de albumina, a saber: (i) a medida da relação entre as medidas de albumina e creatinina em amostra isolada de urina; (ii) a medida da albuminúria em quantidade de urina obtida dentro de um período de tempo determinado (p. ex. 12 horas noturnas ou diurnas), expressa em microgramas por minuto ($\mu\text{g}/\text{min}$); e (iii) a determinação da quantidade de albumina excretada nas 24 horas, considerada como padrão ouro de determinação da albuminúria (BASTOS; ANDRIOLO; KIRSZTAJN, 2013).

Segundo estudos publicados nos últimos anos, a detecção da albuminúria moderadamente aumentada é uma medida importante para identificar indivíduos com maior risco de doença cardiovascular e com lesão renal passível de progressão para a insuficiência renal. Ainda, outros estudos mostraram que a presença desta estava associada ao aumento do risco relativo de desfechos primários (infarto do miocárdio, AVC ou morte cardiovascular), além do risco de um evento cardiovascular adverso (BASTOS; ANDRIOLO; KIRSZTAJN, 2013).

De acordo com as recomendações da *American Diabetes Association* e da Sociedade Brasileira de Diabetes, a verificação da albuminúria deve ser realizada anualmente em pacientes diabéticos do tipo 1 a partir do quinto ano do diagnóstico e em pacientes com diabetes do tipo 2 a partir do diagnóstico. A presença de albuminúria, também requer maior atenção para as medidas de controle da pressão arterial, que deve ser mantida em níveis inferiores a 130/80 mmHg, assim como para as medidas de controle dos lípidos e glicemia (ZANELLA, 2011).

A albuminúria consiste em um dos principais marcadores laboratoriais de lesão do parênquima renal. É sabido que a sua passagem – assim como a de outras macromoléculas – na parede do vaso causa inflamação e acúmulo de lipídeos, como demonstrado em estudos

experimentais. A captação de proteínas filtradas pelas células epiteliais tubulares pode levar ao acúmulo anormal de proteínas nos endolisossomos e no retículo endoplasmático que, por sua vez, podem estimular a produção de substâncias vasoativas e inflamatórias. Essas substâncias no interstício renal podem levar à proliferação de miofibroblastos, fibrogênese e fibrose. A ocorrência de hipertensão capilar glomerular, albuminúria e reabsorção de proteínas pelas células epiteliais tubulares pode ser a sequência de eventos necessários para o desencadeamento de diversas reações (SBC, 2010).

Além disso, o aumento da pressão intraglomerular, a perda de glicosaminoglicanos carregados negativamente na membrana basal e o aumento do tamanho dos poros nesta membrana também contribuem para a albuminúria. As anormalidades histológicas incluem o espessamento da membrana basal glomerular, o acúmulo de matriz mesangial e o aumento do número de células mesangiais. Alterações no interstício tubular, incluindo espessamento da membrana basal tubular, atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose vascular, também estão presentes (SBC, 2010; MARSHALL, 2004).

A morfologia dos podócitos está anormal e pode haver perda de podócitos. Os podócitos fornecem um suporte estrutural para os capilares glomerulares, tamponam a pressão intraglomerular e constituem a última barreira de passagem das proteínas através do glomérulo. De modo semelhante à membrana basal, os podócitos são revestidos por moléculas carregadas negativamente, as quais auxiliam na repulsão das proteínas aniônicas, como a albumina. Assim, alterações na morfologia e no número de podócitos também podem contribuir para a albuminúria (SBC, 2010; MARSHALL, 2004).

Estudos recentes indicam que a albuminúria de baixo grau (ABG), quando os níveis de albuminúria são menores que 30 mg/g, está associada a doenças cardiovasculares e, devido a isso, a ABG vem sendo considerada como um importante marcador prognóstico de risco cardiovascular e/ou renal nos pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como os diabéticos, os hipertensos e na população em geral (STRASINGER, S. K.; LORENZO, 2009).

Mesmo em níveis extremamente baixos de albuminúria, podem estar associados a aumento no risco cardiovascular, como mostra o Estudo do Coração da Cidade de Copenhague. Pacientes com albuminúria superior a 6,9 mg/dia tiveram um risco relativo de morte de 1,9 e risco de doença coronariana de 2,0. A associação de ABG com eventos cardiovasculares e lesão renal ocorre de forma contínua, então, mesmo em pequenas quantidades de excreção urinária de albumina, existe o risco de desenvolver tais condições (STRASINGER, S. K.; LORENZO,

2009). E ainda, há evidências científicas que associam a presença de ABG com a resistência à insulina e a hipertensão arterial, contribuindo assim para o surgimento de doenças micro e macrovasculares (CUSUMANO, 2006).

Ademais, a ABG se correlaciona com diversos fatores, modificáveis ou não, e é uma ferramenta importante para a avaliação inicial e de seguimento em populações de risco para o desenvolvimento de DRC, sendo ainda considerada um bom marcador de risco cardiovascular global e um marcador precoce e sensível de dano renal (SANTOS *et al.*, 2004). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a presença de ABG em pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes mellitus, aumenta em três vezes o risco de desenvolvimento de isquemia miocárdica e em sete vezes o risco de progressão para DRC (SBC, 2010; ZANELLA, 2011).

O projeto multinacional *Monitoramento de tendências e determinantes em doenças cardiovasculares* (WHO MONICA), da Organização Mundial da Saúde dinamarquesa, aponta que com a discreta elevação na UACR (> 5,8 mg/g), é possível identificar um importante marcador clinicamente relevante para o risco de doença isquêmica cardíaca após ajuste para fatores de risco aterosclerose, como sexo masculino, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, velhice e obesidade (SANTOS *et al.*, 2004). Já no Framingham Heart Study, evidenciou que a excreção de albumina urinária de baixo grau foi associada com aumento do risco de doença cardiovascular e mortalidade em indivíduos não-hipertensos, não diabéticos (ZANELLA, 2011). No entanto, poucos estudos investigaram a associação de albuminúria de baixo grau com fatores de risco cardiovascular em indivíduos com hipertensão e/ou diabetes.

Embora de fácil determinação, a mensuração da ABG em hipertensos e diabéticos visando à identificação de indivíduos pré-dispostos a desenvolverem uma nova DCNT ou passíveis de evoluírem para uma insuficiência renal crônica ainda não é uma prática comum na Atenção Primária à Saúde (JHA, 2013). Nesse sentido, a Atenção Primária à Saúde pode desempenhar um papel fundamental no acompanhamento dos indivíduos com diagnóstico de HA e/ou DM, uma vez que a implementação de políticas públicas de saúde para a redução dos impactos das DCNT's é precisa, oportuna e economicamente viável, diminuindo os gastos nos níveis de atenção secundária e terciária que sobrecarregam os sistemas de saúde, além de melhorar a qualidade de vida da população (SANTOS *et al.*, 2004).

Este estudo se justifica por contribuir com dados epidemiológicos sobre a ABG em pacientes hipertensos e/ou diabéticos no âmbito da Atenção Primária à Saúde, os quais poderão

auxiliar os profissionais e gestores de saúde no estabelecimento de políticas e ações que beneficiem a saúde dessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a presença da albuminúria de baixo grau e a relação com o risco cardiovascular em usuários hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária a saúde.

3.2 Objetivos específicos

- caracterizar a população estudada quanto ao perfil sociodemográfico, clínico e hábitos de vida;
- investigar a associação entre a albuminúria de baixo grau e as variáveis sociodemográficas, clínicas e hábitos de vida.

4 METODOLOGIA

O presente estudo é um recorte do projeto pioneiro intitulado “*Prevenção de agravos e enfermidades em portadores de hipertensão arterial no contexto da atenção primária à saúde: a doença renal crônica em pauta*”, o qual foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), em conformidade com o Edital Fapemig 14/2013 (Processo número FAPEMIG CSA – APQ – 03510-13), na Linha temática Vigilância em Saúde/Doenças crônicas não transmissíveis. O estudo pioneiro foi desenvolvido nos Laboratórios de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e no Programa de Inovação em Docência Universitária (PRODUS) da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

4.1 Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo observacional, de caráter transversal e natureza quantitativa, realizado com indivíduos com diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e ou Diabetes Mellitus (DM), acompanhados pelas 16 equipes da Estratégia Saúde da Família (ESF) do município de Viçosa, no período de agosto de 2017 a abril de 2018.

4.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Viçosa, município da Zona da Mata de Minas Gerais. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a área da unidade territorial de Viçosa tem uma extensão de 299,418Km² (dados de 2018) e uma população de 72.220 habitantes com densidade demográfica de 241,20 hab/km² segundo o último Censo (2010) e uma população estimada de 78.286 para 2018.

Segundo o relatório da cobertura populacional estimada de equipes de Saúde da Família (ESF) do Departamento de Atenção Básica (DAB), no período de agosto de 2017, data do início da coleta de dados, a cobertura da Atenção Básica (AB) no município de Viçosa era realizada por 18 equipes, compreendendo uma cobertura de 79,76% do município, correspondente a uma população estimada de 62.100 do total de 77.863 habitantes do município (DAB, 2017). As 18 (dezoito) ESF funcionam em 16 (dezesseis) UBS, sendo que as equipes de São José/Cidade Nova e Barrinha funcionam em uma mesma UBS, assim como as equipes de Nova Viçosa e Posses.

Todas as ESF de Viçosa foram convidadas a participar do estudo, porém 2 (duas) equipes não aceitaram o convite devido, segundo os enfermeiros coordenadores das equipes, à dificuldade de adesão dos usuários às atividades desenvolvidas na UBS.

4.3 População do estudo

Foram realizadas reuniões com funcionários da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) do município para fornecimento aos pesquisadores de dados que contemplassem todos os indivíduos com diagnóstico de HAS e/ou DM acompanhados nas UBS. Após o levantamento solicitado, segundo os dados da SMS de Viçosa, o município possuía, no ano de 2017, 6.624 indivíduos com diagnóstico de HAS e/ou DM.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos os participantes com idade igual ou superior a 18 anos, que possuíam diagnóstico de HAS e/ou DM com acompanhamento pela ESF e que aceitaram participar do estudo após o devido esclarecimento.

4.5 Critérios de não inclusão

Foram excluídos os participantes que não compareceram à coleta no dia programado, as gestantes, os indivíduos com história de uso abusivo de álcool e/ou drogas, os indivíduos que apresentavam condições clínicas graves com necessidade de atendimento especializado, os indivíduos com diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) já estabelecido e aqueles incapazes de locomoção até os locais de coleta como, por exemplo, os acamados.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado por meio da calculadora estatística para tamanho amostral *Statcalc* do programa Epi-Info[®] versão 7.2.2.6., considerando-se como base a população de hipertensos e diabéticos registrados na SMS de Viçosa para o ano de referência de 2017.

A definição da amostra ocorreu por meio da fórmula para estimativa de prevalência, considerando-se 50% de prevalência esperada do fenômeno, 5% de margem de erro amostral, 50% de efeito do conglomerado, 10% de recusas e/ou perdas, 20% para controle de fatores de confusão e 95% de nível de confiança. Sendo assim, foram calculados a participação de 719 indivíduos com diagnóstico de HAS e/ou DM acompanhados nas 16 eSF que aceitaram participar da pesquisa.

Entretanto, um número maior de pessoas foi convidado a participar do estudo, visando à preservação do número amostral a ser alcançado, compondo a amostra final de 841 pacientes, correspondendo a 12,23% do total.

4.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa original – *Prevenção de agravos e enfermidades em indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial no contexto da atenção primária à saúde: a doença renal crônica em pauta* – seguiu todas as normas regulamentares de pesquisas envolvendo seres humanos, segundo a resolução N°. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), tendo sido submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV), sob o número 1203173/2015.

Aos indivíduos participantes do estudo foram solicitadas leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo-lhes ainda garantido a confidencialidade das informações e o anonimato dos mesmos.

Quanto ao procedimento de coleta do material biológico, as punções venosas e coletas das amostras sanguíneas foram realizadas por profissionais treinados para o procedimento e capacitados para a orientação quanto às possíveis complicações. A técnica não se diferiu de qualquer coleta sanguínea rotineira dos laboratórios de análises clínicas convencionais e as complicações relacionadas foram tidas como raras e geralmente de pequeno porte. Entretanto, em função da natureza do estudo, foi constatada a possibilidade de ocorrência de desconfortos ou riscos no local da punção venosa no antebraço dos participantes, local de escolha para coleta de sangue, a saber: ocorrência de alguma dor decorrente da punção da pele no momento da coleta e ocorrência de pequena perda sanguínea procedente da veia puncionada, gerando um ligeiro desconforto que desaparece em poucos dias.

Foram ainda esperados desconfortos inerentes ao relato de informações pessoais concernentes às perguntas do questionário. Para contornar tal desconforto, os participantes

tiveram total liberdade para não responder qualquer das perguntas se, porventura, lhe causasse constrangimento. Os riscos foram considerados mínimos e restritos ao manuseio das informações concedidas, ainda mais reduzidos pela não identificação dos sujeitos.

Como benefícios da pesquisa foram esperados a detecção precoce de problemas de saúde relacionados aos exames realizados permitindo seu diagnóstico, acompanhamento, prevenção e tratamento adequados. Todos os indivíduos que apresentaram exames com alguma alteração do padrão de normalidade foram encaminhados para o médico da ESF para que as medidas terapêuticas necessárias fossem aplicadas.

4.8 Coleta de dados

As estratégias para o recrutamento dos participantes da pesquisa foram pactuadas através de reuniões prévias entre os pesquisadores e os enfermeiros e Agentes Comunitários de Saúde (ACS) das UBS do município para sensibilizá-los quanto ao projeto. Nessas reuniões, ficou estabelecido que os convites para comparecimento à UBS em data e local definidos seriam feitos através dos ACS com, pelo menos, 15 dias de antecedência.

Um estudo piloto foi realizado, antes de iniciar a coleta de dados, com um grupo de indivíduos hipertensos e/ou diabéticos não acompanhados pelas ESF para testar os procedimentos do estudo e realizar as adequações necessárias.

Os dados foram coletados entre os meses de agosto de 2017 a abril de 2018, nas próprias UBS. A partir de mutirões, realizou-se a avaliação antropométrica, a aferição de pressão arterial e a aplicação de questionários semiestruturados. Um grupo de 10 pesquisadores, previamente capacitados, se revezou na aplicação dos questionários. As coletas de materiais biológicos (sangue e urina) para a realização de exames bioquímicos foram realizadas por um laboratório especializado previamente credenciado ao projeto.

4.8.1 Dados sociodemográficos, hábitos de vida e cuidados de saúde

Para a coleta dos dados concernentes às variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e de cuidados de saúde foi utilizado um roteiro de entrevista semiestruturado elaborado pela equipe de pesquisadores do projeto pioneiro a partir da literatura científica e de uma dissertação (RIBEIRO, 2010) desenvolvida no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da Universidade Federal de Viçosa (PPGCN/UFV). Os participantes foram questionados quanto à

idade, sexo, etnia, escolaridade, ocupação, renda familiar, uso de tabaco e bebida alcóolica, presença de patologias, uso de medicamentos, história familiar de DRC e consumo de sal, açúcar e óleo domiciliar.

Para a avaliação da atividade física foi utilizada a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), traduzida para o português e validada no Brasil por Matsudo e colaboradores (2001).

4.8.2 Dados clínicos

As variáveis clínicas examinadas foram os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). A pressão arterial (PA) foi aferida por profissionais capacitados das eSF de acordo com os procedimentos recomendados pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS MVB, 2016) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBN) e classificada conforme critérios abaixo (QUADRO 1).

Quadro 1 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-Hipertensão	121 – 139	81 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016).

Nota: Quando a PAS e a PAD se situam em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se $PAS \geq 140$ mm Hg e $PAD < 90$ mm Hg, devendo, a mesma, ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

4.8.3 Dados antropométricos

As medidas antropométricas avaliadas foram os perímetros da cintura, abdominal, do quadril e do braço; as pregas cutâneas bicipital, tricípital, subescapular e supra-iliaca; o peso e a estatura. Foi ainda calculado o Índice de Massa Corporal (IMC). O peso foi obtido por meio de balança eletrônica, com capacidade de 150 kg e divisão de 50 gramas. A estatura foi aferida utilizando-se um antropômetro portátil, constituído por plataforma metálica para

posicionamento dos indivíduos e coluna de madeira desmontável contendo fita milimétrica e cursor para leitura, de acordo com as técnicas propostas por Jelliffe (1968). O IMC foi calculado por meio da relação entre o peso e a estatura ao quadrado [peso (kg)/altura(m)²], e classificado de acordo com os critérios da OMS (WHO, 2000) para os adultos e de acordo com o critério de Lipschitz (1994) para idosos conforme os Quadros 2 e 3.

Quadro 2 – Classificação do estado ponderal do adulto, segundo o IMC e o risco de comorbidades segundo a OMS (2000)

Classificação	Valor de IMC	Risco de comorbidade
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Eutrofia	18,5 – 24,9	Baixo
Sobrepeso	25 – 29,9	Aumentado
Obesidade grau I	30 – 34,9	Moderado
Obesidade grau II	35 – 39,9	Grave
Obesidade grau III	> 40	Muito Grave

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Quadro 3 – Classificação do estado ponderal do idoso, segundo o IMC e o risco de comorbidades segundo Lipschitz (1994)

Classificação	Valor de IMC (Kg/m²)
Desnutrição	< 22
Risco Nutricional	22 – 24
Eutrofia	24 – 27
Sobrepeso: Homens	27 – 30
Mulheres	27 – 32
Obesidade: Homens	> 30
Mulheres	> 32

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Para aferir a circunferência da cintura foi utilizada uma fita inextensível e a medida foi realizada no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela. Os valores, em centímetros, foram classificados em relação ao risco para as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e as complicações metabólicas de acordo os pontos de corte (Quadro 4) propostos pela OMS (WHO, 2000).

Quadro 4 – Pontos de corte para circunferência da cintura, segundo a OMS (2000)

Sexo	Aumentado	Muito aumentado
Homens	≥ 94	≥ 102
Mulheres	≥ 80	≥ 88

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

4.8.4 Dados bioquímicos

Os participantes receberam, juntamente com o convite, um coletor de urina e também foram orientados quanto à manutenção da dieta usual durante o dia e a observação do jejum de 12h antes da coleta do sangue.

Os materiais biológicos foram coletados e analisados em um único laboratório do município de Viçosa-MG, o qual foi credenciado para esse fim. As análises foram realizadas utilizando-se kits comerciais e as técnicas e os critérios de classificação dos valores encontrados foram os de referência do laboratório.

Os exames bioquímicos realizados foram Fósforo, Cálcio, Albumina sérica, Creatinina, Microalbuminúria, Glicose de jejum (mg/dL), a Hemoglobina glicosilada, os níveis séricos de Triglicerídeos (TG) (mg/dL), Colesterol total (CT) (mg/dL) e suas frações: a Lipoproteína de alta densidade ou *High density lipoprotein* (HDL) e a Lipoproteína de baixa densidade ou *Low density lipoprotein* (LDL).

Por terem sido utilizadas no estudo as dosagens bioquímicas de albumina e creatinina, será possível obter posteriormente o limiar da razão albumina/creatinina na urina, classificando-se esses indivíduos como possuidores de ABG, sem correções para gênero.

4.9 Análise dos dados

Para caracterizar a população quanto às variáveis em estudo, foi realizada uma análise descritiva, estimando-se as frequências absolutas e relativas, médias, medianas, desvios-padrão e intervalos interquartílicos. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar as associações entre as variáveis categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi testada utilizando-se o Shapiro Wilk. Segundo os resultados do teste de normalidade, foram utilizados os testes t de Student (paramétrico) ou Mann Whitney (não paramétrico).

Para comparar características demográficas e clínicas entre grupos de acordo com os tercís da albuminúria, foi realizada ANOVA em cada sexo. Uma análise de regressão logística foi utilizada para avaliar as razões de chances para o tercil mais alto da albuminúria como covariáveis com $p < 0,200$ na análise anterior. Para avaliar a magnitude das associações foi utilizado o *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A comparação da prevalência ponderada do risco de 10 anos do escore de Framingham $\geq 20\%$ de acordo com o

tercil da UACR foi analisada por meio de uma ANOVA. Comparação da prevalência e número de componentes da síndrome metabólica e de distribuição de Framingham risco de CHD 10 anos (baixo, médio e alto risco) por tercil e decil da albuminúria foram analisados pelo teste do qui-quadrado. Todos os testes foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados para indicar significância estatística. Todas as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Science*, versão 22; SPSS Inc. Chicago, EUA.

5 PRODUTOS FINAIS

5.1 Artigo

Albuminúria de baixo grau e a relação com o risco cardiovascular em usuários hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária à saúde¹

Low-grade albuminuria and the relationship with cardiovascular risk in hypertensive and diabetic users accompanied by primary health care

Ramon Augusto Ferreira de Souza¹, Eunice Ferreira da Silva¹, Tiago Ricardo Moreira¹, Rosângela Minardi Mitre Cotta², Luciana Saraiva da Silva³, Deise Moura de Oliveira¹.

1 - Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa - UFV, Viçosa - Minas Gerais, Brasil.

2 - Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa - UFV, Viçosa - Minas Gerais, Brasil.

3 - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Uberlândia - Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: A albuminúria moderadamente aumentada é a classificação dada à presença de 30-300 mg de albumina excretada. Estudos recentes indicam que a albuminúria de baixo grau (ABG), quando os níveis de albuminúria são menores que 30 mg/g, está associada a doenças cardiovasculares e, devido a isso, a ABG vem sendo considerada com um importante marcador prognóstico de risco cardiovascular e/ou renal. **Objetivo:** Avaliar a presença da ABG e a relação com o risco cardiovascular em usuários hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária a saúde. **Métodos:** A coleta de dados, aplicação de questionários, medidas antropométricas e exames laboratoriais foram realizadas de agosto de 2017 a abril de 2018. Todos os testes foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados para indicar significância estatística. **Resultados:** Ajuste do escore de risco de Framingham $\geq 20\%$ em 10 anos por tercil de albuminúria de baixo grau, foi observado que houve um aumento com o

¹ O artigo foi traduzido e publicado no periódico BMC Nephrology. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12882-022-02884-7.pdf>.

aumento do tercil de albuminúria e que esta tendência permaneceu mesmo após todos os ajustes realizados. **Conclusão:** Há associação entre a ABG e síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular em uma amostra representativa de hipertensos e diabéticos, sendo, portanto, um indicador importante.

Palavras chave: Doenças cardiovasculares; fatores de risco; hipertensão; diabetes; albuminúria.

Abstract

Introduction: Moderately increased albuminuria is the classification given to the presence of 30-300 mg of excreted albumin. Recent studies indicate that low-grade albuminuria (ABG), when albuminuria levels are less than 30 mg / g, is associated with cardiovascular diseases and, because of this, ABG has been considered an important prognostic marker of cardiovascular risk and/or renal. **Objective:** To evaluate the presence of ABG and the relationship with cardiovascular risk in hypertensive and diabetic users monitored by primary health care. **Methods:** Data collection, questionnaires, anthropometric measurements and laboratory tests were performed from August 2017 to April 2018. All tests were bilateral, and p values <0.05 were considered to indicate statistical significance. **Results:** Adjustment of the Framingham risk score $\geq 20\%$ in 10 years for low-grade albuminuria tertile, it was observed that there was an increase with the increase in the albuminuria tertile and that this trend remained even after all adjustments were made. **Conclusion:** There is an association between ABG and metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in a representative sample of hypertensive and diabetic patients, being, therefore, an important indicator.

Keywords: Cardiovascular diseases; risk factors; hypertension; diabetes; albuminuria.

Introdução

A albuminúria moderadamente aumentada é a classificação dada à presença de 30-300 mg de albumina excretada, medido na urina de 24 horas (método padrão ouro), sendo também definida como uma relação albumina/ creatinina urinária (UACR)¹. Estudos recentes indicam que a albuminúria de baixo grau (ABG), quando os níveis de albuminúria são menores que 30 mg/g, está associada a doenças cardiovasculares e, devido a isso, a ABG vem sendo considerada

como um importante marcador prognóstico de risco cardiovascular e/ou renal nos pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como os diabéticos, os hipertensos e na população em geral. A associação de ABG com eventos cardiovasculares e lesão renal ocorre de forma contínua, então, mesmo em pequenas quantidades de excreção urinária de albumina, existe o risco de desenvolver tais condições².

É sabido que a passagem da albumina e outras macromoléculas na parede do vaso causam inflamação e acúmulo de lipídeos. E ainda, há evidências científicas que associam a presença de ABG com a resistência à insulina e a hipertensão arterial, contribuindo assim para o surgimento de doenças micro e macrovasculares³.

A literatura aponta através do projeto multinacional “Monitoramento de tendências e determinantes em doenças cardiovasculares” (WHO MONICA) da Organização Mundial da Saúde dinamarquesa que, com a discreta elevação na UACR (> 5,8 mg / g), é possível identificar um importante marcador clinicamente relevante para o risco de doença isquêmica cardíaca após ajuste para fatores de risco aterosclerose, como sexo masculino, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, velhice e obesidade⁴. Já no Framingham Heart Study, evidenciou que a excreção de albumina urinária de baixo grau foi associada com aumento do risco de doença cardiovascular e mortalidade em indivíduos não-hipertensos, não diabéticos⁵. No entanto, poucos estudos investigaram a associação de albuminúria de baixo grau com fatores de risco cardiovascular em indivíduos com hipertensão e/ou diabetes.

Embora de fácil determinação, a mensuração da ABG em hipertensos e diabéticos visando à identificação de indivíduos pré-dispostos a desenvolverem uma nova DCNT ou passíveis de evoluírem para uma insuficiência renal crônica ainda não é uma prática comum na Atenção Primária à Saúde⁶. Neste sentido, a Atenção Primária à Saúde pode desempenhar um papel fundamental no acompanhamento dos indivíduos com diagnóstico de HA e/ou DM, uma vez que a implementação de políticas públicas de saúde para a redução dos impactos das DCNT's é precisa, oportuna e economicamente viáveis, diminuindo os gastos nos níveis de atenção secundária e terciária que sobrecarregam os sistemas de saúde, além de melhorarem a qualidade de vida da população⁷.

Este estudo justifica-se por contribuir com dados epidemiológicos sobre a ABG em pacientes hipertensos e/ou diabéticos no âmbito da Atenção Primária à Saúde, os quais poderão auxiliar os profissionais e gestores de saúde no estabelecimento de políticas e ações que beneficiem a saúde dessa população. Assim, objetiva-se neste estudo, avaliar a prevalência de

ABG e a relação com o risco cardiovascular em pacientes hipertensos e/ou diabéticos acompanhados pela APS no município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

Metodologia

População estudada

Estudo de caráter transversal realizado no período de agosto de 2017 a abril de 2018, com indivíduos hipertensos e/ou diabéticos, sem diagnóstico prévio de doença renal crônica, acompanhados pelas equipes da Estratégia de Saúde da Família do município estudado. O estudo foi conduzido em 16 das 18 Unidades Básicas de Saúde do município e faz parte de um projeto maior⁸ aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV), sob parecer número 1.203. 173 (CAAE: 47356115.3.0000.5153). Todos os preceitos éticos da Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde foram observados e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes do estudo.

Cálculo amostral

O cálculo amostral, realizado com base em 6.624 indivíduos com diagnóstico de HA e/ou DM cadastrados na Secretaria Municipal de Saúde (2017), resultou em 841 indivíduos selecionados para participar do estudo, correspondendo a 12,23% do total. Foram incluídos os participantes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de HA e/ou DM, assistidos pela Estratégia de Saúde da Família e que aceitaram participar do estudo após esclarecimento. No presente estudo, foram excluídos os participantes que não compareceram ou que não puderam se locomover até o local de coleta no dia programado, as gestantes, os indivíduos com condições clínicas graves com necessidade de atendimento especializado e aqueles com história de uso abusivo de álcool e/ou drogas, indivíduos com albuminúria maior ou igual a 30mg e maiores de 75 anos. Posteriormente à coleta de dados, foram desconsiderados 91 indivíduos maiores de 75 anos, 78 indivíduos com albuminúria ≥ 30 mg e 35 indivíduos que não participaram de todas as etapas da coleta de dados resultando em uma amostra final de 637 indivíduos para a presente análise (229 homens e 408 mulheres).

Coleta de dados

A coleta de dados se deu por meio de entrevistas e da avaliação de parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos. As variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida foram coletadas através de um roteiro de entrevista semiestruturado validado⁹⁻¹¹. Quanto às variáveis clínicas, foram aferidos os valores das pressões arteriais sistólica e diastólica com manômetros aneróides previamente calibrados e de acordo com os procedimentos recomendados pelas VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial^{12,13}.

As coletas e análises dos materiais biológicos (sangue e urina) foram realizadas em um laboratório de Viçosa, credenciado para esse fim, utilizando-se kits comerciais e padrões de referência dos resultados do próprio laboratório. Os participantes foram orientados quanto aos procedimentos para a coleta da amostra da primeira urina da manhã e quanto à observação do jejum noturno nas doze horas que antecederam a coleta do sangue. Os exames bioquímicos realizados foram: glicose de jejum (mg/dL), hemoglobina glicosilada (%), triglicerídeos (mg/dL), colesterol total e frações (mg/dL), fósforo (mg/dL), cálcio (mg/dL), albumina sérica (mg/dL) e creatinina (mg/dL) e albumina (mg/dL) urinárias.

A determinação da albuminúria foi realizada a partir da razão albumina/creatinina na urina em amostras de urina colidas pela manhã e analisadas pelo método nefelométrico por um laboratório particular, credenciado para esse fim, utilizando-se kits comerciais e padrões de referência dos resultados do próprio laboratório. Após eliminar os indivíduos com valores maiores ou iguais a 30mg/g os valores que permaneceram foram divididos em tercil ($\leq 3,0$, $4,0 - 7,0$, $\geq 8,0$). Adotou-se o tercil mais alto ($\geq 8\text{mg/g}$) como o limiar da razão albumina/creatinina na urina, classificando-se esses indivíduos como possuidores de ABG, sem correções para gênero

O Framingham Risk Score (FRS) é o padrão-ouro para prever o risco de um indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares nos próximos 10 anos¹². Em 2002, o ATP III modificou o sistema de pontuação FRS para incluir idade, sexo, colesterol total, HDL-C, pressão arterial sistólica e tabagismo¹⁴. Com base no FRS, categorizamos o risco de 10 anos para doença cardíaca coronária como alto risco ($> 20\%$), risco intermediário (10-20%) e baixo risco ($< 10\%$). Um FRS $\geq 20\%$ é considerado um equivalente ao risco de doença cardíaca coronária, e a prevenção primária é recomendada para indivíduos nesta categoria¹⁴.

Análise estatística

Para caracterizar a população quanto às variáveis em estudo foi realizada uma análise descritiva, estimando-se as frequências absolutas e relativas, médias, medianas, desvios-padrão

e intervalos interquartílicos. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar as associações entre as variáveis categóricas. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi testada utilizando-se o Shapiro Wilk. Segundo os resultados do teste de normalidade, foram utilizados os testes t de Student (paramétrico) ou Mann Whitney (não paramétrico).

Para comparar características demográficas e clínicas entre grupos de acordo com os tercis da albuminúria, foi realizada ANOVA em cada sexo. Uma análise de regressão logística foi utilizada para avaliar as razões de chances para o tercil mais alto da albuminúria como covariáveis com $p < 0,200$ na análise anterior. Para avaliar a magnitude das associações foi utilizado o *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A comparação da prevalência ponderada do risco de 10 anos do escore de Framingham $\geq 20\%$ de acordo com o tercil da UACR foi analisada por meio de uma ANOVA.

Comparação da prevalência e número de componentes da síndrome metabólica e de distribuição de Framingham risco de CHD 10 anos (baixo, médio e alto risco) por tercil e decil da albuminúria foram analisados pelo teste do qui-quadrado. Todos os testes foram bilaterais, e valores de $P < 0,05$ foram considerados para indicar significância estatística. Todas as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Science*, versão 22; SPSS Inc. Chicago, EUA.

Resultados

Características demográficas e clínicas da população estudada

As características demográficas e clínicas da população estudada são mostradas na Tabela 1. A média de idade dos indivíduos portadores de HA e/ou DM avaliados é de 61 anos, a maioria era do sexo feminino (64,1%), apresentando sobrepeso (Média do IMC \pm DP = $29,0 \pm 5,6$ kg/m²) e a prevalência de síndrome metabólica (64,5%). As mulheres foram responsáveis pelos maiores índices de tabagismo (37,9%), hipertensão (65,0%), obesidade (79,9%) e diabetes (62,7%). Comparando ainda os grupos por sexo, não foram observadas grandes discrepâncias nos valores de pressão artéria sistólica e diastólica, bem como para os resultados obtidos em alguns dos exames laboratoriais. As mulheres apresentaram as maiores taxas de triglicédeos (Mediana = 128,0 mg/dL), colesterol total (Média \pm DP = $192,7 \pm 39,5$ mg/dL) e colesterol HDL (Média \pm DP = $52,9 \pm 12,9$ mg/dL). Valores mais altos para FRS foram

obtidos para indivíduos do sexo masculino quando comparados ao sexo feminino (Mediana = 27,8 vs. 12,7, respectivamente; $P < 0,001$).

Tabela 1 – Frequência das variáveis demográficas, clínicas e bioquímicas nos portadores de hipertensão arterial sistêmica (HA) e/ou *diabetes mellitus* (DM) sem doença renal crônica de Viçosa – MG.

VARIÁVEIS	Total	Masculino	Feminino	p-valor
		n (%)		
Total	637 (100)	229(35,9)	408(64,1)	-
Fumantes	71 (11,1)	33 (46,5)	38 (53,5)	0,050**
Usuários de álcool	174 (27,7)	108 (62,1)	66(37,9)	<0,001**
HAS^a	588 (92,3)	206 (35,0)	382 (65,0)	0,095**
Obesidade	184 (28,9)	37 (20,1)	147 (79,9)	<0,001**
Diabetes	292 (45,8)	109 (37,3)	183(62,7)	0,672**
Risco cardiovascular^b	269 (42,2)	154 (57,2)	115 (42,8)	<0,001**
Síndrome metabólica	404 (64,5)	112 (27,7)	292 (72,3)	<0,001**
		μ (Desvio padrão)		
Média de idade (anos)	61,2±11,8	60,8±12,3	61,4±11,5	0,563*
IMC^c (kg/m²)	29,0±5,6	27,3±4,5	30,0±6,0	<0,001*
PAS^d (mm/Hg)	132,5±18,2	133,0±17,7	132,2±18,4	0,595*
PAD^e (mm/Hg)	81,4±10,5	82,6±10,1	80,8±10,7	0,035*
Colesterol total (mg/dL)	191,4±39,4	189,1±39,2	192,7±39,5	0,267*
Colesterol HDL-C^f (mg/dL)	51,2±13,0	48,2±12,7	52,9±12,9	<0,001*
TFG^g(mL/min/1,73m²)	84,5±19,0	83,9±20,1	84,8±18,4	0,542*
		Mediana (IQ25-75)		
Hemoglobina glicada (mg/dL)	5,9 (5,6-6,8)	5,9 (5,6-6,7)	6,0 (5,6-6,9)	0,505***
Glicose (mg/dL)	97,0 (87,0-122,0)	97,0 (88,0-122,0)	96,5 (87,0-122,0)	0,133***
Triglicerídeos (mg/dL)	125,0 (95,0-170,0)	115,0 (86,0-171,0)	128,0 (101,5-169,5)	0,043***
Razão albumina-creatinina urinária	5,0 (3,0-8,0)	4,0 (3,0-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,204***
Score de Framingham (pontos)	16,9 (9,5-28,3)	27,8 (17,2-36,7)	12,7 (8,1-21,2)	<0,001*

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

*teste T; ** Qui-quadrado; *** Mann Whitney.

a: hipertensão arterial; b: risco de doença cardiovascular maior que 20% em 10 anos; c: índice de massa corpórea; d: pressão artéria sistólica; e: pressão arterial diastólica; f: HDL colesterol, do inglês *High-density lipoprotein* (HDL) *cholesterol*; g: taxa de filtração glomerular.

Características demográficas e clínicas de acordo com o tercil de albuminúria

Os resultados obtidos para os indivíduos do sexo masculino são mostrados na Tabela 2. Os níveis de glicose, triglicerídeos, colesterol total e TFG bem como a pressão arterial sistólica e diastólica e o risco cardiovascular aumentaram com o aumento da albuminúria. Já as porcentagens de entrevistados fumantes, usuários de álcool, obesos, hipertensos, com risco categórico e síndrome metabólica foram maiores no primeiro tercil. Já a maior porcentagem de diabéticos foi encontrada no tercil 2. Os valores de IMC não diferiram entre os tercis.

Tabela 2 – Idade, características demográficas e clínicas segundo os tercis de albuminúria de baixo grau, ajustadas à população masculina portadora de hipertensão arterial (HA) e/ou *diabetes mellitus* (DM) sem doença renal crônica de Viçosa – MG.

VARIÁVEIS	Tercis da albuminúria de baixo grau (unidade)			p-valor
	Tercil 1 (≤ 3,0)	Tercil 2 (4,0 – 7,0)	Tercil 3 (> 8,0)	
		n (%)		
Fumantes	14 (42,4)	10 (30,3)	9 (27,3)	0,899
Usuários de álcool	41 (38,0)	31 (28,7)	36 (33,3)	0,226
Obesidade	14 (37,8)	12 (32,4)	11 (29,7)	0,979
HAS ^a	78 (37,9)	66 (33,0)	60 (29,1)	0,616
Diabetes	37 (33,9)	38 (34,9)	34 (31,2)	0,340
Risco categórico	54 (35,1)	51 (33,1)	49 (31,8)	0,156
Síndrome metabólica	45 (40,2)	36 (32,1)	31 (27,7)	0,882
		μ (Desvio padrão)		
Idade (anos)	59,1±11,7	61,2±12,1	62,8±13,0	0,170
IMC ^b (kg/m ²)	27,3±4,5	27,6±4,8	26,9±4,3	0,638
PAS ^c (mm/Hg)	132,2±17,3	132,0±18,1	135,2±17,8	0,485
PAD ^d (mm/Hg)	81,3±10,5	83,1±10,2	83,8±9,3	0,257
Colesterol total (mg/dL)	187,0±37,5	187,7±38,4	193,7±42,6	0,532
HDL ^e (mg/dL)	48,0±12,6	49,0±12,1	47,4±13,8	0,755
TFG ^f (mL/min/1,73m ²)	83,0±16,5	87,0±20,0	81,5±24,0	0,238
Risco cardiovascular ^g	26,7±17,1	28,6±15,7	33,6±17,8	0,042
		Mediana (mín – máx)		
Hemácias (milhões/mm ³)	5,7 (5,5-6,2)	6,0 (5,7-6,9)	6,0 (5,6-6,9)	0,005
Glicose (mg/dL)	94,0 (86,0-114,0)	96,0 (90,0-141,0)	105,0 (90,0-135,0)	0,021
Triglicerídeos (mg/dL)	113,0 (89,0-152,0)	112,0 (84,0-165,0)	137,0 (89,0-198,0)	0,213

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

a: hipertensão arterial; b: índice de massa corpórea; c: pressão artéria sistólica; d: pressão arterial diastólica; e: HDL colesterol, do inglês *High-density lipoprotein (HDL) cholesterol*; f: taxa de filtração glomerular; g: risco de doença cardiovascular maior que 20% em 10 anos.

Já para as mulheres (**Tabela 3**), têm-se os valores mais altos de colesterol total e HDL sendo observados no primeiro tercil. As maiores porcentagens de fumantes, usuárias de álcool, obesas, hipertensas, diabéticas, com risco categórico e síndrome metabólica bem como as maiores taxas de IMC, TFG e triglicerídeos são descritas para o tercil 2. Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica, hemácia, glicose assim como o risco cardiovascular aumentaram com o aumento da albuminúria.

Tabela 3 – Idade, características demográficas e clínicas segundo os tercis de albuminúria de baixo grau ajustadas à população feminina portadora de hipertensão arterial (HA) e/ou *diabetes mellitus* (DM) sem doença renal crônica de Viçosa – MG.

VARIÁVEIS	Tercis da albuminúria de baixo grau (unidade)			p-valor
	Tercil 1 (≤ 3,0)	Tercil 2 (4,0 - 7,0)	Tercil 3 (> 8,0)	
	n (%)			
Fumantes	11 (28,9)	14 (36,8)	13 (34,2)	0,679
Usuários de álcool	23 (34,8)	27 (40,9)	16 (24,2)	0,692
Obesidade	46 (31,3)	61 (41,5)	40 (27,2)	0,543
HAS ^a	129 (33,8)	145 (38,0)	108 (28,3)	0,942
Diabetes	54 (29,5)	67 (36,6)	62 (33,9)	0,072
Risco categórico	33 (28,7)	44 (38,3)	38 (33,0)	0,311
Síndrome metabólica	96 (32,9)	108 (37,0)	88 (30,1)	0,568
	μ (Desvio padrão)			
Idade (anos)	59,1±11,6	61,3±11,0	64,2±11,6	0,002
IMC ^b (kg/m ²)	30,2±5,7	30,6±6,6	29,1±5,3	0,139
PAS ^c (mm/Hg)	130,1±16,6	131,7±16,8	135,3±22,0	0,074
PAD ^d (mm/Hg)	80,9±10,8	80,2±10,5	81,3±10,9	0,674
Colesterol total, (mg/dL)	196,5±38,7	195,7±38,6	184,3±40,7	0,025
HDL ^e (mg/dL)	54,3±13,0	51,8±12,2	52,6±13,7	0,236
TFG ^f (mL/min/1,73m ²)	82,7±17,4	87,0±18,1	84,5±19,9	0,141
Risco cardiovascular ^g	14,2±10,8	16,2±11,6	18,1±12,6	0,029
	Mediana (mín - máx)			
Hemácias (milhões/mm ³)	5,9 (5,6-6,0)	5,9 (5,5-6,8)	6,2 (5,8-7,3)	0,006
Glicose (mg/dL)	95,0 (87,0-118,0)	96,0 (87,0-120,0)	101,5 (87,5- 141,0)	0,216
Triglicérides (mg/dL)	120,0 (93,0- 163,0)	136,0 (104,0-177,0)	126,5 (102,5-165,0)	0,051

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

a: hipertensão arterial; b: índice de massa corpórea; c: pressão artéria sistólica; d: pressão arterial diastólica; e: HDL colesterol, do inglês *High-density lipoprotein (HDL) cholesterol*; f: taxa de filtração glomerular; g: risco de doença cardiovascular maior que 20% em 10 anos.

Segundo a análise de regressão logística colesterol total, idade e triglicérides foram os fatores que estavam associados ao maior tercil da albuminúria ABG (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise de regressão logística para o tercil mais alto da UACR*.

	Odd ratio (IC:95%)	p-valor
Colesterol total	0,995 (0,989-1,000)	0,041
Idade	1,030 (1,013-1,047)	0,001
Triglicérides	1,002 (1,000-1,005)	0,040
Índice de massa corpórea	0,968 (0,933-1,004)	0,080
Hemoglobina glicada	1,107 (0,982-1,247)	0,096

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

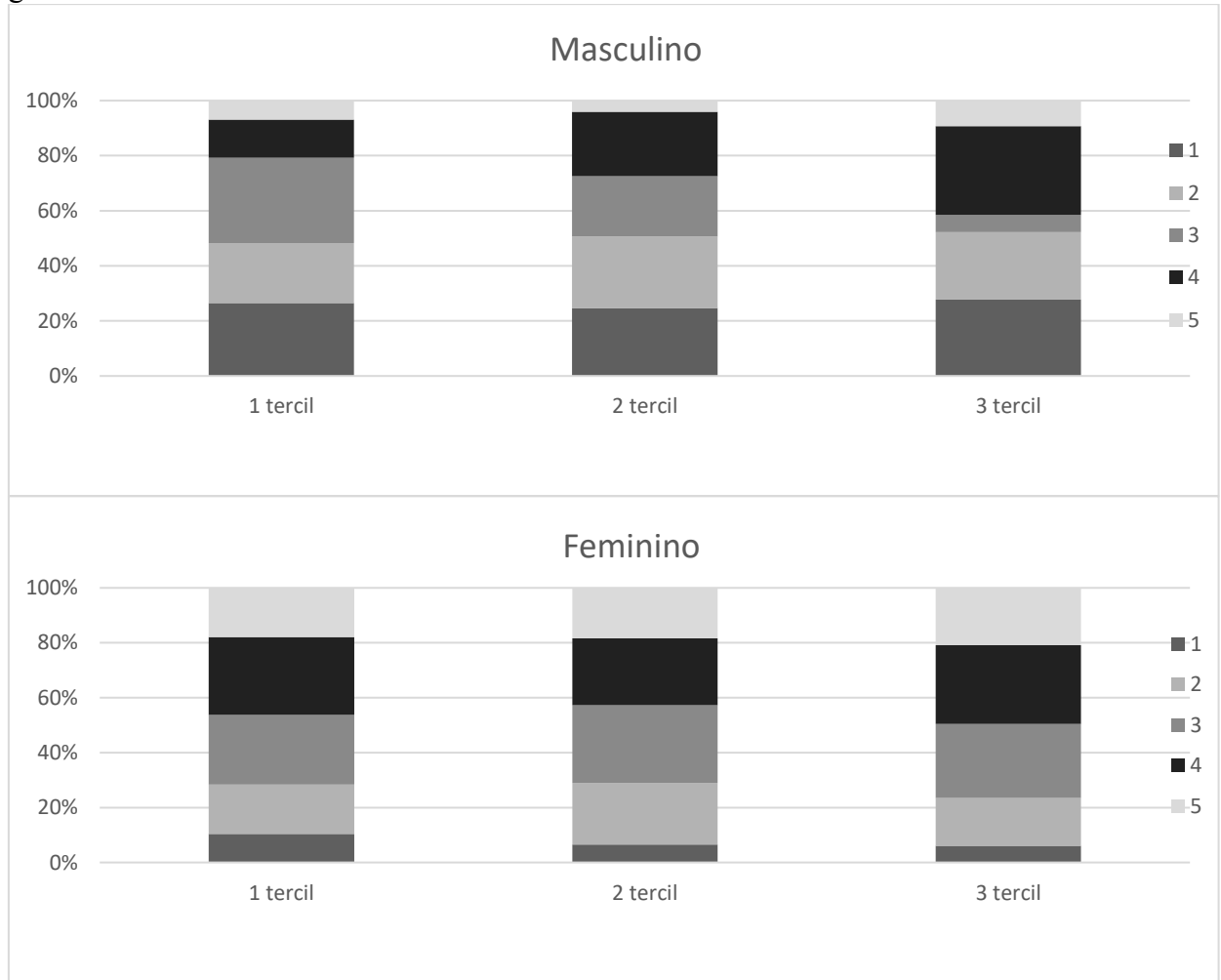
* Razão urinária de albumina-creatinina, do inglês *Urinary albumin-creatinine ratio*.

Síndrome metabólica e risco de DAC em 10 anos de acordo com tercil de albuminúria

O número de componentes da síndrome metabólica por sexo, de acordo com o tercil de albuminúria está apresentado na Figura 1. Para homens houve um aumento com o tercil de

albuminúria. Já para mulheres, foi observado que os números de componentes metabólicos foram maiores no tercil 2.

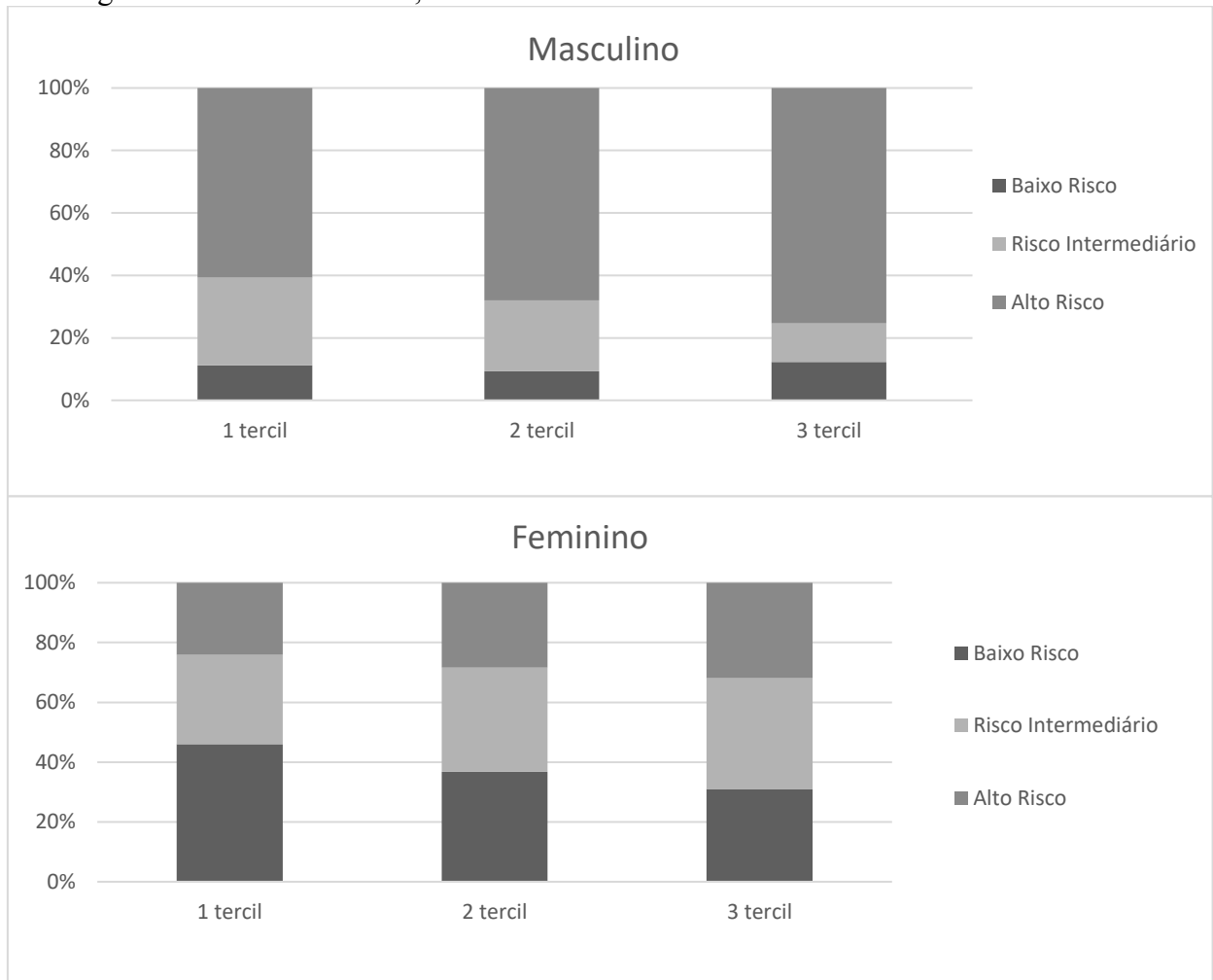
Figura 1 – Número de componentes na síndrome metabólica por tercil de albuminúria de baixo grau



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A distribuição do risco de DC de 10 anos por sexo de acordo com o FRS em relação a cada tercil de ABG é mostrada na Figura 2. Para os indivíduos do sexo masculino é observada uma diminuição do percentual de risco de acordo com o aumento do tercil. Já para as mulheres, os maiores valores de alto risco são descritos para o tercil 2.

Figura 2 – Distribuição do risco de Framingham em 10 anos por sexo e tercil de albuminúria de baixo grau. Risco de 10 anos para doença cardíaca coronária de acordo com o escore de Framingham: > 20% = alto risco; 10-20% = risco intermediário e < 10% = baixo risco



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Para os valores do escore de risco de Framingham foi observado que houve um aumento com o aumento do tercil de albuminúria e que esta tendência permaneceu mesmo após todos os ajustes realizados (Tabela 5).

Tabela 5 – Ajuste do escore de risco de Framingham $\geq 20\%$ em 10 anos por tercil de albuminúria de baixo grau

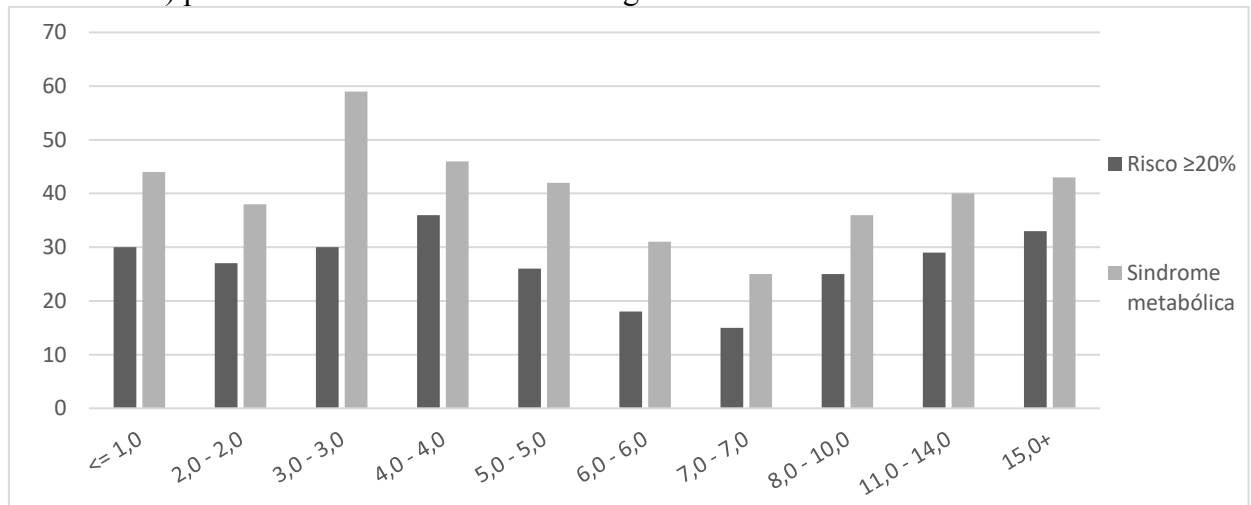
	Tercil 1 (0-3,0)	Tercil 2 (4,0-7,0)	Tercil 3 (8,0-29,9)	p-valor
Não ajustado	19,117 \pm 1,006	20,205 \pm 0,998	23,651 \pm 1,124	0,009
Ajustado por sexo	18,659 \pm 0,913	20,651 \pm 0,905	23,656 \pm 1,019	0,001
Ajustado por idade	20,554 \pm 0,857	20,139 \pm 0,845	21,942 \pm 0,959	0,349
Ajustado por sexo e idade	20,107 \pm 0,737	20,594 \pm 0,727	21,921 \pm 0,824	0,249
Ajustado por diabetes	19,606 \pm 0,967	20,222 \pm 0,956	23,020 \pm 1,081	0,048
Ajustado por HA ^a	19,164 \pm 1,001	20,186 \pm 0,992	23,618 \pm 1,118	0,009
Ajustado por TFG ^b < 60	19,315 \pm 0,999	20,222 \pm 0,989	23,383 \pm 1,117	0,020
Ajustado por SM ^c	19,218 \pm 1,014	20,239 \pm 1,005	23,689 \pm 1,124	0,010

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

a: hipertensão arterial; b: taxa de filtração glomerular fornecida em mL/min/1,73m²; c: síndrome metabólica

A prevalência da síndrome metabólica e síndrome de risco elevado FRS de acordo com decis de albuminúria estão mostrados na **Figura 3**. A prevalência da síndrome metabólica (59%) e do RSF de alto risco (36%) foi observada nos decis três e quatro, respectivamente.

Figura 3 – Prevalência da síndrome metabólica e risco de Framingham > 20% em 10 anos (FRS de alto risco) por decil de albuminúria de baixo grau



Discussão

Os resultados deste estudo demonstram uma associação significativa entre ABG e risco cardiovascular em uma amostra regionalmente representativa. Pesquisas prospectivas descritas em literatura corroboram com nossos achados, demonstrando que a albuminúria, abaixo do

limiar convencional de 30mg/g de creatinina, está associado ao aumento cardiovascular e da mortalidade da população^{15,16}.

Trabalhos realizados na China vêm demonstrando que a ABG está significativamente associada ao aumento da prevalência de síndrome metabólica e seus componentes. Além disso, um estudo de indivíduos coreanos, que visitaram um centro de promoção da saúde, encontrou uma associação entre ABG e uma variedade de fatores de risco cardiovascular além de mostrar que a ABG estava significativamente associada ao aumento da prevalência de síndrome metabólica e seus componentes, bem como uma associação com a espessura da íntima média da carótida em pacientes chineses com diabetes tipo 2^{15,17,18}. Dessa forma, confirmamos a associação entre a ABG, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular em uma amostra representativa de hipertensos e diabéticos de uma cidade do interior da Zona da Mata Mineira, apoiando os estudos que foram realizados com as populações chinesa e coreana e apontaram essa mesma relação entre os fatores avaliados¹⁷.

Além dos resultados consideráveis e em acórdância com dados já descritos em literatura, outros fatores que tornam nosso estudo relevante são: amostra representativa e o pioneirismo neste município e região. Porém, algumas limitações podem ser observadas como a utilização de medicamentos anti-hipertensivos pelos participantes, o que pode reduzir o grau da albuminúria e a não utilização da técnica de coleta da urina 24 na obtenção dessas amostras.

Assim, nossos resultados sugerem que o rastreio da ABG pode ser um possível aliado nos trabalhos de prevenção das Estratégias de Saúde da Família e requer uma atuação multiprofissional, tornando sua utilização necessária como ferramenta para estratificar os usuários hipertensos e diabéticos atendidos nas unidades de saúde da atenção primária. Além disso, fortalece a necessidade de desenvolvimentos de políticas públicas eficazes e a elaboração de protocolos para que possam ser efetivados e colocados em práticas pelos profissionais que atuam na porta de entrada no sistema único de saúde^{19,20}.

Conclusões

Neste trabalho observou-se que a ABG foi significativamente associada com a estimativa risco cardiovascular sendo considerada, conseqüentemente, como um indicador importante.

Agradecimentos

Os autores expressam gratidão aos pesquisadores do Laboratório de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e do Programa de Inovação em Docência Universitária (PRODUS) da Universidade Federal de Viçosa que participaram da coleta e tabulação dos dados.

Financiamento

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) para o projeto “Prevenção de doenças e doenças em pacientes com hipertensão arterial no contexto da atenção primária à saúde: doença renal crônica em pauta”. Processo CSA-APQ-03510-13. Edital 14/2013.

Contribuições dos autores

Ramon Augusto Ferreira de Souza elaborou o estudo, redigiu o artigo e participou da análise e da interpretação dos dados, Eunice Ferreira da Silva analisou e revisou criticamente o artigo, Rosângela Minardi Mitre Cotta supervisionou o projeto piloto e revisou criticamente o artigo, Tiago Ricardo Moreira procedeu à análise e à interpretação dos dados, revisou criticamente o artigo e aprovou a versão final a ser publicada, Luciana Saraiva da Silva, avaliou criticamente a dissertação e participou da banca avaliadora de defesa do mestrado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses de qualquer natureza.

Vinculação acadêmica

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde, curso de mestrado profissional, Programa de Pós graduação em Ciências da saúde, Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa.

Referências

1. Cusumano AM, Garcia GG, Goia C, Hermida O, Lavorato C. The Latin American Dialysis and transplantation registry (RLDT) annual report 2004. *Ethn Dis.* 2006 Spring; 16 (2 Suppl 2): S210-13.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 May 31; 382 (9888):260-272.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010 September; 95 (1 Suppl 1):1-51. Português.
4. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense H, Loewel H, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 July 31; 21(10):2780–2787.
5. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals. *Circulation.* 2005 August 8; 112 (7):969-975.
6. Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo [Internet]. Doença renal crônica atinge 12 milhões no Brasil. <http://sonesp.nefrosp.org.br/doenca-renal-cronica-atinge-12-milhoes-no-brasil/>. (acessado em 25/Mar/2020).
7. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP Avaliação da função renal na doença renal crônica. *Rev Bras Anal Clin.* 2017 March/April; 49 (1):26-35. Português.
8. Comini LO, Oliveira LC, Borges LD, Dias HH, Batistelli CRS, Silva LS et al. Individual and combined components of metabolic syndrome with chronic kidney disease in individuals with hypertension and/or diabetes mellitus accompanied by primary health care. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 January 9; (13):71-80.
9. Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial da Saúde 2008: Cuidados de Saúde Primários - Agora mais que nunca. Genebra: OMS; 2008 156 p.
10. Organização Mundial da Saúde. Diminuindo diferenças: a prática das políticas sobre determinantes sociais da saúde: documento de discussão. Conferência Mundial Sobre Determinantes Sociais da Saúde; 2011 october 19-21; Rio de Janeiro, Brasil. Genebra: OMS; 2011 56 p.

11. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira C et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2001; 6(2):5-12. Epub 2012 Oct 15.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016 September; 107 (3 Suppl 3):1-83. Português.
13. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. (2016). 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. *Arq Bras Cardiol*. 2016 September; 107 (3 Suppl 3):1-6. Português.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12; 97 (18): 1837-1847.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 December 17; 106 (25): 3143-3421.
16. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 January; 3 (1):1-150.
17. Kirsztajn GM. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. *J Bras Patol Med Lab*. 2010 June; 46 (3):1-2.
18. Malta DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WSV et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*. 2019 October 7; 22 (Suppl. 2):1-13. Português.
19. Zanella MT. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 April; 50 (2):313-321. Português.
20. Bastos MG, Andriolo A, Kirsztajn GM. Dia Mundial do Rim 2011 albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. *J Bras Nefrol*. 2011 March; 33 (1):1-7.
21. Hong JW, Ku CR, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim D-J. Association between low-grade albuminuria and cardiovascular risk in Korean adults: the 2011–2012 Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2015 March 5; 10 (3):1-14.

22. Carvalho Filha FSS, Nogueira LT, Medina MG. Avaliação do controle de hipertensão e diabetes na Atenção Básica: perspectiva de profissionais e usuários. *Saúde debate*. 2014 October; 38 :265-278. Português.

5.2 Produto técnico

Boletim epidemiológico informativo destinado aos profissionais da atenção primária a saúde, coordenadores, gestores e demais autoridades de saúde do município de Viçosa-MG. A finalidade do boletim é apresentar a prevalência da microalbuminúria de baixo grau e sua relação com o risco cardiovascular em pacientes hipertensos e diabéticos acompanhados pela atenção primária a saúde. Os dados que constam neste boletim são baseados em dados de 841 pacientes hipertensos e/ou diabéticos, coletados em 16 Unidades Básicas de Saúde do município de Viçosa, Minas Gerais, entre agosto de 2017 e abril de 2018, para um projeto de pesquisa da Universidade Federal de Viçosa.

A partir dessas informações, esses dados tem a finalidade de auxiliar os profissionais e demais autoridades em suas práticas assistenciais de prevenção e promoção da saúde, bem como implementar políticas públicas de saúde para a redução dos impactos das doenças crônicas não transmissíveis, diminuindo a longo prazo os gastos nos níveis de atenção secundária e terciária, além de melhorarem a qualidade de vida da população.

Boletim Epidemiológico Informativo

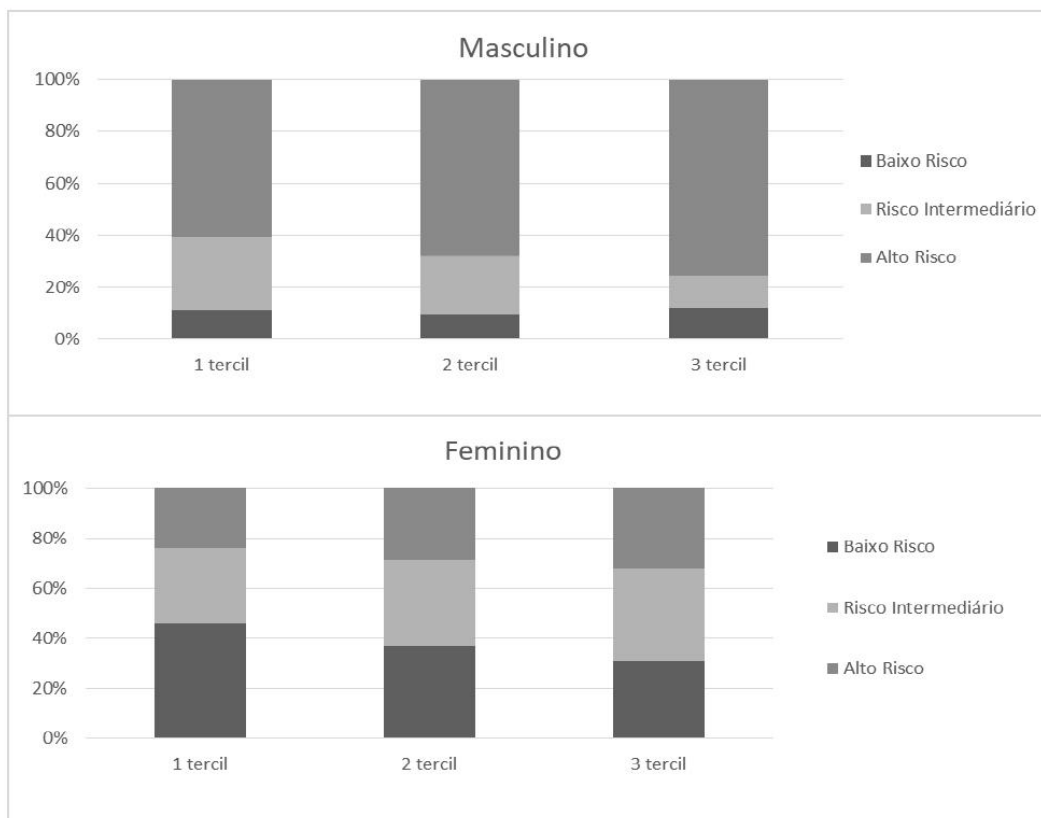
Albuminúria de baixo grau na Atenção Primária à Saúde em Viçosa/MG

Ano I. Edição nº 1. Agosto de 2020.

As informações constantes deste boletim são baseadas em dados de 841 pacientes hipertensos e, ou diabéticos, coletados em 16 Unidades Básicas de Saúde do município de Viçosa, Minas Gerais, entre agosto de 2017 e abril de 2018, para um projeto de pesquisa da Universidade Federal de Viçosa.

A albuminúria moderadamente aumentada é a classificação dada à presença de 30-300 mg de albumina excretada, medido na urina de 24 horas (método padrão ouro), sendo também definida como uma relação albumina/ creatinina urinária (UACR)¹. Estudos recentes indicam que a albuminúria de baixo grau (ABG), quando os níveis de albuminúria são menores que 30 mg/g, está associada a doenças cardiovasculares e, devido a isso, a ABG vem sendo considerada como um importante marcador prognóstico de risco cardiovascular e/ou renal nos pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como os diabéticos, os hipertensos e na população em geral.

Distribuição do risco de Framingham em 10 anos por sexo e tercil de albuminúria de baixo grau. Risco de 10 anos para doença cardíaca coronária de acordo com o escore de Framingham: > 20% = alto risco; 10-20% = risco intermediário e < 10% = baixo risco.



6 CONCLUSÕES

A partir da realização deste trabalho pode-se observar e confirmar a associação entre a ABG, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular em uma amostra de hipertensos e diabéticos representativa de uma cidade do interior da Zona da Mata Mineira sendo considerada, conseqüentemente, como um indicador importante.

Além dos resultados consideráveis e em acórdância com dados já descritos em literatura, outros fatores que tornam nosso estudo relevante são: amostra representativa e o pioneirismo neste município e região. Porém, algumas limitações foram observadas como a utilização de medicamentos anti-hipertensivos pelos participantes, o que pode reduzir o grau da albuminúria e a não utilização da técnica de coleta da urina 24 na obtenção dessas amostras.

Assim, nossos resultados sugerem que o rastreamento da ABG pode ser um possível aliado nos trabalhos de prevenção das Estratégias de Saúde da Família e requer uma atuação multiprofissional, tornando sua utilização necessária como ferramenta para estratificar os usuários hipertensos e diabéticos atendidos nas unidades de saúde da atenção primária. Além disso, fortalece a necessidade de desenvolvimentos de políticas públicas eficazes e a elaboração de protocolos para que possam ser efetivados e colocados em práticas pelos profissionais que atuam na porta de entrada no sistema único de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTOS, M. G.; ANDRIOLO, A.; KIRSZTAJN, G. M. Dia Mundial do Rim 2011 albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 1-7, 2011.

CUSUMANO, A. M. *et al.* The Latin American dialysis and transplantation registry (RLDT) annual report 2004. **Ethnicity and Disease**, v. 16, n. 2, p. S210-S213, 2006.

JHA, V *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-272, 2013.

MARSHALL, Sally M. Recent advances in diabetic nephropathy. **Postgraduate Medical Journal**, v. 80, n. 949, p. 624-633, 2004.

SANTOS, N. S. J. *et al.* Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. **Revista de nutrição**, v. 17, n. 3, p. 339-349, 2004.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. 1-51, 2010.

STRASINGER, S. K.; LORENZO, M. S. Doença Renal. **Urinálise e Fluidos Corporais**. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2009. p. 157-73.

ZANELLA, M. T. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 313-321, 2011.

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS (CEP) DA UFV



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVENÇÃO DE AGRAVOS E ENFERMIDADES EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO CONTEXTO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: A DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PAUTA

Pesquisador: Rosângela Minardi Mitre Cotta

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47356115.3.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.203.173

Apresentação do Projeto:

O projeto apresentado pertence à Grande Área 4 - Ciências da Saúde do CNPq e tem por título "PREVENÇÃO DE AGRAVOS E ENFERMIDADES EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NO CONTEXTO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: A DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PAUTA". Trata-se de um estudo longitudinal a ser realizado com os indivíduos com diagnóstico de HAS acompanhados e acompanhados pela ESF do município de Viçosa-MG. As atividades de educação em saúde e nutrição – oficinas educativas e as visitas domiciliares, com ênfase à adesão ao tratamento não medicamentoso da HAS - serão realizadas com os indivíduos com diagnóstico de HAS acompanhados em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) no bairro Amoras, com área de abrangência tanto urbana quanto rural do município de Viçosa. Atualmente, existem 1059 famílias cadastradas nesta UAPS, e um total de 507 indivíduos com diagnóstico de HAS. Por ser um estudo transversal e de interesse dos gestores do município, o diagnóstico de DRC será realizado para todos os indivíduos com diagnóstico de HAS e DM acompanhados na APS, por meio da dosagem de creatinina sérica e por meio da avaliação da TFG estimada a partir da fórmula CKD-EPI, que é atualmente recomendada pela KDIGO

(2013) e Ministério da Saúde (2013). Uma vez identificado alguma alteração em um dos testes realizados, os mesmos serão repetidos após três meses para confirmação do diagnóstico. Os indivíduos com confirmação da DRC serão encaminhados ao médico da ESF para avaliação e providências terapêuticas. Além disso, serão realizadas palestras com os indivíduos com diagnóstico de DRC e seus familiares para esclarecimentos sobre o que é a DRC e formas de controle da mesma. Como forma de contribuição às secretarias de saúde, os resultados serão apresentados a níveis municipal e estadual.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de DRC oculta e desenvolver diferentes estratégias de educação em saúde visando ações de prevenção de agravos e enfermidades com os indivíduos com diagnóstico de HAS e diabetes acompanhados na ESF do município de Viçosa-MG.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil sociodemográfico, hábitos de vida, cuidados de saúde e consumo alimentar dos indivíduos com diagnóstico de HAS e diabetes.
- Desenvolver diferentes estratégias de educação em saúde e nutrição para grupos de indivíduos com diagnóstico de HAS.
- Avaliar o nível de apreensão e conhecimento dos participantes do estudo sobre a HAS: conceito, fatores de risco, controle, tratamento e complicações antes e após a intervenção nos diferentes grupos.
- Avaliar a adesão ao tratamento não farmacológico da HAS, por meio de parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínicos e dietéticos antes e após a intervenção nos diferentes grupos.
- Identificar os aspectos facilitadores e dificultadores que influenciam direta e/ou indiretamente a adesão dos pacientes hipertensos ao tratamento não farmacológico.
- Realizar aconselhamentos nutricionais aos indivíduos com diagnóstico de HAS sobre práticas alimentares saudáveis.
- Investigar a relação da adesão com as representações sociais dos indivíduos com diagnóstico de HAS sobre a doença no contexto familiar, explorando os aspectos psicossociais capazes de influenciar o tratamento e controle da doença.
- Identificar os indivíduos desvios positivos e implementar um modelo de intervenção para o controle e adesão ao tratamento da HAS baseado na abordagem dessa investigação.
- Identificar a prevalência de DRC nos indivíduos com diagnóstico de HAS e diabetes do

município.

- Investigar fatores associados (clínicos, antropométricos, bioquímicos e hábitos de vida) a DRC nos indivíduos com diagnóstico de HAS e diabetes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos informados pelos pesquisadores são: "Os possíveis riscos à saúde são aqueles inerentes à realização de exames, notadamente referente à coleta de sangue, tais como desmaios, alterações de pressão arterial momentânea e estresse psicológico. A coleta de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxos) no local da punção (picada) na dobra do cotovelo, como qualquer outra coleta de sangue que o participante já tenha feito no passado. A fim de evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas, a coleta de sangue será realizada em local apropriado e por profissionais devidamente capacitados. As medições da pressão arterial, do peso, da altura e da circunferência da cintura podem gerar constrangimentos. Para evitar tal situação, as avaliações serão realizadas em local reservado, somente com a presença da pesquisadora e do participante do estudo. Todos os procedimentos realizados serão previamente explicados para o participante, e a pesquisadora responsável estará à disposição para acolher suas dúvidas."

Os benefícios apresentados são: "A pesquisa terá como benefícios o encaminhamento à atenção especializada, se necessário, obtenção de informações sobre as variáveis bioquímicas analisadas e sobre o estado nutricional do participante, além de orientações nutricionais em grupo e visitas domiciliares."

Os riscos da realização da pesquisa, as estratégias utilizadas para minimizá-los, bem como benefícios previstos foram apresentados adequadamente pelos pesquisadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante na área da saúde pública e nutrição clínica, uma vez que visa a realização de atividades que tem por foco a prevenção e o diagnóstico da doença renal crônica em indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 6ª reunião de 2015, realizada no dia 11 de agosto de 2015. Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta_resposta.pdf	18/08/2015 23:07:33	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	18/08/2015 23:09:24	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo.pdf	18/08/2015 23:09:54	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	18/08/2015 23:09:08	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Autorizacao_modificado.pdf	19/08/2015 11:37:45	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_511342.pdf	20/08/2015 09:56:37		Aceito

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

VICOSA, 27 de agosto de 2015

Assinado por: Patrícia Aurélia Del Nero (Coordenador)

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO

de Souza et al. *BMC Nephrology* (2022) 23:257
<https://doi.org/10.1186/s12882-022-02884-7>

BMC Nephrology

RESEARCH

Open Access



Low-grade albuminuria and its relationship with cardiovascular disease risk in hypertensive and diabetic patients in primary health care

Ramon Augusto Ferreira de Souza¹, Eunice Ferreira da Silva¹, Deise Moura de Oliveira¹, Renata Maria Colodette², Rosângela Minardi Mitre Cotta³, Luciana Saraiva da Silva⁴ and Tiago Ricardo Moreira^{1*}

Abstract

Objective: To evaluate the presence of LGA and the relationship with the 10-year risk of a cardiovascular event in hypertensive and diabetic patients in Primary Health Care.

Study design: The study design used is cross-sectional.

Methods: This study was based on the application of questionnaires, anthropometric measurements, and laboratory tests carried out from August 2017 to April 2018. Logistic regression was used to evaluate the odds ratio of the explanatory variables in relation to the highest tercile of LGA. The Framingham risk score was used to assess the 10-year risk of cardiovascular event. The comparison of this score with the LGA terciles was analyzed using ANOVA.

Results: An increase in the 10-year risk of cardiovascular event score was observed with an increasing LGA tercile, and this pattern prevailed after adjusting for confounding variables.

Conclusion: An association between LGA and the 10-year risk of cardiovascular event was observed in a representative sample of hypertensive and diabetic patients.

Keywords: Cardiovascular diseases, Risk factors, Hypertension, Diabetes Mellitus, Albuminuria

Introduction

Moderately increased albuminuria is defined as the excretion of 30–300 mg albumin within 24 hours (or 20–200 mcg/min, or 30–300 mcg/mg creatinine) [1]. Recent studies indicate that low-grade albuminuria (LGA), when albuminuria levels are lower than 30 mg/g, is associated with cardiovascular disease and, as a result, LGA has been considered an important prognostic marker of cardiovascular and/or renal risk in patients with non-communicable chronic diseases (NCDs) such as patients with diabetes, hypertension, and in the general population.

The association of LGA with cardiovascular events and kidney damage occurs continuously, so even in small amounts of urinary excretion of albumin, there is a risk of developing such conditions [2].

It is known that the flow of albumin and other macromolecules in the vessel walls causes inflammation and a build-up of lipids. Moreover, there is scientific evidence that associates the presence of LGA with insulin resistance and hypertension, thus contributing to the onset of micro and macrovascular diseases [3].

The literature points out that with a slight elevation in the UACR (> 5.8 mg/g), it is possible to identify a clinically relevant marker for the risk of ischemic heart disease after adjusting for atherosclerosis risk factors, such as the male gender, hypertension, dyslipidemia, smoking, old age, and obesity [4]. The *Framingham Heart Study*,

*Correspondence: tiago.ricardo@ufv.br

¹ Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

on the other hand, has evidenced that low-grade urinary albumin excretion was associated with an increased risk of cardiovascular disease and mortality in non-hypertensive, non-diabetic individuals [5]. However, few studies have investigated the association of LGA with cardiovascular risk factors in individuals presenting hypertension and/or diabetes [6, 7].

This study is substantiated by contributing with epidemiological data on LGA in hypertensive and/or diabetic patients in Primary Health Care (PHC), which can assist healthcare providers and managers in the development of policies and measures that benefit the health of this population. Therefore, this study aimed to assess the prevalence of LGA and its relationship with cardiovascular disease risk in patients with hypertension and/or diabetes in PHC in the city of Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

Methods

The data used in the present study stems from the project entitled: "Prevention of diseases and illnesses in patients with arterial hypertension in the context of Primary Health Care: chronic kidney disease in focus" [8]. This is a cross-sectional study with a representative sample of hypertensive and/or diabetic individuals with no previous diagnosis of chronic kidney disease, receiving PHC in a city in the southeastern region of Brazil, carried out from August 2017 to April 2018. The project was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV), under legal opinion number 1203.173 (CAAE: 47356115.3.0000.5153). All ethical precepts of Resolution No. 466/2012 of the National Health Council were followed and the informed consent form was signed by all study participants.

The project participants were recruited from 16 of the 18 Basic Health Units of this city. The inclusion criteria for the participants were the following: to be aged over 18 years, to have been diagnosed with high blood pressure (HBP) and/or Diabetes (DM), to be assisted by the Family Health Strategy, and to agree to participate in the study after clarification. Participants who did not attend or could not come to the collection site on the scheduled day, pregnant women, individuals with severe clinical conditions requiring specialized care, and those with a history of alcohol and/or drug abuse were excluded.

A representative sample was collected from the city's Basic Health Units. Conglomerate sampling was used in two stages, as follows: in the first stage, the health centers were sampled; in the second stage, patients under treatment in these centers were selected. The random selection of patients was carried out using the patient records of these health centers.

To calculate the project sample, the population of 6624 hypertensive and/or diabetic individuals registered and

assisted by the PHC units in 2017 were considered, with 50% of estimated prevalence of the phenomenon, 5% margin of sampling error, 50% of conglomerate effect, 10% of refusals and/or losses, 20% to control for confounding factors, and 95% confidence level. The sample calculation was performed using the Statcalc program from Epi-Info® version 7.2, and the resulting sample size consisted of 719 individuals. A total of 841 individuals were recruited. In the present study, 91 individuals older than 75 years, 78 individuals with albuminuria ≥ 30 mg, and 35 individuals who did not participate in all stages of data collection were excluded, resulting in a final sample of 637 individuals for the present analysis (229 men and 408 women).

Data Collection

Data collection was carried out through the application of questionnaires and the evaluation of anthropometric, clinical, and biochemical parameters. The questionnaire contained sociodemographic, clinical, and living habits variables and was based on previous studies [9, 10]. Systolic and diastolic blood pressures were measured with previously calibrated aneroid manometers and according to the procedures recommended by the Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension [3].

The collection and analysis of biological materials (blood and urine) were performed in a commercial laboratory, which was licensed for this purpose, using commercial kits and reference standards of the laboratory's own results. The participants were instructed on the procedures for collecting the first urine sample collected in the morning and on how to follow overnight fasting for the twelve hours preceding the blood collection. The biochemical tests performed were the following: fasting glucose (mg/dL), glycosylated hemoglobin (%), triglycerides (mg/dL), total cholesterol and fractions (mg/dL), phosphorus (mg/dL), calcium (mg/dL), serum albumin (mg/dL) and urinary creatinine (mg/dL) and albumin (mg/dL).

The measurement of albuminuria was performed based on the urine albumin-to-creatinine ratio in urine samples collected in the morning and analyzed by the nephelometric method. After excluding the individuals who presented a level of albuminuria greater than or equal to 30 mg/g, the remaining participants were divided into three groups according to the tercile of albuminuria (≤ 3.0 , 4.0–7.0, ≥ 8.0). The highest tercile (≥ 8 mg/g) was adopted as the threshold of the albumin/creatinine ratio in urine, classifying these individuals as presenting LGA, without corrections for gender.

The *Framingham Risk Score* (FRS) was used to assess the risk of an individual presenting cardiovascular events in the next 10 years [3]. It is calculated based on the

following variables: age, gender, total cholesterol, HDL-C, systolic blood pressure, and smoking [11]. Based on the FRS, individuals are categorized into three groups, namely: high-risk (>20%), intermediate-risk (10–20%), and low-risk (<10%) patients. An FRS ratio that is $\geq 20\%$ is considered equivalent to coronary heart disease risk, and primary prevention is recommended for individuals in this category [11].

To characterize the population regarding the variables under study, a descriptive analysis was performed by estimating the absolute and relative frequencies, means, medians, standard deviations, and interquartile ranges. Pearson's chi-square test was used to verify the associations between the categorical variables. The normality of continuous variables distribution was tested using the Shapiro Wilk test. According to the normality test results, either Student's t-test (parametric) or the Mann Whitney test (nonparametric) was used.

To compare demographic, clinical characteristics and medication use between groups according to albuminuria terciles, ANOVA stratified by gender was performed. A logistic regression analysis was used to evaluate the odds ratio for the highest tercile of albuminuria and FRS having as covariates those that presented $p < 0.200$ in the previous analysis. The odds ratio and their respective 95% confidence intervals were used to assess the magnitude of the associations. The comparison of FRS with albuminuria terciles was analyzed using an ANOVA. The distribution of categorized FRS (low, medium, and high-risk) by albuminuria terciles were analyzed by the Chi-squared test. All tests were two-tailed, and p -values that were < 0.05 were considered to indicate statistical significance. All analyses were carried out using the *Statistical Package for the Social Sciences*, version 22; SPSS Inc. Chicago, USA.

Results

Demographic and clinical characteristics of the studied population

The demographic and clinical characteristics of the studied population are presented in Table 1. The mean age of individuals presenting HBP and/or DM evaluated was 61.2 years, and the mean BMI was 29.0 Kg/m² (SD = ± 5.6 kg/m²). Most were female, presenting with hypertension and metabolic syndrome. A 10-year risk of cardiovascular event greater than 20% was noted in 42.2% of the sample. Higher frequencies of smoking, obesity, and metabolic syndrome were found in women. While higher frequencies of alcohol use and 10-year cardiovascular event risk greater than 20% were found in men. Higher median values for FRS were obtained for males when compared to females. By further comparing the groups by gender, no great discrepancies were

observed in the systolic arterial pressure values, and men presented higher mean diastolic arterial pressure values. Regarding the biochemical tests, women presented the highest rates of triglycerides and HDL. Regarding medication use, women had higher frequencies of use of statins, diuretics, adrenergic blockers and insulin.

Demographic and clinical characteristics according to terciles of albuminuria

The results obtained for male and female subjects are presented in Tables 2 and 3. In men, the glucose levels, glycated hemoglobin, and the cardiovascular risk score increased along with the increase in albuminuria terciles. A decrease in the frequency of diuretic use was observed with an increase in the albuminuria tertile. For women, an increase in age, glycated hemoglobin, use of sulfonylureas and cardiovascular risk score was observed from increasing albuminuria terciles. A decrease in total mean serum cholesterol levels was observed from increasing albuminuria terciles.

The distribution of 10-year CVD risk by gender according to FRS in relation to each tercile of LGA is presented in Fig. 1. For males, an increase in the percentage of high risk of cardiovascular event was noted according to the increase in the albuminuria tertile. For women, a slight increase in the frequency of moderate and high risk is noted as the albuminuria tertile increases.

Table 4 presents the final logistic regression model for evaluating the factors associated with the highest tercile of albuminuria. The logistic regression analysis found that total cholesterol, age, and triglycerides were associated with the highest tercile of albuminuria. The increase of one year of age and 1 mg/dl of triglycerides caused albuminuria to increase by 0.03 and 0.002 mg/g, respectively. The increase of 1 mg/dl of total cholesterol reduced albuminuria by 0.005 mg/g.

The mean values of the 10-year risk of cardiovascular event score increased as the tercile of albuminuria increased (unadjusted ANOVA). This pattern prevailed despite adjustments for gender, diabetes, hypertension, glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73m², and metabolic syndrome (Table 5).

Discussion

Microalbuminuria, a urine albumin excretion ranging from 30 to 300 mg/day, is described as a marker of endothelial dysfunction [6, 12–14], and glomerular hyperfiltration [6], and is correlated with the structural and functional integrity of the vasculature [13]. Subtle changes in albumin excretion reflect generalized vascular processes and highlight the complex association between chronic kidney disease and cardiovascular disease [13]. Microalbuminuria is a known risk factor for metabolic

Table 1 The frequency of demographic, clinical, and biochemical variables in patients presenting systemic high blood pressure (HBP) and/or diabetes mellitus (DM) without chronic kidney disease living in Viçosa - MG

VARIABLES	Total	Male	Female	p-value
	n (%)			
Total	637 (100)	229 (35.9)	408 (64.1)	-
Smokers	71 (11.1)	33 (46.5)	38 (53.5)	0.050*
Alcohol users	174 (27.7)	108 (62.1)	66 (37.9)	<0.001*
HBP ^a	588 (92.3)	206 (35.0)	382 (65.0)	0.095*
Obesity	184 (28.9)	37 (20.1)	147 (79.9)	<0.001*
Diabetes	292 (45.8)	109 (37.3)	183 (62.7)	0.505*
Cardiovascular risk > 20% ^b	269 (42.2)	154 (57.2)	115 (42.8)	<0.001*
Metabolic syndrome	404 (64.5)	112 (27.7)	292 (72.3)	<0.001*
Statins	196 (30.8)	58 (29.6)	138 (70.4)	0.026*
Lipid lowering medications	7 (1.1)	3 (42.9)	4 (57.1)	0.708**
Diuretics	321 (50.4)	102 (31.8)	219 (68.2)	0.027*
Adrenergic Blockers	153 (24.0)	36 (23.5)	117 (76.5)	<0.001*
Direct-Acting Vasodilators	13 (2.0)	4 (30.8)	9 (69.2)	0.779**
Calcium Channel Blockers (CCBs)	102 (16.0)	29 (28.4)	73 (71.6)	0.084*
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)	174 (27.3)	73 (42.0)	101 (58.0)	0.053*
Angiotensin II AT1 Receptor Blockers (ARBs)	234 (36.7)	74 (31.6)	160 (68.4)	0.083*
Insulin	57 (8.9)	28 (49.1)	29 (50.9)	0.030*
Metformin	186 (29.2)	67 (36.0)	119 (64.0)	0.981*
Sulfonylureas	65 (10.2)	20 (30.8)	45 (69.2)	0.358*
SGLT2 inhibitor	2 (0.3)	1 (50.0)	1 (50.0)	1.00**
DPP-4 inhibitor	3 (0.5)	1 (33.3)	2 (66.7)	1.00**
	μ (Standard deviation)			
Mean age (years)	61.2 ± 11.8	60.8 ± 12.3	61.4 ± 11.5	0.563**
BMI ^c (kg/m ²)	29.0 ± 5.6	27.3 ± 4.5	30.0 ± 6.0	<0.001**
SBP ^d (mm/Hg)	132.5 ± 18.2	133.0 ± 17.7	132.2 ± 18.4	0.595**
DBP ^e (mm/Hg)	81.4 ± 10.5	82.6 ± 10.1	80.8 ± 10.7	0.035**
Total cholesterol (mg/dL)	191.4 ± 39.4	189.1 ± 39.2	192.7 ± 39.5	0.267**
HDL-C ^f (mg/dL)	51.2 ± 13.0	48.2 ± 12.7	52.9 ± 12.9	<0.001**
GFR ^g (mL/min/1.73m ²)	84.5 ± 19.0	83.8 ± 20.1	84.8 ± 18.4	0.542**
	Median (IQR 25–75)			
Glycated hemoglobins (%)	5.9 (5.6–6.8)	5.9 (5.6–6.7)	6.0 (5.6–6.9)	0.505***
Glucose (mg/dL)	87.0 (87.0–122.0)	97.0 (88.0–122.0)	96.5 (87.0–122.0)	0.133***
Triglycerides (mg/dL)	125.0 (95.0–170.0)	115.0 (86.0–171.0)	128.0 (101.5–169.5)	0.043***
Urine albumin-to-creatinine ratio	5.0 (3.0–8.0)	4.0 (3.0–9.0)	5.0 (3.0–8.0)	0.204***
Framingham score (points)	16.9 (9.5–28.3)	27.8 (17.3–36.7)	12.7 (8.1–21.2)	<0.001***

* Chi-squared test; ** T-test; *** Mann-Whitney test; IQR: interquartile range

^a high blood pressure; ^b 10-year risk of cardiovascular event greater than 20%; ^c body mass index; ^d systolic blood pressure; ^e diastolic blood pressure; ^f High-density lipoprotein (HDL) cholesterol; ^g glomerular filtration rate

syndrome [15], cardiovascular disease [16], and peripheral arterial disease [17]. It is associated with cardiovascular morbidity and mortality in patients presenting with hypertension [7], in individuals presenting with or without diabetes [18], or with end-stage renal disease in individuals with an adverse cardiovascular risk profile [12, 18]. It is common in the general population, especially in patients with DM or HBP [12].

However, studies indicate that lower levels of UACR, previously considered within the normal range, associate LGA with cardiovascular morbidity and mortality in the general population [18]. Urine albumin excretion predicts blood pressure progression in non-diabetic and non-hypertensive individuals incrementally in relation to established risk factors and at levels well below the conventional threshold for microalbuminuria [6]. In *The*

Table 2 The demographic and clinical characteristics according to the tertiles of low-grade albuminuria, adjusted for the male population, Viçosa – MG

VARIABLES	Low-grade albuminuria tertiles (unit)			p-value
	Tercile 1 (≤ 3.0)	Tercile 2 (4.0–7.0)	Tercile 3 (≥ 8.0)	
	n (%)			
Smokers	14 (42.4)	10 (30.3)	9 (27.3)	0.899*
Alcohol users	41 (38.0)	31 (28.7)	36 (33.3)	0.226*
Obesity	14 (37.8)	12 (32.4)	11 (29.7)	0.979*
HBP ^a	78 (37.9)	66 (33.0)	60 (29.1)	0.616*
Diabetes	37 (33.9)	38 (34.9)	34 (31.2)	0.340*
Cardiovascular risk > 20% ^b	54 (35.1)	51 (33.3)	49 (31.8)	0.156*
Metabolic syndrome	45 (40.2)	36 (32.1)	31 (27.7)	0.882*
Statins	18 (31.0)	19 (32.8)	21 (36.2)	0.235*
Lipid lowering medications	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0.253*
Diuretics	38 (37.3)	42 (41.2)	22 (21.6)	0.028*
Adrenergic Blockers	10 (27.8)	17 (47.2)	9 (25.0)	0.119*
Direct-Acting Vasodilators	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0.623*
Calcium Channel Blockers (CCBs)	8 (27.6)	13 (44.8)	8 (27.6)	0.276*
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)	27 (37.0)	24 (32.9)	22 (30.1)	0.899*
Angiotensin II AT1 Receptor Blockers (ARBs)	24 (32.4)	30 (40.5)	20 (27.0)	0.196*
Insulin	11 (39.3)	9 (32.1)	8 (28.6)	0.997*
Metformin	23 (34.3)	24 (35.8)	20 (29.9)	0.615*
Sulfonylureas	7 (35.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	0.789*
SGLT2 inhibitor	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0.357*
DPP-4 inhibitor	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0.282*
	μ (Standard deviation)			
Age (years)	59.1 ± 11.7	61.2 ± 12.1	62.8 ± 13.0	0.170**
BMI ^c (kg/m ²)	27.3 ± 4.5	27.6 ± 4.8	26.9 ± 4.3	0.638**
SBP ^d (mm/Hg)	132.2 ± 17.3	132.0 ± 18.1	135.2 ± 17.8	0.483**
DBP ^e (mm/Hg)	81.3 ± 10.5	83.1 ± 10.2	83.8 ± 9.3	0.257**
Total cholesterol (mg/dL)	187.0 ± 37.5	187.7 ± 38.4	193.7 ± 42.6	0.532**
HDL ^f (mg/dL)	48.0 ± 12.6	49.0 ± 12.1	47.4 ± 13.8	0.755**
GFR ^g (mL/min/1.73m ²)	83.0 ± 16.5	87.0 ± 20.0	81.5 ± 24.0	0.238**
Framingham score (points)	26.7 ± 17.1	26.6 ± 13.7	33.6 ± 17.8	0.042**
	median (IQR 25–75)			
Glycated hemoglobin (%)	5.7 (5.5–6.2)	6.0 (5.7–6.9)	6.0 (5.6–6.9)	0.005***
Glucose (mg/dL)	94.0 (86.0–114.0)	96.0 (90.0–141.0)	105.0 (90.0–135.0)	0.021***
Triglycerides (mg/dL)	113.0 (89.0–152.0)	112.0 (84.0–165.0)	137.0 (89.0–198.0)	0.213***

* Chi-squared test; ** ANOVA; *** Wilcoxon test; IQR: interquartile range

^a high blood pressure; ^b 10-year risk of cardiovascular event greater than 20%; ^c body mass index; ^d systolic blood pressure; ^e diastolic blood pressure; ^f High-density lipoprotein (HDL) cholesterol; ^g glomerular filtration rate

Framingham Heart Study, which was carried out with middle-aged, non-hypertensive, and non-diabetic individuals, urine excretion of LGA predicted the development of cardiovascular diseases [5, 18], challenging the indication of the limit for albumin excretion considered normal⁵ and suggesting that this level, in the general population, is much lower [13].

The results of this study demonstrate a significant association between LGA and 10-year CVD risk in

a sample of hypertensive and/or diabetic patients assisted by PHC. Several other studies associate LGA with increased risk of all-cause cardiovascular disease [12, 13, 18–21], including apparently healthy individuals presenting no DM or HBP [12]. A study carried out with a nationally representative sample of 9736 adult Koreans associated albuminuria within the normal range with metabolic syndrome [18]. A study carried out with 1341 middle-aged and elderly Chinese

Table 3 The demographic and clinical characteristics according to the tertiles of low-grade albuminuria, adjusted for the female population, Viçosa – MG

VARIABLES	Low-grade albuminuria tertiles (unit)			p-value
	Tertile 1 (≤ 3.0)	Tertile 2 (4.0–7.0)	Tertile 3 (≥ 8.0)	
	n (%)			
Smokers	11 (28.9)	14 (36.8)	13 (34.2)	0.679*
Alcohol users	23 (34.8)	27 (40.9)	16 (24.2)	0.692*
Obesity	46 (31.3)	61 (41.5)	40 (27.2)	0.543*
HBP ^a	129 (33.8)	145 (38.0)	108 (28.3)	0.942*
Diabetes	54 (29.5)	67 (36.6)	62 (33.9)	0.072*
Cardiovascular risk > 20% ^b	33 (28.7)	44 (38.3)	38 (33.0)	0.311*
Metabolic syndrome	96 (32.9)	108 (37.0)	88 (30.1)	0.568*
Statins	50 (36.2)	48 (34.8)	40 (29.0)	0.599
Lipid lowering medications	1 (20.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0.879
Diuretics	80 (36.5)	78 (35.6)	61 (27.9)	0.271
Adrenergic Blockers	39 (33.3)	41 (35.00)	37 (31.6)	0.617
Direct-Acting Vasodilators	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	0.489
Calcium Channel Blockers (CCBs)	26 (35.6)	28 (38.4)	19 (26.0)	0.863
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)	33 (32.7)	34 (33.7)	34 (33.7)	0.370
Angiotensin II AT1 Receptor Blockers (ARBs)	55 (34.4)	66 (41.2)	39 (24.4)	0.315
Insulin	11 (37.9)	8 (27.6)	10 (34.5)	0.480
Metformin	35 (29.4)	46 (38.7)	38 (31.9)	0.447
Sulfonylureas	11 (24.4)	14 (31.1)	20 (44.4)	0.040
SGLT2 inhibitor	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0.441
DPP-4 inhibitor	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.137
	μ (Standard deviation)			
Age (years)	59.1 \pm 11.6	61.3 \pm 11.0	64.2 \pm 11.6	0.002**
BMI ^c (kg/m ²)	30.2 \pm 5.7	30.6 \pm 6.6	29.1 \pm 5.3	0.130**
SBP ^d (mm/Hg)	130.1 \pm 16.6	131.7 \pm 16.8	135.3 \pm 22.0	0.074**
DBP ^e (mm/Hg)	80.9 \pm 10.8	80.2 \pm 10.5	81.3 \pm 10.9	0.674**
Total cholesterol (mg/dL)	196.5 \pm 38.7	195.7 \pm 38.6	184.3 \pm 40.7	0.025**
HDL ^f (mg/dL)	54.3 \pm 13.0	51.8 \pm 12.2	52.6 \pm 13.7	0.236**
GFR ^g (mL/min/1.73m ²)	82.7 \pm 17.4	87.0 \pm 18.1	84.5 \pm 19.9	0.141**
Framingham score (points)	14.2 \pm 10.8	16.2 \pm 11.6	18.1 \pm 12.6	0.029**
	median (min – max)			
Glycated hemoglobin (%)	5.9 (5.6–6.0)	5.9 (5.5–6.8)	6.2 (5.6–7.3)	0.006***
Glucose (mg/dL)	95.0 (87.0–118.0)	96.0 (87.0–120.0)	101.5 (87.5–141.0)	0.216***
Triglycerides (mg/dL)	120.0 (93.0–163.0)	136.0 (104.0–177.0)	126.5 (102.5–165.0)	0.051***

* Chi-squared test; ** ANOVA; *** Wilcoxon test; IR: interquartile range

^a high blood pressure; ^b 10-year risk of cardiovascular event greater than 20%; ^c body mass index; ^d systolic blood pressure; ^e diastolic blood pressure; ^f High-density lipoprotein (HDL) cholesterol; ^g glomerular filtration rate

adults, who were normotensive and euglycemic, presenting normal UACR ratios, suggested the existence of a contribution of LGA to the risk of atherosclerosis [16]. Another study carried out with 760 Chinese participants aged from 29 to 76 years, presenting type 2 DM and normoalbuminuria, has demonstrated a significant association between LGA and increased thickness of the carotid intima-media layer [20]. UACR was associated with subclinical left ventricular diastolic

dysfunction and left ventricular remodeling in patients presenting with and without type 2 DM [19].

There is evidence suggesting that LGA, below the microalbuminuria threshold, is associated with an increased prevalence of metabolic syndrome and its components [15], systemic vascular dysfunction, and cardiovascular mortality [22]. LGA is prevalent in patients presenting hypertension and is associated with an unfavorable outcome [22], it may identify individuals who are

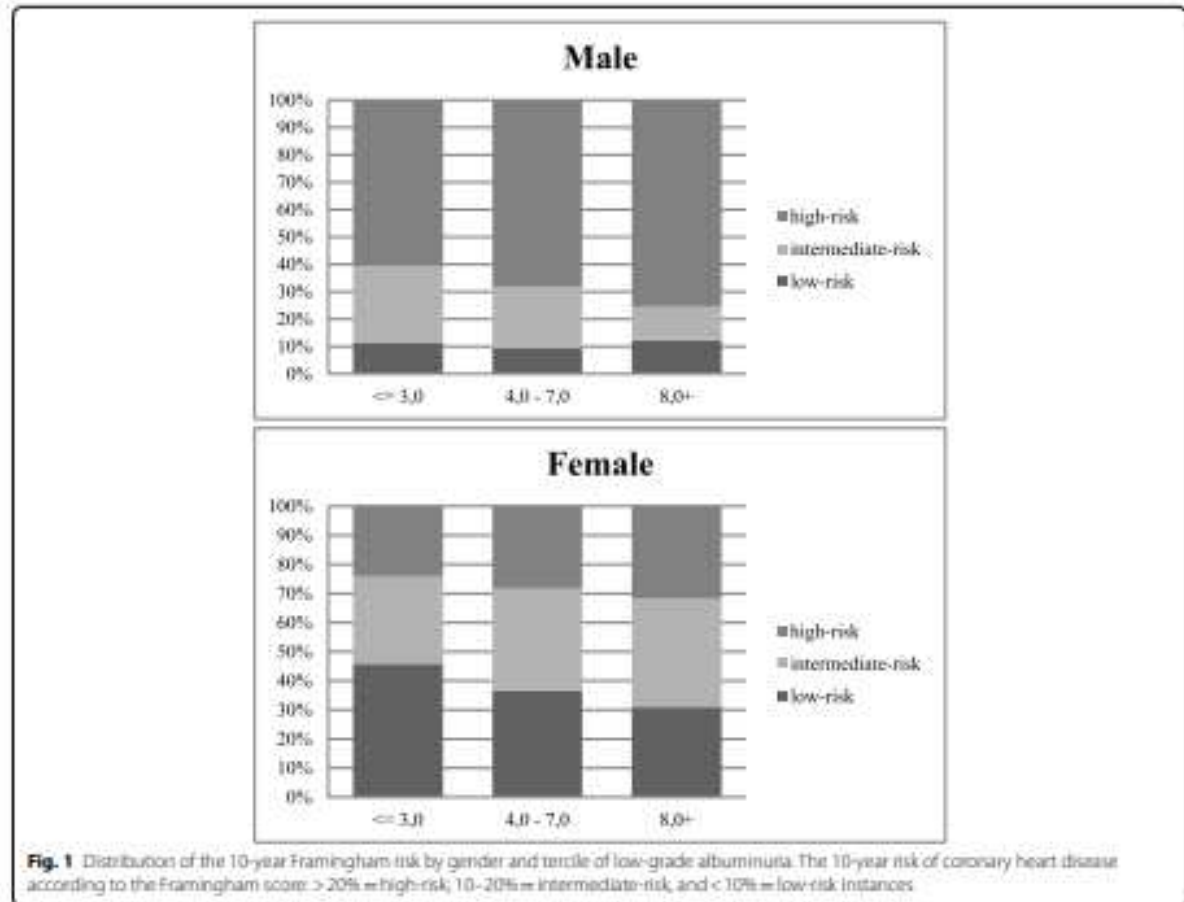


Table 4 The final logistic regression model for the highest tertile of albuminuria*

	Odds ratio (IC:95%)	p-value
Total cholesterol	0.995 (0.990–1.000)	0.044
Age	1.029 (1.012–1.046)	0.001
Triglycerides	1.002 (1.000–1.005)	0.044
Body mass index	0.965 (0.930–1.001)	0.054
Glycated hemoglobin	1.112 (0.986–1.253)	0.083
Use of Direct-Acting Vasodilators	2.924 (0.918–9.313)	0.069

* Urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)

more likely to develop HBP [6], it may also be used to detect early cardiovascular disease in patients presenting type 2 DM [20], it may contribute to the risk of carotid atherosclerosis [23], and it may also be used to independently predict the incidence of cardiovascular disease and mortality in apparently healthy individuals with optimal blood pressure, without diabetes, and in the general

population [24]. LGA has also been associated with left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients [7], and is a potentially important risk factor for ischemic stroke, especially for the lacunar subtype [14].

LGA may also be an important marker of subclinical cardiovascular damage [19] and be used as an early marker for the detection of atherosclerosis in patients presenting type 2 DM [23], for the detection of peripheral arterial disease in diabetic patients [17], as well as being useful as an early biomarker for cardiovascular risk and mortality [18, 23, 24]. LGA also seems to be a more important determinant in the early stages of chronic kidney disease than glomerular filtration rate [13].

Finally, there may be some clinical relevance for albuminuria measurement tests, which are simple [25], widely available commercially [14, 25], inexpensive, and reliable [14]. These are interactive tests, which are used in combination as a preliminary instrument in the diagnosis and prognosis of chronic kidney disease [25], and also

Table 5 Adjustment of the 10-year CVD risk score by tertile of low-grade albuminuria

	Tertile 1 (0–3.0)	Tertile 2 (4.0–7.0)	Tertile 3 (8.0–29.9)	p-value
Non-Adjusted	19.117 ± 1.006	20.205 ± 0.998	23.651 ± 1.124	0.009
Adjusted for gender	18.659 ± 0.913	20.651 ± 0.905	23.656 ± 1.019	0.001
Adjusted for age	20.554 ± 0.857	20.139 ± 0.845	21.942 ± 0.959	0.349
Adjusted for gender and age	20.107 ± 0.737	20.594 ± 0.727	21.921 ± 0.824	0.249
Adjusted for diabetes	19.606 ± 0.967	20.222 ± 0.956	23.020 ± 1.081	0.048
Adjusted for HBP ^a	19.164 ± 1.001	20.186 ± 0.992	23.618 ± 1.118	0.009
Adjusted for GFR ^b < 60	19.315 ± 0.999	20.222 ± 0.989	23.383 ± 1.117	0.020
Adjusted for MS ^c	19.218 ± 1.014	20.239 ± 1.005	23.689 ± 1.124	0.010
Adjusted for gender, age, diabetes, MS, GFR < 60, DBP ^d , HDL ^e , smokers, and obesity	21.181 ± 0.616	20.632 ± 0.604	20.788 ± 0.682	0.810

^a high blood pressure; ^b glomerular filtration rate provided in mL/min/1.73m²; ^c metabolic syndrome; ^d diastolic blood pressure; ^e High-density lipoprotein

offer an evaluation of the risk of endothelial dysfunction, in order to provide screening for diseases, comparable to the role of blood pressure and lipids [14], in addition to predicting adverse outcomes, including mortality [25]. Therefore, these tests should be regularly performed in the elderly, in patients presenting DM, HBP, and cardiovascular diseases [25].

In addition to the results considered and consistent with data already described in the literature, other factors that make this study relevant are the representative sample and the pioneering approach in the city and region. However, the sample size makes the results of the present study more exploratory in nature and, ideally, should constitute a springboard for a larger and more representative study. Other limitations of the study were related to the failure to use the 24-hour urine collection technique when obtaining these samples and also to the lack of comparison of data in individuals without high blood pressure and diabetes.

Therefore, the results of the present study suggest that the screening for LGA can be a potential ally in preventive work in the Family Health Strategies and it requires a multidisciplinary approach, making its use necessary as an instrument to stratify hypertensive and diabetic patients assisted in Primary Health Care units. Moreover, it highlights the need for the development of effective public policies and the development of protocols that can be effective and put into practice by frontline health-care providers working in the Brazilian Unified Health System.

It is concluded that LGA was prevalent and significantly associated with cardiovascular risk in patients diagnosed with HBP and/or DM, proving to be an important indicator to estimate the 10-year risk of cardiovascular event, with potential for routine use in PHC.

Acknowledgments

Not applicable.

Authors' contributions

Mosler TRM, Souza RAE, and Silva EF contributed to conception and design, data analysis and interpretation, and drafting the article. Silva LF, Oliveira DM, Colodette RM, and Costa RMM contributed to revising it critically for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript.

Authors' information

This article is part of the professional master's thesis by Ramon Augusto Ferreira de Souza from the Universidade Federal de Viçosa – UFV, Viçosa-MG, Brazil.

Funding

This study was supported by the Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) for the project "Disease prevention and diseases in patients with hypertension in the context of primary health care: chronic kidney disease on the agenda", Case CSA-APQ-03510-13, Notice 14/2013.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Viçosa under the protocol number 1.203.173 – CAAE: 47356115.3.0000.5153. All the procedures in this study complied with the 1975 Helsinki Declaration, updated in 2013. All participants provided written informed consent prior to data collection.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil. ²Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. ³Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brazil. ⁴Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brazil.

Received: 4 February 2022 Accepted: 12 July 2022

Published online: 20 July 2022

References

- Cusumano A, Garcia GG, Di Gioia C, Hermida D, Lavorato C. Registro Latino-Americano de Diálise e Transplante. The Latin American Dialysis and transplantation registry (RLDT) annual report 2004. *Ethn Dis* [Internet]. 2006;16(2 Suplemento 2):52-10-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022060025693>.
- Jha V, Garcia-Garcia G, Isaki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013;382(9888):260-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727169/>.
- Baroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mora-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feltosa AD, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 16];116(3):516-658. Available from: <https://abccardiol.org/artigo/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>
- Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense HW, Loewel H, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2006;21(10):2780-7. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/21/10/2780/1865738>.
- Arnold J, Evans JC, Meigs JB, Wang T, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nondiabetic and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation*. 2005;112(7):969-75.
- Wang T, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* [Internet]. 2005;111(11):1370-6. Available from: <http://www.circulationaha.org>.
- Wang T, Zhong H, Lian G, Cai X, Gong J, Ye C, et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2019;44(4):590-603. Available from: www.karger.com/kbr.
- Comini L de O, de Oliveira LC, Borges LD, Dias HH, Battistelli CRS, da Silva LS, et al. Individual and combined components of metabolic syndrome with chronic kidney disease in individuals with hypertension and/or diabetes mellitus accompanied by primary health care. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther* 2020;13:71-80.
- Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial da Saúde 2008: Cuidados de Saúde Primários - Agora mais que nunca. OMS. Genebra: OMS; 2008. 156 p.
- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física e Saúde*. 2001;6(2):5-18.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* [Internet]. 1998;97(18):1837-47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>
- Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Paai WD, Bramlage P, et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: What is the evidence? *Vol 96. Clinical Research in Cardiology*. 2007:247-57.
- Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2008;83(7):806-12. Available from: <https://doi.org/10.4065/83.7.806>.
- Horn JW, Romundstad S, Ellekjer H, Jansky I, Horn J. Low grade albuminuria as a risk factor for subtypes of stroke - The HUNT Study in Norway. *BMC Neurol* [Internet]. 2020;20(1):170. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01746-9>.
- Zhang J, Chen Y, Xu Y, Li M, Wang T, Xu B, et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Metabolic Syndrome and Its Components in Middle-Aged and Elderly Chinese Population. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(6):e65507. Available from: www.plosone.org.
- Ma H, Lin H, Hofman A, Hu Y, Li X, He W, et al. Low-grade albuminuria is associated with carotid atherosclerosis in normotensive and euglycemic Chinese middle-aged and elderly adults: the Shanghai Changfeng Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;228(1):237-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23453351/>.
- Xu B, Dai M, Li M, Sun K, Zhang J, Wang T, et al. Low-grade albuminuria is associated with peripheral artery disease in Chinese diabetic patients. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014;232(2):285-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.046>.
- Hong JW, Ku CR, Noh JH, Ko KS, Rhee BD, Kim DJ. Association between low-grade albuminuria and cardiovascular risk in Korean adults: The 2011-2012 Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(3):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118856>.
- Yan S, Yao F, Huang L, Ruan Q, Shen X, Zhang S, et al. Low-grade Albuminuria Associated with Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Remodeling. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(9):515-23.
- Huang Y, Chen Y, Xu M, Gu W, Bi Y, Li X, et al. Low-grade albuminuria is associated with carotid intima-media thickness in Chinese type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;95(11):5122-8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/11/5122/2835338>.
- Li B, Chen K, Wang J, Wang Y, Li B, Li R, et al. Low-grade albuminuria is associated with high cardiovascular risk in CVD-free and normoalbuminuric Chinese adults: Results from the REACTION study. *J Diabetes*. 2021;13(8):648-60.
- Nickel NP, de Jesus Perez VA, Zamanian RT, Fessel JP, Cogan JD, Hamid R, et al. Low-grade albuminuria in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* [Internet]. 2019;9(2):2045894018824564. Available from: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>.
- Li MF, Tu YF, Li LX, Lu JX, Dong XH, Yu LB, et al. Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013;12(110):1-9. Available from: <http://www.cardiab.com/content/12/1/110>.
- Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens* [Internet]. 2016;34(3):505-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820477/>.
- Baratos MG, Andriolo A, Keszczajn GM. Dia Mundial do Rim 2011: albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRG. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):1-7.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

