

DANIELE ROEDEL AMARAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS MARCADORES DE STRESS OXIDATIVO E
INFLAMATÓRIO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM INDIVÍDUOS COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL**

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

Orientador: Tiago Ricardo Moreira

Coorientadores:

Rosângela Minardi Mitre Cotta

Silvia Almeida Cardoso

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2023**

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

T

A485a
2023

Amaral, Daniele Roedel, 1973-

Associação entre os marcadores de stress oxidativo e inflamatório na avaliação da função renal em indivíduos com hipertensão arterial / Daniele Roedel Amaral. – Viçosa, MG, 2023.

1 dissertação eletrônica (88 f.): il.

Texto em português e inglês.

Inclui anexos.

Inclui apêndice.

Orientador: Tiago Ricardo Moreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem, 2023.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.031>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Hipertensão - Viçosa (MG). 2. Cuidados primários de saúde - Viçosa (MG). 3. Estresse oxidativo. 4. Marcadores bioquímicos. 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. 616.132


DANIELE ROEDEL AMARAL

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS MARCADORES DE STRESS OXIDATIVO E
INFLAMATÓRIO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM INDIVÍDUOS COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL**


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

APROVADA: 11 de dezembro de 2023.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 DANIELE ROEDEL AMARAL
Data: 29/01/2024 13:28:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Daniele Roedel Amaral
Autora

Documento assinado digitalmente
 TIAGO RICARDO MOREIRA
Data: 28/01/2024 21:01:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Tiago Ricardo Moreira
Orientador

Ao Pedro, com todo meu amor.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre me mostrar quando e como, por guiar meus passos nesse percurso.

À minha família: minha base e meu porto seguro.

À minha mãe, Áurea e minha irmã Cristiane por toda cumplicidade e apoio sempre.

Ao meu pai, Márcio (in memoriam) sei que você deve estar falando daí de cima: “É minha filha!”

Ao Pedro por toda ajuda e incentivo nos momentos de desânimo.

Aos meus amigos por toda paciência em me escutarem e não me deixarem desistir.

Ao Tiago por toda sua sabedoria, paciência, dedicação e disponibilidade com que guiou meu aprendizado.

A todos que participaram, direta ou indiretamente no desenvolvimento deste trabalho de pesquisa enriquecendo o meu processo de aprendizado, o meu muito obrigada.

À Universidade Federal de Viçosa por tornar possível esse projeto.

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

A presente pesquisa recebeu apoio da **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG**. Modalidade: “Edital 14/2013 - Programa de Pesquisa para o SUS - PPSUS”. Processo nº: CSA - APQ-03510-13. Projeto: “Prevenção de agravos e enfermidades em portadores de Hipertensão Arterial no contexto da Atenção Primária à Saúde: a Doença Renal Crônica em pauta”.

Este estudo foi desenvolvido pela equipe de pesquisadores do Laboratório de Estudo em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e do Programa de Inovação em Docência Universitária (PRODUS) da UFV.

“No momento em que nos comprometemos, a providência divina também se põe em movimento. Todo um fluir de acontecimentos surge a nosso favor. Como resultado da atitude, seguem todas as formas imprevistas de coincidências, encontros e ajuda, que nenhum ser humano jamais poderia ter sonhado encontrar em seu caminho... Qualquer coisa que você possa fazer ou sonhar, você pode começar. A coragem contém em si mesma o poder, o gênio e a magia.”

(Johann Goethe)

RESUMO

AMARAL, Daniele Roedel, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2023. **Associação entre os Marcadores de Stress Oxidativo e Inflamatório na Avaliação da Função Renal em Indivíduos com Hipertensão Arterial** Orientador: Tiago Ricardo Moreira. Coorientadoras: Rosângela Minardi Mitre Cotta e Sílvia Almeida Cardoso.

Objetivo: Investigar a associação entre os marcadores de stress oxidativo e inflamatório e a avaliação da função renal em indivíduos com hipertensão arterial acompanhados pela Atenção Primária no município de Viçosa, MG. **Métodos:** Um estudo descritivo, transversal, quantitativo, realizado com 271 pacientes hipertensos acompanhados em duas unidades de atenção primária do município de Viçosa-MG. A coleta de dados aconteceu no período de novembro a dezembro de 2019, sendo realizadas as análises bioquímicas (microalbuminúria e taxa de filtração glomerular-TFG), marcadores de danos oxidativos (peroxidação lipídica, proteínas carboniladas), marcadores antioxidativos (enzimas superóxido dismutase-SOD; catalase-CAT; ácido úrico) e capacidade antioxidante sérica total (FRAP). A amostra foi composta por 271 indivíduos. Os dados foram digitados em Excel e analisados no programa SPSS, versão 22. Foi realizado teste de normalidade, teste t Student, teste de Mann-Whitney. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Viçosa, sob o parecer de número 1203172/2015. **Resultados:** Dos 271 indivíduos participantes, 33 apresentaram microalbuminúria aumentada ($>30\text{mg/g}$); 37 TFG reduzida ($<60\text{ml/min/1,73m}^2$). A média de ácido úrico sérico foi de $5,11\text{mg/dl}$ (DP: $1,44\text{mg/dl}$) sendo significativamente maior ($p<0,001$) nos indivíduos com TFG reduzida ($5,88 \times 4,98$). A presente dissertação resultou também em uma publicação digital em formato de áudio disponibilizado através de uma plataforma de streaming. **Conclusões:** Os níveis elevados de ácido úrico foram associados à TFG reduzida, bem como se correlacionam com a TFG reduzida e a microalbuminúria aumentada em pacientes hipertensos

Descritores: Estresse Oxidativo. Taxa de Filtração Glomerular. Ácido Úrico.

ABSTRACT

AMARAL, Daniele Roedel, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, December 2023. **Association between Oxidative and Inflammatory Stress Markers in the Evaluation of Renal Function in Individuals with Hypertension** Adviser: Tiago Ricardo Moreira. Co-advisers: Rosângela Minardi Mitre Cotta and Sílvia Almeida Cardoso.

Objective: To investigate the association between oxidative and inflammatory stress markers and renal function assessment in individuals with hypertension receiving primary care in the city of Viçosa, MG. **Methods:** This is a descriptive, cross-sectional, quantitative study carried out with hypertensive patients receiving care in two primary care units in the city of Viçosa-MG. Data collection was carried out from November to December 2019, and biochemical analyses (microalbuminuria and glomerular filtration rate-GFR), oxidative damage markers (lipid peroxidation, carbonylated proteins), antioxidative markers (superoxide dismutase-SOD enzymes; catalase-CAT; uric acid), and total serum antioxidant capacity-TSAC (ferric reducing ability-FRAP assay) were carried out. The sample consisted of 271 individuals. The data was entered into Excel and analyzed using the SPSS program, version 22. A normality test, Student's t-test, and Mann-Whitney test were carried out. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Viçosa, under protocol number 1203172/2015. **Results:** Of the 271 participants, 33 had increased microalbuminuria (>30mg/g); 37 had reduced GFR (<60ml/min/1.73m²). The mean serum uric acid was 5.11mg/dl (SD: 1.44mg/dl) and was significantly higher (p<0.001) in individuals with reduced GFR (5.88x 4.98) This dissertation also resulted in a digital publication in audio format available through a streaming platform. **Conclusion:** Elevated uric acid levels were associated with reduced GFR and correlated with reduced GFR and increased microalbuminuria in hypertensive patients.

Descriptors: Oxidative stress. Glomerular Filtration Rate. Uric Acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação da Pressão Arterial de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade.	16
Quadro 2 – Categorias de ritmo de filtração glomerular (RFG) na DRC.	19
Quadro 3 – Níveis de microalbuminúria.	20

LISTA DE TABELAS

Artigo (inglês):

Table 1 – Descriptive analysis of the variables.	41
Table 2 – Variables analysis.	45
Table 3 – Gross and Adjusted Analysis.	48

Artigo (português):

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis.	75
Tabela 2 – Análise das variáveis.	79
Tabela 3 – Análise bruta e ajustada	82

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

Alfa B	Alfa-bloqueador
APS	Atenção Primária em Saúde
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BB	Betabloqueador
BCC	Bloqueador dos Canais de Cálcio
BRA	Betabloqueador Adrenérgico
CAT	Enzima Catalase
CT	Colesterol total
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DIU	Diurético
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
EO	Estresse oxidativo
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FRAP	Capacidade de redução férrica
GPx	Glutathione Peroxidase
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	do inglês; <i>High density lipoprotein</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IECA	Inibidor Enzima Conversora de Angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	do inglês; <i>Low density lipoprotein</i>
MDA	Malondialdeído
NADPH	do inglês; <i>nuotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde

PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PC	Perímetro da cintura
Perox lip	Peroxidação lipídica
PP	Perímetro do pescoço
PTN carb	Proteínas carboniladas
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RFG	Ritmo de filtração glomerular
SOD	Enzima Superóxido Dismutase
SPSS	do inglês; <i>Statistical Package for the Social Science</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TBARS	Ácido tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UBS	Unidades Básicas de Saúde
VD	Vasodilatador
XO	Enzima xantina oxidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1. HIPERTENSÃO	16
2.2. DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC).....	18
2.3. ESTRESSE OXIDATIVO	21
3 OBJETIVOS	24
3.1. OBJETIVO GERAL	24
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
4.2. LOCAL DO ESTUDO.....	25
4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
4.3.1. Critérios de inclusão e exclusão.....	25
4.4. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	26
4.5. COLETA DE DADOS.....	26
4.6. ANÁLISE LABORATORIAL DO PERFIL OXIDATIVO.....	27
4.7. ANÁLISE DOS DADOS.....	29
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	29
5 RESULTADOS.....	30
5.1. ARTIGO	30
5.2. PRODUTO TÉCNICO	49
5.2.1. Podcast: Marcadores de Stress Oxidativo e Inflamatório na Avaliação do Paciente Hipertenso no Contexto da Doença Renal.....	49
6 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	58
ANEXO B – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO	61
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	65
ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	69
APÊNDICE A – ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	70

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis pela maioria das causas de mortes no mundo (Ferreira et al., 2018). A hipertensão arterial (HA) é um fator de risco bem estabelecido para as doenças cardiovasculares apresentando, portanto, alto impacto na morbimortalidade do indivíduo. Sendo assim considerado um problema de saúde pública (Neves, Josynaria; Neves, Josyanne; Oliveira, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde, a hipertensão arterial é uma doença crônica não transmissível, caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PAS \geq 140 e PAD \geq 90mmHg) na ausência do uso de medicação anti-hipertensiva. Sua causa na maioria das vezes é desconhecida. Contudo, sabe-se que a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina angiotensina aldosterona e da curva de pressão natriúrese alterada apresentam um papel importante na fisiopatogênese da hipertensão (Lopes, 2019). Além disso, o estresse oxidativo também vem sendo apontado como fenótipo intermediário no desenvolvimento da hipertensão arterial e das suas complicações (Mojica; Luna-Vital; Mejía, 2017).

Dentre os fatores de risco modificáveis implicados na gênese da HA destacam-se as dietas não saudáveis, caracterizadas pelo consumo excessivo de sal, dieta rica em gordura saturada e gorduras trans, baixo consumo de frutas e vegetais; sedentarismo; consumo de tabaco e álcool e excesso de peso ou obesidade. Os fatores de risco não modificáveis incluem histórico familiar de hipertensão, idade acima de 65 anos, além de doenças coexistentes, como diabetes mellitus ou doença renal (Malta et al., 2022).

A hipertensão e a diabetes são os principais fatores de risco para a doença renal (Pereira et al., 2023). Além deles, a hiperuricemia, a obesidade e a síndrome metabólica também são outros fatores de risco (Piani et al., 2020). A doença renal crônica é problema mundial de saúde pública. Ela acomete cerca de 10% dos adultos, 12% das pessoas com hipertensão arterial, 15% daquelas com diabetes mellitus e 30% dos idosos (Samaan et al., 2022). A linha de cuidado às pessoas com essa condição está bem estabelecida por diretrizes brasileiras e internacionais. No nível de Atenção Primária à Saúde (APS), todo indivíduo com hipertensão ou diabetes deve realizar, no mínimo anualmente, dosagem de creatinina sérica e de proteinúria: dois exames simples, de baixo custo e disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e que são muito importantes para esse diagnóstico. No Brasil, entretanto, informações sobre a adesão a essas diretrizes são escassas (Samaan et al., 2022).

A doença renal crônica é acompanhada por um complexo de comorbidades. As doenças ateroscleróticas cardiovasculares são preconizadas como a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes urêmicos (Bianchi et al., 2009).

Os fatores de risco tradicionais talvez não expliquem por si só a elevada frequência de doença cardíaca em pacientes renais crônicos. A explicação pode estar em fatores de risco não tradicionais como disfunção endotelial, calcificação vascular, hipervolemia, estresse oxidativo e inflamação. Estes dois últimos têm ganhado apoio considerável como fatores de risco relevantes na doença cardíaca no contexto do renal crônico (Podkowinska; Formanowicz, 2020).

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como alterações na função ou estrutura renal por mais de 3 meses, independentemente da causa, que afeta a saúde de um indivíduo (Siqueira et al., 2020). Sua definição é baseada em três componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na Taxa de Filtração Glomerular-TFG) e (3) um componente temporal. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresentasse $TFG < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ou a $TFG > 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses (Bastos; Kirsztajn, 2011).

As principais causas de DRC são: hipertensão, diabetes, idade avançada, doenças imuno-mediadas, glomerulonefrites, doença túbulo intersticial e doenças renais hereditárias (Rapa et al., 2019). A obesidade tem sido apontada como uma das principais causas de doença renal, uma vez que está associada a alterações hemodinâmicas, estruturais e histopatológicas dos rins, bem como alterações metabólicas e bioquímicas que predisõem a doença renal (Siqueira et al., 2020).

A DRC é, portanto, uma patologia debilitante com vários fatores causais, culminando em uma doença renal em fase terminal que requer diálise ou transplante renal. A sua progressão está intimamente relacionada a inflamação sistêmica e ao estresse oxidativo que são responsáveis pela manifestação de numerosas complicações como desnutrição, aterosclerose, calcificação da artéria coronária, insuficiência cardíaca, anemia e desordens minerais e ósseas, assim como, o aumento da mortalidade cardiovascular (Rapa et al., 2019).

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses. Esse processo conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou

desequilíbrio homeostático cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (Barbosa et al., 2010).

O estresse oxidativo é frequentemente observado na doença renal crônica podendo levar a isquemia renal, lesões nos glomérulos, morte celular e apoptose, exacerbando os processos inflamatórios já em curso na DRC. O estresse oxidativo danifica a microcirculação glomerular. Além de ser um fator de risco não tradicional para todas as causas de mortalidade, ele passou a ser um importante diagnóstico, sendo um alvo na prevenção/ tratamento da DRC (Podkowinska; Formanowicz, 2020; Rapa et al., 2019).

Devido à alta prevalência da DRC na população nos últimos anos, se faz necessário uma maior investigação a fim de identificar os mecanismos relacionados a aceleração da piora da função renal nesses pacientes.

Diante do exposto, surge a pergunta de pesquisa: alterações nos marcadores de estresse oxidativo e inflamatório estão associados a um pior padrão de função renal? É possível observar um aumento gradual dos níveis de diferentes marcadores oxidativos com a progressiva perda da função renal? Sendo possível diagnosticar precocemente esses pacientes com risco para piora da função renal, será possível o encaminhamento imediato para tratamento nefrológico e a instituição de terapias para preservar a função renal desse indivíduo

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, objetivos gerais e específicos, metodologia, um artigo científico, um podcast e uma conclusão. O artigo intitulado “O Ácido Úrico na Avaliação do Paciente Hipertenso no Contexto da Doença Renal” foi formatado de acordo com as normas da Revista *AJKD (American Journal of Kidney Diseases)* (Qualis A1 – Medicina I), para a qual o artigo foi submetido.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A pressão arterial pode ser definida como a força exercida pelo sangue por unidade de área da parede vascular. Essa pressão gerada pelo coração é a força (energia potencial) que permite a ocorrência do fluxo sanguíneo e a perfusão sanguínea nos tecidos. Dessa forma se fornece o oxigênio aos órgãos e tecidos e retiram-se os metabólitos resultantes das atividades celulares (Neves, Josynaria; Neves, Josyanne; Oliveira, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 600 milhões de pessoas tenham hipertensão arterial com crescimento global de 60% dos casos até 2025 (Malta et al., 2018). Dados do *site* do Ministério da Saúde apontam que em 2021 foram realizados cerca de 6,1 milhões de atendimentos para hipertensão a mais que em 2020 (Hipertensão, 2022). A hipertensão arterial é uma desordem circulatória, caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA onde os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ou medicamentoso) superam os riscos. Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão de 2020, as medidas de PA devem ser realizadas a intervalos regulares que podem variar conforme a classificação da PA. Pessoas saudáveis com PA normal ou ótima devem ter sua PA aferida anualmente ou a cada consulta médica. Pacientes com pré- hipertensão devem ter sua PA aferida mais regularmente pelo risco de evoluir para HA de maneira assintomática. Quanto maior o estágio de hipertensão maior deve ser o número de consultas médicas e os intervalos entre elas. Na tabela abaixo observa-se a classificação da pressão arterial de um adulto através de uma medida casual.

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

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Pré- hipertenso	130-139	e/ou	85-89
Hipertenso estágio 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertenso estágio 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertenso estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

Fonte: 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2020.

Quando a PAS e PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA. Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

Globalmente, em 2010, a prevalência de HA ($\geq 140/90$ mmHg e/ou em uso de medicação anti-hipertensiva) foi de 31,0%, sendo maior entre homens (31,9%) do que entre as mulheres (30,1%). Um estudo de tendência mundial da PA entre 1975-2015, que avaliou 19,1 milhões de adultos, mostrou que em 2015 o número estimado de adultos com HA era de 1,13 bilhões sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres, indicando um aumento de 90% no número de pessoas com HA, principalmente nos países de baixa e média rendas (Barroso et al., 2020).

Barroso et al. (2020) observaram que os dados de prevalência no país tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% (IC 95% 20,8-22,0) dos adultos brasileiros autorrelataram HA, enquanto, considerando as medidas de PA aferidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3% (IC 95% 31,7-33,0) Já as pesquisas realizadas pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2021 mostram que a frequência de adultos que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial variou de 19,3%(IC 95% 15,7 23,0) a 32% (IC 95% 27,5-36,4) dependendo da localização do entrevistado.

Atualmente as doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade no Brasil, sendo responsáveis por mais de 30% de todos os óbitos. Durante os anos de 2004 e 2014 foram registrados 457.305 óbitos causados por doenças hipertensivas e hipertensão arterial sistêmica, representando 3,76% de todos os óbitos registrados no Brasil durante esse período. Em 2019, as principais causas de morte no Brasil estavam relacionadas às doenças isquêmicas cardíacas e em segundo lugar as doenças cerebrovasculares, ambas têm como fator associado a HAS (Silva et al., 2023).

Em 2013, o Plano de Ação Global para Prevenção e Controle de Doenças Não Transmissíveis foi aprovado na Assembleia Mundial de Saúde em Genebra, incluindo um conjunto de indicadores para enfrentar as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), inclusive a meta de reduzir em 25% a prevalência de PA elevada, até 2025. Essa meta deve ser monitorada de forma contínua pelos países (Malta et al., 2018)

Segundo Campbell et al. (2020), cerca de 10% dos gastos mundiais com atenção à saúde estão diretamente relacionados com a hipertensão arterial e suas complicações, como doença isquêmica do coração, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.

Nos Estados Unidos, Canadá e Finlândia, mais de 80% dos hipertensos têm outros riscos cardiovasculares e/ou evidências de lesão relacionada com a pressão arterial: doença cardíaca, acidente vascular cerebral ou lesão renal (Campbell et al., 2021)

Conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão, por se tratar de condição frequentemente assintomática, a HA costuma evoluir com alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos. Ela é o principal fator de risco modificável com associação independente, linear e contínua para DCV, DRC e morte prematura. Associa-se a fatores de risco metabólicos para as doenças dos sistemas cardiocirculatório e renal, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose, e diabetes melito (DM).

A HA tem sido alvo de muitos estudos devido sua alta prevalência e grande impacto na morbimortalidade. A morbidade por doenças cardiovasculares, principalmente na população idosa, é um tema emergente no campo do cuidado e planejamento em saúde. Levando-se em conta o envelhecimento da população de maneira geral, o aumento da prevalência de DCV traz uma preocupação premente no âmbito da saúde pública.

Reduzir a prevalência de hipertensão arterial constitui uma das metas globais da OMS no Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, o que representa um grande desafio, dado o envelhecimento populacional e as dificuldades no controle dos fatores de risco (Malta et al., 2022).

A Diretriz Brasileira de Hipertensão afirma que a hipertensão arterial é de fácil diagnóstico e seu tratamento é eficaz utilizando-se um arsenal terapêutico diversificado, bastante eficiente e com poucos efeitos adversos. Entretanto seu controle em todo o mundo é deficiente por se tratar de uma doença muitas vezes assintomática o que dificulta a adesão aos cuidados. A abordagem dos fatores de risco para o desenvolvimento da HA deve ser o grande foco da atenção primária. O combate ao sedentarismo, ao controle do peso, ao consumo excessivo de álcool, assim como incentivar o consumo de uma dieta saudável são pontos de destaque.

A participação de profissionais de diversas áreas da saúde é muito importante no manejo desses pacientes. Médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, nutricionistas, educadores físicos, agentes comunitários de saúde devem atuar em conjunto desenvolvendo ações para promoção de saúde. Planejar estratégias para estimular a adesão dos pacientes às condutas prescritas, visitas domiciliares visando reforçar a utilização da medicação, ações educacionais com o objetivo de promover o autocuidado são algumas das ações propostas.

2.2. DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A DRC é reconhecida como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, com prevalência global estimada em 13,4%. O aumento mundial dessa doença é impulsionado, principalmente, pelo acréscimo do predomínio da diabetes mellitus, da hipertensão arterial, da obesidade e do envelhecimento (Nakata; Feltrin; Ferreira, 2023).

No Brasil, a taxa real de prevalência dessa doença sofre variações regionais, em face da disponibilidade e qualidade dos serviços de saúde disponíveis, além do fato de que a maioria dos pacientes é praticamente assintomática no início da doença. Estima-se que entre três e seis milhões de brasileiros apresentem DRC (Pedroso; Guerra; Amorim, 2022).

Em 2017, ocorreram 1,2 milhões de óbitos em decorrência da DRC, colocando-a na 12ª posição em causas de morte no mundo, enquanto, no Brasil, essa doença foi responsável por 35 mil mortes, ocupando a 10ª posição (Nakata; Feltrin; Ferreira, 2023).

A definição de DRC é um conceito mais amplo do que simplesmente insuficiência renal crônica porque abrange doentes que podem ter uma função renal relativamente preservada. A evolução da DRC é geralmente lenta, com poucos sintomas característicos que evidenciam o quadro clínico, o que faz com que o diagnóstico geralmente seja retardado (Andrade-Sierra et al., 2022).

A TFG é considerada padrão ouro para a avaliação da função renal. Ela é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. Pode estar reduzida bem antes do início dos sintomas e se correlaciona com a gravidade da DRC (Andrade-Sierra et al., 2022; Bastos; Kirsztajn, 2011). Caracterizar qual é a TFG de um indivíduo é um importante indicador para a detecção, avaliação e tratamento da DRC na prática clínica (Brito; Oliveira; Silva, 2016).

Quadro 2 – Categorias de ritmo de filtração glomerular (RFG) na DRC.

Categoria RFG	Termo	TFG (ml/min/1,73m²)
G1	Normal ou alto	≥ 90
G2	Diminuição ligeira	60-89
G3	Diminuição moderada	45-59
G4	Diminuição pouco severa	30-44
G5	Diminuição grave	15-29
G6	Falência Renal	0-14

Fonte: Adaptado de KDIGO (2011).

A DRC progride à medida que a TFG diminui e este processo resulta em deterioração renal, o que influencia grandemente a homeostase do organismo conduzindo a disfunções

biológicas e clínicas incluindo perturbações do metabolismo energético celular, desnutrição proteica, resistência à insulina e aumento significativo da síntese de mediadores da inflamação e do stress oxidativo (Rysz et al., 2020).

A definição de DRC também é baseada na documentação do dano renal parenquimatoso. A albuminúria é o principal marcador de dano renal parenquimatoso. Inicialmente interpretada como simplesmente um indicador de dano glomerular, atualmente é vista como prejudicial ao rim, constituindo-se em um dos principais fatores de risco para a progressão da DRC. O grau de proteinúria correlaciona-se com a magnitude do dano renal (Bastos; Kirsztajn, 2011).

Quadro 3 – Níveis de microalbuminúria.

Níveis de microalbuminúria	Descrição	Intervalo
A1	normal	< 30mg/g
A2	moderada	30-300mg/g
A3	grave	> 300mg/g

Fonte: Adaptado de KDIGO (2011).

A hipertensão provoca stress oxidativo. O stress oxidativo nos rins e no tecido vascular provoca hipertensão, ou seja, está formado um ciclo vicioso (Podkowinska; Formanowicz, 2020) Um dos principais efeitos do estresse oxidativo é a redução da atividade biológica do óxido nítrico (NO). Esse efeito se expressa através da disfunção endotelial, que por sua vez, é considerado um precursor da aterosclerose. A disfunção endotelial é considerada atualmente um marcador precoce de aterosclerose e de doença cardiovascular em geral. A DRC caracteriza-se por um estado de vasculopatia generalizada, acompanhada por uma elevada mortalidade cardiovascular, causada, sobretudo, pela aterosclerose (Costa-Hong et al., 2009).

A DRC é reconhecidamente uma doença complexa que exige múltiplas abordagens em seu tratamento. Está associada, inclusive, a altos coeficientes de morbidade e mortalidade, a taxas de prevalência e incidência ainda desconhecidas em muitos países, e a um grande impacto socioeconômico, tornando-se um desafio para a saúde pública mundial. Essa doença tem recebido atenção da comunidade científica internacional e nacional, e sua elevada prevalência está demonstrada em estudos recentes, assim como o aumento na taxa de incidência estimada, que, em 2018, foi 20% superior à observada em 2013. Dados do Censo Brasileiro de Diálise, até 2018, apontaram aumento crescente nas taxas de incidência e prevalência de pacientes em diálise, indicando a necessidade de fortalecimento de políticas de prevenção a esse agravo (Nakata; Feltrin; Ferreira, 2023). Segundo o Censo Brasileiro de Dialise de 2021 o número

absoluto e a taxa de prevalência de pacientes em diálise crônica continuam aumentando. Em julho de 2021, o número total estimado de pacientes em diálise foi 148.363.

Bastos e Kirsztajn (2011) enfatizam que a ausência de sintomas nos pacientes que se encontram nos estágios iniciais da DRC exige que os médicos mantenham sempre um nível adequado de suspeição, especialmente naqueles pacientes com fatores de risco médico ou sociodemográfico para DRC.

O diagnóstico precoce, o encaminhamento imediato e a instituição de medidas para diminuir/interromper a progressão da DRC estão entre as estratégias-chave para melhorar os seus desfechos.

O fortalecimento da atenção primária no Sistema Único de Saúde (SUS), como prioridade de saúde pública já seriam relevantes para o enfrentamento da DRC. Além disso, com o custo elevado das terapias de substituição renal (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal), para as quais o SUS é o maior financiador no Brasil, há a necessidade de priorização e planejamento estratégico para o enfrentamento da carga desta doença (Gouvêa et al., 2022).

Em 2014, foram publicadas as diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com DRC no SUS e os critérios para a organização da linha de cuidado da pessoa com DRC – contida na rede de atenção à saúde (RAS) das pessoas portadoras de doenças crônicas. Nakata, Feltrin e Ferreira (2023) enfatizam que essas diretrizes marcaram um avanço na política pública do país, uma vez que sistematizaram essa linha de cuidado pautando-se na integralidade – principalmente com a APS – e definindo como uma das atribuições de sua equipe o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno da DRC.

2.3. ESTRESSE OXIDATIVO

A geração de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico. O termo radical livre é empregado quando um átomo ou uma molécula apresentam um ou mais elétrons não pareados, constituindo-se espécies instáveis, com meia vida muito curta e que reagem rapidamente com diversos alvos celulares (Catania; Barros; Ferreira, 2009).

Em proporções adequadas, possibilita a geração de ATP (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons; fertilização do óvulo; ativação de genes e participação em mecanismos de defesa durante o processo de infecção. A mitocôndria é a principal fonte geradora de radicais livres. Outra importante fonte geradora são as enzimas NADPH oxidases

(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidases), proteínas transmembrana que tem função de transferir os elétrons através das membranas celulares (Barbosa et al., 2010).

Quando a produção de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, se favorece a oxidação de biomoléculas, gerando metabólitos específicos, os marcadores de stress oxidativo que podem ser identificados e quantificados (Barbosa et al., 2010).

O sistema de defesa antioxidante usualmente é dividido em enzimático (superóxido dismutase-SOD, catalase-CAT e glutadiona peroxidase-GPx) e não enzimático. O sistema não enzimático é constituído por uma grande quantidade de substâncias antioxidantes, que podem ter origem endógena ou dietética (Barbosa et al., 2010).

O sistema enzimático representa a primeira defesa antioxidante endógena contra as espécies reativas de oxigênio (EROs). Em situações em que a produção de espécies reativas do oxigênio supera os sistemas de defesa antioxidante, estas EROs em excesso podem oxidar lípidios de membrana, desnaturar proteínas e atacar ácidos nucleicos, o que constitui a base molecular de diversas doenças com envolvimento inflamatório (Velloso et al., 2013).

Há pouca informação disponível sobre o estado de inflamação e stress oxidativo nas fases iniciais da doença renal precoce. Sabe-se que vários sistemas antioxidantes tentam proteger o rim do estresse oxidativo induzido pelas ROS (Andrade-Sierra et al., 2022).

Segundo Podkowinska e Formanowicz (2020), as primeiras enzimas endógenas a combater o estresse oxidativo são as isoformas da superóxido dismutase (SOD). A SOD é uma das principais enzimas antioxidantes em mamíferos e catalisa a dismutação do radical ânion superóxido a oxigênio e água impedindo assim o acúmulo de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Velloso et al., 2013). Todas as 3 isoformas da SOD encontram-se normalmente nos rins e estão localizadas nas mitocôndrias, no citoplasma e no espaço extracelular (Ratliff et al., 2016). A SOD é uma enzima chave na desintoxicação de radicais livres na célula. Suas isoformas tem uma elevada expressão nos rins sendo a SOD-1 responsável por até 80% da atividade total da SOD nesse órgão (Podkowinska; Formanowicz, 2020) A redução da SOD sugere a acumulação de O_2^- causando aumento da peroxidação lipídica (Nuhu; Bhandari, 2018).

O sistema de defesa enzimático inclui também a Catalase (CAT) e a Glutadiona Peroxidase (GPx). Elas agem com o mesmo propósito, ou seja, impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Essa ação é muito importante já que essa espécie reativa através de outras reações (com a participação dos metais ferro e cobre) culmina na formação do radical OH^* contra o qual não há sistema enzimático de defesa e é o radical livre mais propício na produção de danos oxidativos (Barbosa et al., 2010).

O ácido úrico também é um biomarcador do estresse oxidativo. É um dos antioxidantes mais abundantes no plasma humano e tem reconhecida sua ação protetora da desintoxicação de espécies reativas em condições fisiológicas no ambiente extracelular, no entanto há cada vez mais provas que o ácido úrico promove efeitos pró-oxidantes nas células, contribuindo para o estresse oxidativo, efeitos pró-inflamatórios e deletérios nos vasos sanguíneos, disfunção endotelial e DCV (Rodriguez-Guzman; Miranda; Castillo, 2020).

A associação do ácido úrico com o estresse oxidativo é complexa e paradoxal. Ele tem habilidade de induzir estresse oxidativo intracelular e mitocondrial, porém é um importante antioxidante no plasma onde pode ser responsável por 2/3 da capacidade antioxidante total através da quelatação de metais e remoção de espécies reativas de oxigênio (Ferreira et al., 2018).

O ácido úrico pode ser aumentado pela ingestão de frutose, purina e álcool. A regulação das concentrações de ácido úrico é feita principalmente por excreção renal (2/3 da eliminação total) e intestinal (1/3). Uma pequena quantidade de ácido úrico é metabolizada por oxidantes em alantoína, triureto ou 6-aminouracil. No rim, o ácido úrico é filtrado e 90% é reabsorvido e 10% excretado. À medida que a função renal diminui, o ácido úrico é retido. Alguns medicamentos comumente administrados em pacientes hipertensos como por exemplo os diuréticos, podem aumentar as concentrações de ácido úrico (Piani et al., 2021).

O FRAP (Ferritin-reducing Ability of Plasma) é a medida da capacidade antioxidante do plasma. Menor FRAP, significa menor capacidade de ligação da ferritina ao ferro e, portanto, maior quantidade de ferro livre capaz de catalisar a geração de radicais livres (Barbosa et al., 2010). O FRAP pode fornecer informações a respeito da capacidade dos sistemas em resistir aos desequilíbrios do estresse oxidativo (Bianchi et al., 2009).

Níveis de stress oxidativo mais intensos podem ultrapassar a capacidade de destoxificação levando a oxidação de biomoléculas resultando em lesões celulares oxidativas. Essas células podem se recuperar substituindo ou reparando as moléculas lesadas ou podem sobreviver com lesões persistentes (dano celular) (Fernandes; Castro; Oliveira, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Investigar a associação entre os marcadores de estresse oxidativo e inflamatório e a avaliação da função renal em pacientes com hipertensão acompanhados pela Atenção Primária no município de Viçosa-MG.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil oxidativo e inflamatório de pacientes com hipertensão acompanhados pela Atenção Primária.
- Caracterizar os pacientes com hipertensão quanto aos fatores sociodemográficos, clínicos e de hábitos de vida.
- Estimar a prevalência de indivíduos de risco para doença renal crônica.
- Investigar a associação entre marcadores de estresse oxidativo e inflamatório, a função renal e marcadores de dano renal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de recorte de um projeto maior intitulado: “Prevenção de agravos e enfermidades em portadores de hipertensão arterial no contexto da atenção primária à saúde: a doença renal crônica em pauta”, onde recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG). Processo número: CSA-APQ-03510-13, desenvolvido pela equipe de pesquisadores do laboratório de Estudos em Planejamento e Gestão em Saúde (LabPlanGest) e do Programa de Inovação em Docência Universitária(PRODUS) da UFV. A pesquisa foi realizada de acordo com as Normas e Diretrizes Éticas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 do Ministério da Saúde do Brasil e da Declaração de Helsinque, e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFV sob o parecer nº 1203173/2015.

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Essa etapa do projeto trata-se de um estudo transversal, de natureza quantitativa, realizado com pacientes hipertensos acompanhados em duas unidades de atenção primária de saúde do município de Viçosa-MG.

4.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em duas unidades de Atenção Básica de Saúde do município de Viçosa: UBS de João Braz e UBS de Nova Viçosa.

4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo é composta por indivíduos com diagnóstico prévio de HAS cadastrados e acompanhados pela eAB. em um total de 6746 indivíduo(Secretaria Municipal de Saúde, Viçosa, 2023).

4.3.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: residir em área urbana, possuir 18 anos ou mais de idade, ter sido diagnosticado previamente com HAS, ser acompanhado pelos serviços da APS do município.

Foram excluídos do estudo os indivíduos que não tinham condições de se locomover até a unidade de saúde, gestantes, indivíduos com história de abuso de álcool e/ou outras drogas,

que apresentassem condições clínicas graves que necessitassem de atendimento especializado ou que possuísem diagnóstico de doença renal crônica estabelecido.

4.4. CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para essa etapa do estudo, a amostra foi definida considerando a população de referência com HAS no ano de 2017 nas duas equipes (1050 indivíduos), uma prevalência de 15,4% do fenômeno estudado (DRC oculto em hipertensos), 4% de margem de erro amostral, e 95% de nível de confiança (Comini et al., 2020). O cálculo amostral foi realizado por meio do programa Statcalc do Epi-Info® versão 7.2 e resultou em uma amostra de 271 indivíduos. A seleção dos participantes foi feita usando o método da amostragem aleatória simples.

4.5. COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no período de novembro e dezembro de 2019 nos territórios das Unidades Básicas de Saúde (UBS), através de mutirões. Foi aplicado um questionário semiestruturado com informações sociodemográficas, clínicas e hábitos de vida, além de avaliação antropométrica, aferição de pressão arterial e coleta de materiais biológicos (sangue e urina) por um laboratório previamente credenciado ao projeto para análise bioquímica. Antes da coleta de dados foi realizada a leitura e solicitado a assinatura do TCLE.

Um grupo de pesquisadores, previamente capacitados, se revezou na coleta de dados, que se deu por meio da aplicação de um questionário semiestruturado. Foi utilizado um roteiro para entrevista semiestruturada para a coleta dos dados referentes às variáveis sociodemográficas (idade, sexo, etnia, escolaridade, ocupação), de hábitos de vida (uso de tabaco e bebida alcoólica e uso de medicamentos) e de cuidados de saúde elaborado pela equipe de pesquisadores do projeto pioneiro.

As variáveis clínicas aferidas foram os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Com relação às medidas antropométricas foram avaliados o peso, estatura e perímetro da cintura (PC). O IMC foi calculado por meio da relação entre peso em quilogramas e a estatura ao metro quadrado (P/E^2).

A coleta para análise laboratorial incluiu glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total (CT) e frações (HDL, LDL e VLDL), creatinina sérica e albuminúria, ácido úrico, triglicerídeos (TG), taxa de filtração glomerular estimada (TFG) pela fórmula CKD-EPI e classificação recomendada pela KDIGO (2013). Também foram analisados os marcadores de estresse oxidativo e inflamatório: Capacidade Sérica Antioxidante Total

(FRAP), Catalase (CAT), Superóxido Dismutase (SOD), além dos marcadores de dano oxidativo: proteínas carboniladas (PC) e peroxidação lipídica.

Para a coleta da amostra, os participantes foram instruídos a manter dieta habitual e fazer jejum de 12 horas antes da coleta. Em datas previamente agendadas, os participantes compareceram às UBSs para a realização da coleta de sangue e urina. O coletor de urina foi entregue antecipadamente junto com o convite para participar da pesquisa.

Um laboratório credenciado do município de Viçosa- MG, ficou responsável pela coleta e análise do material biológico, utilizando-se kits comerciais. As técnicas utilizadas, bem como os critérios de classificação dos valores encontrados foram as de referência do laboratório contratado.

As variáveis de estilo de vida utilizadas foram: tabagismo (fumante, ex-fumante e nunca fumou), e uso de álcool independentemente da quantidade, ou frequência (sim ou não). Foi feita uma categorização quanto ao número de medicamentos para HAS (nenhum; um a dois; três ou mais), a classe da medicação usada (diuréticos; bloqueadores do canal de cálcio; inibidores da enzima de conversão da angiotensina; antagonistas adrenérgicos; vasodilatadores diretos; bloqueadores do receptor de angiotensina ou inibidores diretos da renina) e número de medicamentos para dislipidemia (nenhum, um ou mais).

4.6. ANÁLISE LABORATORIAL DO PERFIL OXIDATIVO

A avaliação do perfil oxidativo foi realizada com amostras de soro colhidas nesse primeiro momento e posteriormente congeladas. Essas amostras ficaram congeladas em frízeres a -20C. Somente no ano de 2023(tivemos como fator complicador a pandemia de Covid-19) foi realizada a avaliação sérica de marcadores de stress oxidativo no Laboratório de Imunologia do Departamento de Biologia Celular da UFV.

A peroxidação lipídica (MDA) foi medida por substâncias reativas com ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com a metodologia proposta por Buege e Aust (1978). Assim, 200 µL de cada amostra foram adicionados a 400 µL de solução de TBARS (15% TCA, 0,375% TBA e 0,25 M HCl), agitados em vórtex por 10 s e colocados em banho-maria, a 90 °C, por 40 min. Após arrefecimento, as substâncias reactivas do ácido tiobarbitúrico foram extraídas com a adição de 600 µL de n-butanol, seguida de centrifugação a 3500 rpm, durante 5 min. Finalmente, após a centrifugação, 200 µL dos sobrenadantes foram removidos e submetidos a leitura a 535 nm. Os valores de TBARS foram expressos em ηmols de malondialdeído (MDA) por mg de proteína.

A capacidade antioxidante total (FRAP) foi determinada pelo método descrito por Benzie e Strain (1996). A reação foi realizada adicionando 10 µL de amostra ou padrão, e 220 µL da solução FRAP foram adicionados a microplacas de poliestireno. As microplacas foram incubadas no escuro durante 30 minutos.

A determinação da atividade catalítica da SOD foi realizada através do método do pirogalol, baseado na capacidade da enzima em catalisar a reação de superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (Sarban et al., 2005). Para isso, 30 µl de amostra foram adicionados a 99 µl de tampão fosfato 0,1M (pH 7,0), 6 µl de MTT (1,25 mm) e 15 µl de pirogalol (100 µM) em placa de 96 poços e incubados por 5 minutos a 37°C. O padrão e o branco foram feitos da mesma forma, mas, para ambos, sem amostra e utilizando 129 µl e 144 µl de tampão, respectivamente. No branco, não foi adicionado pirogalol. Após a incubação, a reação foi estabelecida com 150 µl de DMSO (1,25 mm) e as amostras foram submetidas à leitura a 570 nm no leitor de placas (Thermo Scientific Multiskan™ GO). A atividade enzimática foi expressa em unidades de SOD por mg de proteína.

A atividade da enzima catalase foi avaliada através da medição da cinética de decomposição do H_2O_2 (Aebi,1984). Para isso, foram utilizados 6 µl de amostra, juntamente com 600 µl de tampão fosfato (0,1 M e pH 7,0), como papel branco para cada amostra, enquanto para a leitura, o tampão fosfato recebeu H_2O_2 (30%). Assim, em uma cubeta de quartzo, as amostras foram submetidas à leitura a 240 nm em um espectrofotômetro, durante 60 segundos, para monitorar a cinética enzimática. A atividade enzimática foi expressa em unidades de Catalase por mg de proteína.

A dosagem de proteínas carboniladas no soro foi determinada de acordo com a metodologia de Levine et al. (Levine et al., 1990). Desta forma, o precipitado obtido por centrifugação foi ressuscitado com 1 ml de tampão fosfato (0,1 M, pH 7,0) e este dividido em dois eppendorfs (amostras e papéis brancos), com 500 µl em cada. Em seguida, ambos foram precipitados com 500 µl de solução de TCA 10% e centrifugados a 5000 g por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante descartado. Em seguida, apenas as amostras foram incubadas à temperatura ambiente durante 30 minutos, com 500 µl de solução contendo 2,4-dinitrofenilhidrazina 10mM 18 e HCl 2M. Logo após, as amostras e os papéis brancos foram novamente precipitados com TCA 10% e centrifugados durante 10 minutos a 5000 g. Os precipitados foram então lavados duas vezes com solução de etanol: acetato de etilo (1:1), e centrifugados a 10000 g durante 10 minutos a 4°C e o sobrenadante descartado. Finalmente, os precipitados obtidos foram ressuscitados em 1 ml de solução de SDS 6%, novamente centrifugados a 10000 g durante 10 minutos a 4°C e 200 µl de sobrenadante foram

cuidadosamente retirados e submetidos a leitura a 370 nm no leitor de placas (Thermo Scientific-Multiskan™ GO). O teor de proteínas carboniladas foi expresso em μmol de proteínas carboniladas por ml de amostra.

4.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram descritos por medidas de frequências (absolutas e relativas), quando variável qualitativa, e estatísticas sumárias de média, mediana, desvio padrão (DP), percentis 25 e 75, e valores mínimo e máximo, quando variável quantitativa.

Para verificar as associações entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Nas variáveis contínuas foi testado a normalidade da distribuição, utilizando-se o teste Kolmogorov Smirnov seguido do teste paramétrico (t- Student) ou não paramétrico (Mann-Whitney) de acordo com o resultado do teste de normalidade. Para todos os testes foi fixado o nível de significância de 95%. A associação entre a prevalência de risco para doença renal crônica e as variáveis explicativas foi realizada a partir do modelo de regressão logística binária e múltipla. No modelo múltiplo foram incluídas todas as variáveis explicativas com o valor p inferior a 0,200 na análise bivariada.

Foi considerado significativo, as variáveis que apresentaram o valor p menor que 0,05. Para avaliar a magnitude das associações foi utilizado o *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, versão 22; SPSS Inc. Chicago, EUA).

4.8. 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” foi submetido pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob número de parecer 1203173 / 2015, (CAAE: 47356115.3.0000.5153), sendo aprovado em 27 de agosto de 2015.

De acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CSN) (Brasil, 2012) que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos, seguindo todos os trâmites legais na forma da lei. Foi solicitado aos participantes do estudo, a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo-lhes a confidencialidade das informações e o anonimato deles.

5 RESULTADOS

Em consonância às recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), os resultados do presente estudo serão apresentados em forma de artigo científico e produto técnico.

5.1. ARTIGO

URIC ACID IN THE ASSESSMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS IN THE SETTING OF KIDNEY DISEASE

Daniele Roedel Amaral¹, Nathalia Costa Zamperlim¹, Rosângela Minardi Mitre Cotta², Silvia Almeida Cardoso³, Leandro Licursi Oliveira⁴, Renata Maria Colodette⁵, Tiago Ricardo Moreira³

¹ Member of the Graduate Program in Health Sciences. Universidade Federal de Viçosa.

² Professor at the Department of Nutrition and Health, PhD. Universidade Federal de Viçosa.

³ Professor at the Postgraduate Program in Health Sciences, PhD. Universidade Federal de Viçosa.

⁴ Professor at the Department of General Biology, PhD. Universidade Federal de Viçosa

⁵ Professor at Centro Universitário de Viçosa- Univiçosa, PhD

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between oxidative and inflammatory stress markers and renal function assessment in hypertensive individuals receiving primary care in the city of Viçosa, MG. **Method:** This is a descriptive, cross-sectional, quantitative study carried out with hypertensive patients receiving care in two primary care units in the city of Viçosa-MG. Data collection was carried out from November to December 2019, and biochemical analyses (microalbuminuria and glomerular filtration rate-GFR), oxidative damage markers (lipid peroxidation, carbonylated proteins), antioxidative markers (superoxide dismutase-SOD enzymes; catalase-CAT; uric acid), and total serum antioxidant capacity-TSAC (ferric reducing ability-FRAP assay) were carried out. The sample consisted of 271 individuals. The data was entered into Excel and analyzed using the SPSS program, version 22. A normality test, Student's t-test, and Mann-Whitney test were carried out. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Viçosa, under protocol number 1203172/2015. **Results:** Of the 271 participants, 33 had increased microalbuminuria (>30mg/g); 37 had reduced GFR (<60ml/min/1.73m²). The mean serum uric acid was 5.11mg/dl (SD: 1.44mg/dl) and was significantly higher (p<0.001) in individuals with reduced GFR (5.88x 4.98). **Conclusion:** Elevated uric acid levels were associated with reduced GFR and correlated with reduced GFR and increased microalbuminuria in hypertensive patients.

Keywords: Oxidative Stress. Glomerular Filtration Rate. Uric Acid.

Introduction

Chronic kidney disease is a global public health problem due to its high prevalence.¹ The World Health Organization (WHO) has defined this disease as the most neglected non-communicable chronic condition worldwide. Globally, there is a lack of surveillance systems and national healthcare programs for the early stages of chronic kidney disease.² Hypertension and diabetes are the main risk factors for kidney disease.¹ In addition, hyperuricemia, obesity, and metabolic syndrome are also risk factors.³

Chronic kidney disease is followed by a set of comorbidities. Atherosclerotic cardiovascular diseases are considered to be the greatest cause of morbidity and mortality in uremic patients.⁴

Traditional risk factors such as an unhealthy diet, sedentary lifestyle, obesity, tobacco and alcohol consumption, family history of hypertension, and coexisting diseases may not explain the high frequency of heart disease in chronic kidney disease patients. The explanation may lie in non-traditional risk factors such as endothelial dysfunction, vascular calcification, hypervolemia, oxidative stress, and inflammation. The two latter factors have gained considerable recognition as relevant risk factors for heart disease in the chronic kidney disease setting.⁵

Chronic kidney disease (CKD) is defined as alterations in kidney function or structure for more than 3 months, regardless of the cause, which affects an individual's health.⁶ It is a broader concept than simply chronic kidney failure because it encompasses patients who may have relatively preserved kidney function. The progression of CKD is generally slow, with few defining symptoms, which means that diagnosis is often delayed.⁷ Its progression is closely related to systemic inflammation and oxidative stress, which are responsible for the manifestation of numerous complications as well as increased cardiovascular mortality.⁸

The generation of free radicals is a continuous and physiological process. When the generation of free radicals and/or reactive species exceeds the antioxidants' capacity for action, the oxidation of biomolecules is favored, generating specific metabolites, which are markers of oxidative stress that can be identified and quantified.⁹ One of the most important biomarkers of oxidative stress is uric acid. It is one of the most abundant antioxidants in human plasma and has been known for its protective action in detoxifying reactive species under physiological conditions in the extracellular environment. However, there is increasing evidence that uric acid promotes pro-oxidant effects in cells, contributing to oxidative stress, pro-inflammatory and

deleterious effects on blood vessels, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease (CVD).¹⁰

Oxidative stress is frequently seen in chronic kidney disease and can damage the glomerular microcirculation. In addition to being a non-traditional risk factor for all-cause mortality, it has become a key diagnostic and a target in the prevention/treatment of CKD.^{5,8}

In light of the above, the following research question emerged: are alterations in oxidative and inflammatory stress markers associated with a worse pattern of kidney function and damage in hypertensive patients? With this in mind, the aim of the present study was to determine whether patients with a worse oxidative profile also had a worse renal function profile or even kidney damage that had been previously established.

Method

The present study is part of a larger project entitled “Disease and illness prevention in hypertensive patients in the primary health care setting: kidney disease on the agenda”. This stage of the project is a cross-sectional, quantitative study carried out with hypertensive patients receiving care in two primary health care units in the city of Viçosa-MG, namely the Nova Viçosa and João Braz units. These two units have a total of 6746 registered hypertensive patients. For this stage of the study, the sample was defined based on the reference population with SAH in 2017 in the two teams (1050 individuals), a prevalence of 15.4% of the phenomenon studied (hidden CKD in hypertensive patients), a 4% margin of sampling error, and a 95% confidence level. The sample calculation was carried out using the Statcalc program in Epi-Info® version 7.2 and resulted in a minimum sample of 241 individuals. Participants were selected using the simple random sampling method.

Data collection was carried out from November to December 2019 in the regions of the aforementioned Basic Health Units (BHUs), through joint efforts. A group of previously trained researchers applied a semi-structured questionnaire with sociodemographic, clinical, and lifestyle information, in addition to an anthropometric assessment, blood pressure measurement, and collection of biological materials (blood and urine). Before data collection, the participants were asked to sign an informed consent form. The data collection instrument contained sociodemographic variables (age, sex, ethnicity, education, and occupation), lifestyle variables (tobacco and alcohol use, and medication use) and health care variables. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and anthropometric measurements (weight, height, waist circumference (WC) and neck circumference (NC)) were also measured. BMI was calculated using the ratio between weight in kilograms and height squared (W/H²).

Laboratory analysis included fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), uric acid, total cholesterol (TC) and fractions (HDL, LDL, and VLDL), serum creatinine and albuminuria, triglycerides (TG), estimated glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI formula and the classification recommended by KDIGO.¹¹ Oxidative and inflammatory stress markers were also analyzed: total serum antioxidant capacity-TSAC (ferric reducing ability-FRAP assay), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), as well as oxidative damage markers: carbonylated proteins (CP), and lipid peroxidation (MDA).

For sample collection, the participants were instructed to follow their normal diet and fast for 12 hours before the sample was collected. On previously scheduled dates, the participants went to the BHUs to have their blood and urine collected. The urine collector was handed out in advance along with the invitation to participate in the study.

A licensed laboratory in the city of Viçosa- MG was responsible for collecting and analyzing the biological material, using commercial kits. The techniques used, as well as the criteria for classifying the values found, were those established by the contracted laboratory. The oxidative profile was assessed using serum samples collected and frozen at the same time. These samples were stored in freezers at -20° C and were later analyzed at the Immunology Laboratory of the Cell Biology Department at UFV.

The total antioxidant capacity-TAC (ferric reducing ability-FRAP) was measured using the method described by Benzie & Strain¹². The reaction was carried out by adding 10 µL of sample or standard, and 220 µL of the FRAP solution were added to polystyrene microplates. The microplates were incubated in the dark for 30 minutes.

The catalytic activity of SOD was determined using the pyrogallol method, based on the enzyme's ability to catalyze the reaction of superoxide (O⁻²) and hydrogen peroxide.¹³ To do this, 30 µl of sample were added to 99 µl of 0.1M phosphate buffer (pH 7.0), 6 µl of MTT (1.25 mm), and 15 µl of pyrogallol (100 µM) in a 96-well plate and were incubated for 5 minutes at 37°C. The standard and blank were prepared using the same procedure, but both without a sample and using 129 µl and 144 µl of buffer, respectively. No pyrogallol was added to the blank. After incubation, the reaction was established with 150 µl of DMSO (1.25 mm) and the samples were read at 570 nm on a plate reader (Thermo Scientific Multiskan™ GO). Enzyme activity was expressed in units of SOD per mg of protein.

The catalase enzyme activity was assessed by measuring the kinetics of H₂O₂ decomposition.¹⁴ To do this, 6 µl of sample was used in combination with 600 µl of phosphate buffer (0.1 M and pH 7.0) as a blank paper for each sample, while the phosphate buffer received H₂O₂ (30%) for the reading. Then, in a quartz cuvette, the samples were read at 240 nm in a

spectrophotometer for 60 seconds to monitor enzyme kinetics. The enzyme activity was expressed in units of Catalase per mg of protein.

The dosage of carbonylated proteins in serum was determined based on the methodology of Levine et al¹⁵. Therefore, the precipitate obtained by centrifugation was resuspended with 1 ml of phosphate buffer (0.1 M, pH 7.0) and divided into two eppendorfs (samples and white papers), with 500 µl in each. Both were then precipitated with 500 µl of 10% TCA solution and centrifuged at 5000 g for 10 minutes at 4°C and the supernatant was discarded. Then, the samples alone were incubated at room temperature for 30 minutes with 500 µl of solution containing 10mM 2,4-dinitrophenylhydrazine 18 and 2M HCl. Immediately afterwards, the samples and the white papers were precipitated again with 10% TCA and centrifuged for 10 minutes at 5000 g. The precipitates were then washed twice with ethanol: ethyl acetate solution (1:1), centrifuged at 10000 g for 10 minutes at 4°C and the supernatant was discarded. Finally, the precipitates obtained were resuspended in 1 ml of 6% SDS solution, again centrifuged at 10000 g for 10 minutes at 4°C and 200 µl of supernatant were carefully removed and read at 370 nm on a plate reader (Thermo Scientific-Multiskan™ GO). The content of carbonylated proteins was expressed as ηmol of carbonylated proteins per ml of sample.

Lipid peroxidation (MDA) was measured via thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), based on the methodology proposed by Buege & Aust¹⁶. Thus, 200 µL of each sample were added to 400 µL of TBARS solution (15% TCA, 0.375% TBA, and 0.25 M HCl), stirred in a vortex for 10 s, and then placed in a water bath at 90 °C for 40 min. After cooling, the thiobarbituric acid reactive substances were extracted by adding 600 µL of n-butanol, followed by centrifugation at 3500 rpm for 5 min. Finally, after centrifugation, 200 µL of supernatants were removed and read at 535 nm. TBARS values were expressed in ηmols of malondialdehyde (MDA) per mg of protein.

Categorical variables were described using frequency measurements (absolute and relative), and continuous variables were presented using summary statistics of mean, median, standard deviation (SD), 25th and 75th percentiles.

To determine the CKD risk, GFR and microalbuminuria were used. These were classified as normal and altered according to KDIGO¹¹. In relation to albuminuria, it was classified as normal or slightly increased when it was less than 30mg/g, as moderately increased when it was between 30 and 300mg/g, and as severely increased when it was greater than 300mg/g. Regarding GFR, it was subdivided into 6 groups, as follows: when GFR was equal to or less than 90ml/min/1.73m², it was classified as normal or high. From 60 to 89 ml/min/1.73m²

mild decrease; 45 to 59ml/min/1.73m² moderate decrease; 30 to 44ml/min/1.73m² slightly severe decrease; 15 to 29 ml/min/1.73m² severe decrease; and when less than 15ml/min/1.73m² it was classified as kidney failure.

Pearson's chi-squared test was used to check for associations between categorical variables. The Kolmogorov Smirnov test was used to test the normality of the distribution of continuous variables. The associations between numerical and categorical variables were analyzed using the parametric (Student's t-test) or non-parametric (Mann-Whitney) test, depending on the data's normality. A significance level of 95% was set for all tests. The association between the prevalence of risk for chronic kidney disease and the explanatory variables was calculated using a binary and multiple logistic regression model. The magnitude of the associations was verified using the odds ratio and the respective 95% confidence intervals. The multiple models included all the explanatory variables with a p-value lower than 0.200 in the bivariate analysis.

Variables with a p-value lower than 0.05 were considered significant. The odds ratio and the respective 95% confidence intervals were used to assess the magnitude of the associations. All the analyses were carried out using the SPSS program (Statistical Package for the Social Sciences, version 22; SPSS Inc. Chicago, USA).

The project was approved by the UFV Human Research Ethics Committee (number 1203173/2015). All the patients included in the study had previously signed the Informed Consent Form (ICF), after all their doubts had been cleared up.

The present study was funded by FAPEMIG – Project

Results

Table 1 shows the descriptive analysis of the variables. It was found that most individuals were female and married. The mean age was 61.46 years and most of the individuals considered themselves to be of mixed ethnicity. Most did not smoke or drink alcohol and stated that they were not diabetic, had never suffered an AMI or stroke and had no family history of CKD. When each class of antihypertensive medication was analyzed, the most commonly used were: diuretics (43.80%), angiotensin II receptor blockers (ARBs) (34.10%), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) (24.50%), and beta blockers (BBs) (21.10%).

Regarding the chronic kidney disease markers, it was found that 33 (12.4%) people presented increased microalbuminuria, 35 (13.1%) people presented reduced glomerular filtration rate, and 12 (4.5%) people presented both altered microalbuminuria and GFR (Table 2).

The univariate analysis showed that having diabetes mellitus and using vasodilator medication was associated with microalbuminuria $>30\text{mg/day}$. In addition, the mean age and systolic blood pressure were higher in individuals with increased microalbuminuria. It was also found that the median number of years of education was lower in individuals with increased microalbuminuria.

In relation to decreased Glomerular Filtration Rate ($\text{GFR} \leq 60\text{ml/min/1.73m}^2$), it was associated with older age, with taking medication with a diuretic or vasodilator effect, and having increased serum uric acid levels.

When analyzing the two altered CKD markers (microalbuminuria and GFR), it was clear that these individuals were older on average, as were their uric acid levels and median SOD values. It was also found that the mean total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels were lower in these individuals. The use of vasodilator medication was also associated with altered microalbuminuria and GFR.

The multivariate analysis showed no significant relationship ($p < 0.05$) between oxidative stress markers and increased microalbuminuria. In relation to glomerular filtration rate, it was found that for every 1mg/dl increase in serum uric acid levels there was also an increase of approximately 59% in the odds of having reduced GFR. This relationship also remains true when both markers of CKD are altered (increased microalbuminuria and decreased GFR). In this case, a 1mg/dl increase in uric acid levels increases the odds of having altered microalbuminuria and GFR by 64% (Table 3).

Discussion

Although the criteria for diagnosing CKD are clear, the ratio of patients with advanced-stage CKD referred to a nephrologist for the first time immediately before starting dialysis treatment is still unacceptable. Early diagnosis allows the implementation of preventive measures that slow or even halt progression to the more advanced stages of CKD, as well as reducing initial morbidity and mortality.

The main objective of this study was to investigate the association between oxidative stress markers and the decline in kidney function and damage. Among the hypertensive patients included in this study, it was found that 33 (12.4%) participants had increased microalbuminuria, 35 (13.1%) had reduced GFR, and 12 (4.5%) had both altered GFR and microalbuminuria. Uric acid was associated with worsened GFR. Although the association of uric acid dosage with increased microalbuminuria in isolation was not found, we would like to

point out that this relationship was established significantly for hypertensive patients who presented altered GFR and microalbuminuria simultaneously.

In recent years, the role of uric acid in the progression of chronic kidney disease or even in its genesis has been the subject of several studies.^{3,17,18} Several of them have shown that uric acid plays a different role inside or outside cells.^{3,10,19,20}

Although in the extracellular environment it can act as a strong antioxidant, inside cells it can be a pro-oxidant by stimulating NADPH oxidase. The oxidative stress induced by hyperuricemia decreases the bioactivity of nitric oxide leading to endothelial dysfunction. In addition, hyperuricemia increases renin activity, leading to up-regulation of angiotensin II, which also causes the proliferation of vascular smooth muscle cells leading to glomerular hypertension. The thickening of the vascular wall by hyperuricemia leads to the obliteration of the lumen and hypoperfusion of the kidney, which then leads to inflammation and tubulointerstitial fibrosis, as well as arterial hypertension.²⁰

In the present study, we have found that high serum uric acid levels are associated with incipient kidney disease. Several other studies have reported an association between baseline uric acid and declining kidney function.^{17,18,20,21,22}

Weiner et al²¹ reported that elevated uric acid is an independent risk factor for the development of incident kidney disease over a long follow-up period. Chonchol et al²² evaluated the association between hyperuricemia and the progression of kidney disease, showing a 14% increase (OR 1.14; 95% CI 1.04 to 1.24 per 1 mg/dl increase in uric acid) in the progression of kidney disease, defined by a decline in GFR $\geq 3\text{ml/min per } 1.73\text{m}^2/\text{year}$, but there was no relationship between baseline serum uric acid levels and incident CKD (OR 1.00; 95% CI 0.89-1.14). Silva et al¹⁷ found a positive and independent association of serum uric acid with CKD, and an inverse and independent association of serum uric acid with GFR. A meta-analysis carried out on 13 observational studies including 19,0178 patients showed that hyperuricemia was an independent risk factor for the development of recently diagnosed CKD in patients without CKD.²⁰ In another meta-analysis, Gonçalves et al¹⁸ also found a direct relationship between uric acid levels and the incidence and progression of CKD, concluding that the risk of CKD progression increases with increasing serum uric acid levels.

However, the association between oxidative stress and uric acid is complex and paradoxical precisely because uric acid has an antioxidant effect, but it also has the capacity to induce oxidation. The coexistence of hypertension and chronic inflammation itself makes defining the role of uric acid more complex. Perhaps for this reason, some studies have found no association between uric acid and incipient kidney disease. A large Mendelian

randomization study found no association between serum uric acid, GFR, and CKD. It even suggested that reducing uric acid levels is unlikely to translate into a reduction in the incidence of CKD.²³

Our results corroborate the idea that uric acid should be considered a biomarker for assessing kidney function. We can prove an inverse relationship between uric acid levels and kidney function. Some mechanisms may explain this relationship, as, for instance: one of them is the idea that uric acid leads to oxidative stress with endothelial dysfunction, as well as activating inflammatory pathways. Since uric acid is mainly eliminated through urine, it is expected that its levels will be increased when there is a decrease in GFR with a consequent decrease in uric acid clearance. Furthermore, considering that all the participants in our study were hypertensive, we highlight the possible role of hypertension in influencing high levels of uric acid and CKD. The correlation between serum uric acid and hypertension is well documented and several studies have reported linear and dose-dependent associations.¹⁹ Piani et al³ state that hyperuricemia may be secondary to GFR impairment, but may precede the development of kidney disease or even predict incipient CKD.

In the present study, no association was found between the other oxidative stress markers (SOD, CAT, FRAP, lipid peroxidation, and carbonylated protein) and kidney function and/or damage. Bianchi et al⁴ found a significant decrease in SOD and CAT activity in chronic kidney disease patients. They also noted oxidative damage to lipids and proteins. However, unlike our study, the participants in this study were chronic kidney patients with a previous diagnosis of the disease and who already presented kidney failure. As oxidative stress has been described at all stages of kidney disease, possibly by selecting individuals without a previous diagnosis of kidney disease for our study, we found uric acid to be one of the first markers that changes with the decline in kidney function.

As a study limitation, we would highlight the length of time the samples were stored. The material collection was carried out at the end of 2019 and the oxidative stress analyses were only carried out in 2023 (the COVID-19 pandemic was a complicating factor). Although the samples were stored in -20°C freezers, the freezing time as well as possible subtle variations in the average temperature could somehow influence the results obtained when evaluating the samples. Another limitation of our study is the fact that we only had one biological sample available from each participant, so it was not possible to establish a CKD diagnosis in any of the participants. Furthermore, this is a cross-sectional study, so it is not possible to infer a causal link in the results obtained.

We therefore conclude that uric acid can be considered a significant biomarker in assessing the decline in kidney function, with hyperuricemia being an independent risk factor for the development of kidney disease. This result is extremely important when we consider that the course of CKD is mostly asymptomatic until the disease reaches its most advanced stage. A key pillar in the treatment of chronic kidney disease is the establishment of nephroprotective measures. Among these measures, dietary assessment of these individuals is of vital importance. As a straightforward measure, we propose reducing the intake of foods that are known to increase uric acid, such as fructose, as well as reducing alcohol consumption and increasing the dietary intake of foods with antioxidant properties, such as those rich in vitamins C and E. The identification of the association between changes in uric acid and reduced GFR highlights the role of this marker as a key preventive measure to be researched in PHC, where therapeutic, preventive, and/or control measures can be used to reduce or stabilize the progression of CKD.

References

1. Pereira GM, Ferreira RM, Navarro AC, Navarro F. Resposta da hipertensão em pacientes renais crônicos submetidos ao treinamento resistido e aeróbio: uma revisão narrativa. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFEEX)*. 2023;17(107):83-90.
2. Samaan F, Gutierrez M, Kirsztajn GM, Sesso RC. Razão oferta/necessidade de consultas médicas, exames de diagnóstico e acompanhamento da doença renal crônica no Sistema Único de Saúde: estudo descritivo, estado de São Paulo, 2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2022;31(2):e20211050. doi:10.1590/S2237-96222022000200014
3. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *Braz J Nephrol*. 2021;43(4):572–579. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002
4. Bianchi PD, Barp J, Thomé FS, Belló-Klein A. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. *Braz J Nephrol*. 2009;31(3):175–182. doi:10.1590/S0101-28002009000300002
5. Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):752. doi:10.3390/antiox9080752

6. Siqueira JS, Francisqueti-Ferron FV, Garcia JL, et al. Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. *Braz J Nephrol.* 2021;43(2):156–164. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0169
7. Andrade-Sierra J, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, et al. The Influence of the Severity of Early Chronic Kidney Disease on Oxidative Stress in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11196. doi:10.3390/ijms231911196
8. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease–Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):263. doi:10.3390/ijms21010263
9. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr.* 2010;23(4):629–643. doi:10.1590/S1415-52732010000400013
10. Rodríguez-Guzmán R, Céspedes-Miranda E, Suárez-Castillo N. Ácido úrico y gamma-glutamyltransferasa como biomarcadores de enfermedad cardiovascular a través del estrés oxidativo. *Rev. Cuba. de Investig. Biomed.* 2020;39(4):e528.
11. 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;3(1):1-150.
12. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Anal Biochem.* 1996;239(1):70-76. doi:10.1006/abio.1996.0292
13. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2005;38(11):981-986. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.003
14. Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-126. doi:10.1016/S0076-6879(84)05016-3
15. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Methods enzymol.* 1990;186:464-478. doi:10.1016/0076-6879(90)86141-H
16. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302-310. doi:10.1016/S0076-6879(78)52032-6

17. Silva NR, Gonçalves CET, Gonçalves DLN, Cotta RMM, Silva LS. Association of uric acid and uric acid to creatinine ratio with chronic kidney disease in hypertensive patients. *BMC Nephrol.* 2021;22:311. doi: 10.1186/s12882-021-02521-9
18. Gonçalves DLN, Moreira TR, Silva LS. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2022;12:6251. doi:10.1038/s41598-022-10118-x
19. Silva TC, Santos VB, Cavalcante AM, Hirano GS, Lopes JL, Barros ALBL. Fatores sociodemográficos e clínicos associados à ansiedade em mulheres hipertensas: estudo transversal. *Acta Paul Enferm.* 2023;36:eAPE02951. doi:10.37689/acta-ape/2023AO02951
20. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:182-192. doi:10.1007/s10157-016-1288-2
21. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1204-11. doi:10.1681/ASN.2007101075.
22. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):239-247. doi:10.1053/j.ajkd.2007.05.013
23. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M, et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002725. doi:10.1371/journal.pmed.1002725

Table 1 – Descriptive analysis of the variables.

Variables	N	%
SEX		
Female	161	60.30%
Male	106	39.70%
AGE		
Mean	61.46	
SD	(13.21)	
SKIN_COLOR		
White	75	28.40%
Black	79	29.90%
Asian	6	2.30%
Mixed	104	39.40%
MARITAL_STATUS		
Single	34	12.80%
Married	150	56.40%

Variables	N	%
Stable union	8	3.00%
Divorced	33	12.40%
Widowed	41	15.40%
EDUCATION		
Median(IR)	4(2-8)	
MATERIAL_AID		
Yes	29	11.10%
No	232	88.90%
ALCOHOL		
Yes	63	24.00%
No	200	76.00%
SMOKING		
Yes	29	11.10%
No	233	88.90%
DIABETES		
Yes	97	37.6%
No	159	61.6%
Does not know	2	0.80%
GLYCOSE		
Median	95	
25 Percentile	85	
75 Percentile	118	
GLYCATED_HGB		
Median	6.2	
25 Percentile	5.8	
75 Percentile	7	
T CHOLESTEROL		
Mean	201.94	
SD	41.24	
LDL		
Mean	124.6	
SD	37.06	
HDL		
Median	47	
25 Percentile	41	
75 Percentile	56	
TGL		
Median	125	
25 Percentile	89	
75 Percentile	170	
WC		
Mean	95.68	
SD	15.76	
R_SBP		
Mean	137.01	
SD	22.61	
R_DBP		
Mean	85.46	
SD	12.67	

Variables	N	%
<i>CKD FAMILY HIST.</i>		
Yes	49	19.20%
No	206	80.80%
<i>AMI</i>		
Yes	15	5.70%
No	248	94.30%
<i>Stroke</i>		
Yes	20	7.60%
No	248	92.40%
<i>DIU</i>		
Yes	110	43.80%
No	141	56.20%
<i>CCB</i>		
Yes	41	16.40%
No	209	83.60%
<i>ACEIs</i>		
Yes	61	24.50%
No	188	75.50%
<i>ARBs</i>		
Yes	85	34.10%
No	164	65.90%
<i>BBs</i>		
Yes	53	21.10%
No	198	78.90%
<i>ALPHA_B</i>		
Yes	4	1.60%
No	245	98.40%
<i>VD</i>		
Yes	3	1.20%
No	246	98.80%
<i>URIC_ACID</i>		
Mean	5.11	
SD	1.44	
<i>FRAP</i>		
Mean	0.72	
SD	0.24	
<i>LIP_PEROXI</i>		
Median	16.26	
25 Percentile	13.27	
75 Percentile	19.29	
<i>CARB_PTN</i>		
Median	62.73	
25 Percentile	49.55	
75 Percentile	73.41	
<i>SOD</i>		
Median	4.08	
25 Percentile	2.14	
75 Percentile	5.79	

Variables	N	%
<i>CAT</i>		
Median	25	
25 Percentile	16	
75 Percentile	45	

SD: standard deviation; IR: interquartile range

Table 2 – Variables analysis.

Variable		Microalbuminuria $\geq 30\text{mg/day}$			GFR $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$			Altered microalbuminuria and GFR		
		No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>
SEX	Female	141(87.6%)	20(12.4%)	0.969	141(87.6%)	20(12.4%)	0.682	156(96.9%)	5(3.1%)	0.177
	Male	93(87.7%)	13(12.3%)		91(85.8%)	15(14.2%)		99(93.4%)	7(6.6%)	
SKIN_COLOR	White	67(89.3%)	8(10.7%)	0.677	64(85.3%)	11(14.7%)	0.732	72(96.0%)	3(4.0%)	0.85
	Black	71(89.9%)	8(10.1%)		70(88.6%)	9(11.4%)		76(96.2%)	3(3.8%)	
	Asian	5 (83.3%)	1(16.7%)		6 (100.0%)	0 (0.0%)		6 (100.0%)	0 (0.0%)	
	Mixed	88(84.6%)	16(15.4%)		90 (86.5%)	14(13.5%)		98(94.2%)	6(5.8%)	
MARITAL_STATUS	Single	31(91.2%)	3(8.8%)	0.379	31(91.2%)	3(8.8%)	0.504	34(100.0%)	0(0.0%)	0.311
	Married	135(90.0%)	15(10.0%)		131(87.3%)	19(12.7%)		143(95.3%)	7(4.7%)	
	Stable union	6(75.0%)	2(25.0%)		8(100.0%)	0(0.0%)		8(100.0%)	0(0.0%)	
	Divorced	27(81.8%)	6(18.2%)		29(87.9%)	4(12.1%)		32(97.0%)	1(3.0%)	
	Widowed	34(82.9%)	7(17.1%)		33(80.5%)	8(19.5%)		37(90.2%)	4(9.8%)	
AGE	Mean (SD)	60.38(12.95)	69.09(12.68)	<0.001*	60.02(12.86)	71.26(11.35)	<0.001*	60.9(12.87)	73.33(15.29)	<0.001*
EDUCATION	Median (IR)	4.00(2-8)	3.00(2.0-4.0)	0.040*	4.00(2-8)	4(2-5)	0.594	4(2-8)	3(2-4)	0.232
MATERIAL_AID	Yes	25(86.2%)	4(13.8%)	0.843	28(96.6%)	1(3.4%)	0.125	29(100.0%)	0(0.0%)	0.21
	No	203(87.5%)	29(12.5%)		201(86.6%)	31(13.4%)		220(94.8%)	12(5.2%)	
ALCOHOL	Yes	56(88.9%)	7(11.1%)	0.769	55(87.3%)	8(12.7%)	0.967	60(95.2%)	3(4.8%)	0.792
	No	175(87.5%)	25(12.5%)		175(87.5%)	25(12.5%)		192(96.0%)	8(4.0%)	
SMOKING	Yes	26(89.7%)	3(10.3%)	0.699	26(89.7%)	3(10.3%)	0.699	27(93.1%)	2(6.9%)	0.527
	No	203(87.1%)	30(12.9%)		203(87.1%)	30(12.9%)		223(95.7%)	10(4.3%)	
Diabetes	Yes	13(86.7%)	2(13.3%)	0.007*	13(86.7%)	2(13.3%)	0.093	14(93.3%)	1(6.7%)	0.015*
	No	146(91.8%)	13(8.2%)		144(90.6%)	15(9.4%)		156(98.1%)	3(1.9%)	

Variable		Microalbuminuria $\geq 30\text{mg/day}$			GFR $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$			Altered microalbuminuria and GFR		
		No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>
TC	Mean (SD)	202.65(41.75)	196.91(37.69)	0.456	203.18 (40.32)	193.69(46.73)	0.205	203.24 (41.18)	174.33 (33.29)	0.017 *
LDL	Mean (SD)	125(37.19)	121.85(36.62)	0.649	125.41 (36.07)	119.14(43.36)	0.358	125.64 (37.21)	102.85 (26.53)	0.037 *
HDL	Median (IR)	47.00(41-56)	47(41-52)	0.989	47(41-57)	48(41-52)	0.783	47(41-56)	48.5 (40.5-53)	0.922
TGL	Median (IR)	122.50 (91-170)	138(81-168)	0.759	127.5 (90-173)	117(84-152)	0.443	126(92-172)	80 (67.5-134.5)	0.042*
GLYCOSE	Median (IR)	95.00(85-117)	98(85-147)	0.627	95.00 (85-118)	96(86-132)	0.475	95(86-119)	89.5 (79.5-108.5)	0.339
GLYCATED _HGB	Median (IR)	6.10(5.8-6.9)	6.3(5.8-8.5)	0.329	6.2(5.8-6.95)	6.1(5.9-7.7)	0.550	6.2(5.8-7)	6.45 (5.7-8.05)	0.860
CP	Mean (SD)	96.14(16.15)	92.23(12.14)	0.264	95.56(16.43)	96.45(11.09)	0.781	95.94(15.98)	90.37(9.21)	0.391
R_SBP	Mean (SD)	135.82(22.18)	146.00(24.32)	0.042 *	136.54 (23.23)	140.00(18.28)	0.461	136.58 (22.81)	146(16.5)	0.753
R_DBP	Mean (SD)	85.19(-12.74)	87.48(-12.24)	0.417	85.33 (-12.92)	86.26(11.19)	0.724	85.37 (-12.69)	87.22(12.90)	0.223
Stroke	Yes	18(90.0%)	2(10.0%)	0.716	15(75.0%)	5(25.0%)	0.082	19(95.0%)	1(5.0%)	0.926
	No	211(87.2%)	31(12.8%)		214(88.4%)	28(11.6%)		231(95.5%)	11(4.5%)	
AMI	Yes	18(90.0%)	2(10.0%)	0.925	15(75.0%)	5(25.0%)	0.925	19(95.0%)	1(5.0%)	0.688
	No	217(87.5%)	31(12.5%)		217(87.5%)	31(12.5%)		237(95.6%)	11(4.4)	
Family history of CKD	Yes	43(87.8%)	6(12.2%)	0.943	43(87.8%)	6(12.2%)	0.943	46(93.9%)	3(6.1%)	0.602
	No	180(87.4%)	26(12.6%)		180(87.4%)	26(12.6%)		197(95.6%)	9(4.4%)	
DIU	Yes	99(90.0%)	11(10.0%)	0.317	101(91.8%)	9(8.2%)	0.028*	106(96.4%)	4(3.6%)	0.453
	No	121(85.8%)	20(14.2%)		116(82.3%)	25(17.7%)		133(94.3%)	8(5.7%)	
CCB	Yes	35(85.4%)	6(14.6%)	0.635	33(80.5%)	8(19.5%)	0.227	37(90.2%)	4(9.8%)	0.104
	No	184(88.0%)	25(12.0%)		183(87.6%)	26(12.4%)		201(96.2%)	8(3.8%)	

Variable		Microalbuminuria $\geq 30\text{mg/day}$			GFR $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$			Altered microalbuminuria and GFR		
		No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>	No N (%)	Yes N (%)	<i>P</i>
ACEIs	Yes	52(85.2%)	9(14.8%)	0.384	50(82.0%)	11(18.0%)	0.164	58(95.1%)	3(4.9%)	0.680
	No	168(89.4%)	20(10.6%)		167(88.8%)	21(11.2%)		181(96.3%)	7(3.7%)	
ARBs	Yes	74(87.1%)	11(12.9%)	0.866	75(89.4%)	9(10.6%)	0.372	80(94.1%)	5(5.9%)	0.573
	No	144(87.8%)	20(12.2%)		140(85.4%)	24(14.6%)		157(95.7%)	7(4.3%)	
BBs	Yes	45(84.9%)	8(15.1%)	0.494	42(79.2%)	11(20.8%)	0.084	48(90.6%)	5(9.4%)	0.074
	No	175(88.4%)	23(11.6%)		175(88.4%)	23(11.6%)		234(95.5%)	11(4.5%)	
VD	Yes	1(33.3%)	2(66.7%)	0.004*	1(0.5%)	2(5.9%)	0.007*	1(33.3%)	2(66.7%)	<0.001*
	No	217(88.2%)	29(11.8%)		214(99.5%)	32(94.1%)		236(95.9%)	10(4.1%)	
ALPHA_B	Yes	3(75.0%)	1(25.0%)	0.443	1(33.3%)	2(66.7%)	0.485	3(75.0%)	1(25.0%)	0.057
	No	215(87.8%)	30(12.2%)		214(87.0%)	32(13.0%)		234(95.5%)	11(4.5%)	
URIC_ACID	Mean (SD)	5.07(1.35)	5.4(1.96)	0.228	5(1.35)	5.86(1.82)	0.001*	5.06(1.36)	6.23(2.53)	0.006*
FRAP	Mean (SD)	0.71(0.23)	0.78(0.27)	0.081	0.71(0.24)	0.75(0.25)	0.395	0.71(0.24)	0.83(0.18)	0.67
SOD	Median (IR)	4.06(2.16-5.72)	4.12(0.75-6.71)	0.6	3.98 (2.14-5.74)	4.87 (2.42-6.71)	0.195	3.95 (2.14-5.74)	5.95 (4.73-7.35)	0.033*
CAT	Median (IR)	26.50(16-45)	21(18-46)	0.841	25(15-43.5)	28(21-46)	0.254	26(16-45)	21(18-48)	0.82
LIP_PEROXI	Median (IR)	16.05 (13.27-18.95)	17.16 (13.31-23.34)	0.185	16.29 (13.36-19.19)	14.99 (12.84-20.00)	0.655	16.18 (13.27-19.25)	16.82 (11.6-24.69)	0.652
CARB_PTN	Median (IR)	62.5 (49.55-72.27)	67.73 (49.77-76.14)	0.373	62.95 (50-73.18)	60.45 (48.18-73.86)	0.464	62.73 (49.55-72.95)	52.27 (47.73-77.5)	0.789

*p <0.05 (significant)

Table 3 – Gross and Adjusted Analysis.

	Microalbuminuria >30mg/day		Glomerular Filtration Rate≤60ml/min/1.73m ²		Altered microalbuminuria and GFR	
	A. Gross	A. Adjusted a*	A. Gross	A. Adjusted b*	A. Gross	A. Adjusted c*
FRAP	3.70 (0.84-16.33)	2.68 (0.52-13.89)	1.89 (0.43-8.19)	0.32 (0.04-2.27)	6.01 (0.72-49.94)	9.57 (0.34-269.95)
SOD	1.02 (0.98-1.06)	1.00 (0.95-1.06)	1.02 (0.98-1.06)	1.00 (0.94-1.06)	1.03 (0.98-1.08)	1.00 (0.90-1.11)
CAT	1.00 (0.98-1.01)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.97-1.02)	1.01 (0.97-1.04)
Uric_ac	1.15 (0.91-1.45)	1.05 (0.77-1.44)	1.42 (1.13-1.79)	1.58 (1.18-2.13)	1.48 (1.09-2.00)	0.02 (1.05-2.54)
Carb _PTN	1.00 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.02)	0.99 (0.97-1.01)	0.98 (0.96-1.00)	0.98 (0.95-1.01)	0.97 (0.93-1.02)
Lip_ Perox	1.04 (0.98-1.10)	1.02 (0.95-1.10)	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.92-1.08)	1.03 (0.95-1.12)	1.05 (0.90- 1.24)

a _ adjusted for sex, age, and diabetes.

b _ adjusted for sex, age, and BBs and DIU use.

c _ adjusted for sex, age, diabetes, total cholesterol, triglycerides, and BBs and alpha B use.

5.2. PRODUTO TÉCNICO

5.2.1. Podcast: Marcadores de Stress Oxidativo e Inflamatório na Avaliação do Paciente Hipertenso no Contexto da Doença Renal

Esse podcast é o produto final de pesquisa e faz parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa, para obtenção do título de mestrado. O projeto foi orientado pelo professor Tiago Ricardo Moreira. Nesse conteúdo de áudio foi explicado a relação dos marcadores de stress oxidativo e inflamatório e a função renal em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Tanto a doença renal crônica como a hipertensão arterial são doenças crônicas não transmissíveis de grande relevância pela prevalência elevada e conseqüente impacto na saúde pública. Além disso, a doença renal crônica muitas vezes tem seu diagnóstico postergado levando a conseqüências sérias e irreversíveis na função renal. Desse modo pesquisamos a correlação entre os marcadores de stress oxidativo e a função renal. O objetivo do nosso estudo foi encontrar associações que nos permitissem antecipar uma evolução para falência renal e assim instituir medidas nefro protetoras. Discorremos durante o podcast sobre os resultados encontrados durante nosso estudo e quais seriam as nossas recomendações diante desses resultados.

Esse podcast pode ser acessado no endereço:

<https://open.spotify.com/show/73jw958u11gZW1TOGWT4Sa>

A seguir, pode-se conferir o conteúdo do Podcast transcrito:

Interlocutor: Olá! Sejam muito bem-vindos a esse podcast, um produto técnico do Mestrado do Programa de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Nós estaremos com a mestranda Daniele Roedel Amaral, que vai conversar conosco sobre o tema “Marcadores de Stress Oxidativo e Inflamatório na Avaliação do Paciente Hipertenso no Contexto da Doença Renal Crônica”. Daniele, muito obrigada pela sua presença. Seja muito bem-vinda a este podcast.

Daniele: Eu que agradeço a oportunidade de falar sobre um tema tão importante.

Interlocutor: Como surgiu a ideia de fazer um podcast?

Daniele: Na verdade, esse podcast é o produto final da nossa pesquisa de mestrado e a ideia de fazer o podcast surgiu pensando em levar de forma rápida e descontraída a todos, e especialmente a profissionais de saúde o resultado do nosso estudo e que pode ser muito útil na prática clínica.

Interlocutor: Então conta um pouco da pesquisa de vocês.... O que exatamente vocês pesquisaram?

Daniele: Pesquisamos os marcadores de stress oxidativo e inflamatório na avaliação do paciente hipertenso no contexto da doença renal. Avaliamos o perfil oxidativo de indivíduos hipertensos e queríamos observar se havia uma associação entre pior perfil oxidativo e uma pior função renal. Quer dizer, se indivíduos com alterações mais importantes no perfil oxidativo seriam também aqueles com alterações mais significativas na função e/ ou com dano renal.

Interlocutor: E por que indivíduos hipertensos e doença renal?

Daniele: Pela relevância da hipertensão arterial como um problema de saúde pública mundial. A maioria das causas de morte no mundo são em decorrência de doenças cardiovasculares e a hipertensão é o principal fator de risco para essas doenças.

Além disso, a hipertensão também é um fator de risco importante para a doença renal crônica. Muitos indivíduos com hipertensão podem evoluir para doença renal que é uma doença silenciosa e geralmente quando aparece algum sintoma já está em uma fase mais avançada da doença com perda de qualidade de vida do indivíduo. Provavelmente por isso a Organização Mundial de Saúde a classificou como a doença crônica não transmissível mais negligenciada no mundo.

Então queríamos saber se através do perfil oxidativo desses indivíduos hipertensos poderíamos identificar mais precocemente aqueles que estariam evoluindo para doença renal e assim intervir com medidas nefro protetoras.

Interlocutor: E o que é stress oxidativo? E como se avalia isso?

Daniele: Nosso organismo produz radicais livres o tempo todo, de maneira fisiológica. Chamamos de radical livre aquele átomo que tem um elétron desemparelhado na última camada tornando-o muito instável. A produção excessiva de radicais livres pode conduzir a danos oxidativos nas células que pode ser a base de inúmeras doenças. Isso culminou no desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidante porque estamos sempre tentando um equilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes. Quando a produção de radicais livres supera a capacidade de ação dos antioxidantes se favorece a oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ ou desequilíbrio homeostático cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. Isso gera metabólitos específicos que são quantificados: os marcadores de stress oxidativo. Que é justamente o que queríamos avaliar no contexto de um indivíduo hipertenso que poderia evoluir para doença renal.

Interlocutor: Como foi realizado essa pesquisa?

Daniele: Nosso estudo é um recorte de um projeto maior sobre Prevenção de Agravos e enfermidades de portadores de hipertensão arterial no contexto da atenção primária de saúde. Na nossa etapa do estudo foram avaliados indivíduos hipertensos acompanhados em duas unidades de atenção primária de saúde de Viçosa. Eram indivíduos hipertensos sem diagnóstico prévio de doença renal.

A coleta de dados foi realizada no período de novembro e dezembro de 2019 através de mutirões. Na ocasião foi aplicada um questionário com informações sociodemográficas, clínicas e de hábitos de vida além de avaliação antropométrica, aferição de pressão arterial e coleta de material biológico. Um laboratório do município ficou responsável pela coleta e análise do material biológico. Posteriormente a avaliação sérica de marcadores de stress oxidativo foi realizado no laboratório de Imunologia da UFV. Ai então fizemos a análise dos dados obtidos chegando ao nosso resultado.

Interlocutor: E qual foi o resultado? O que vocês encontraram?

Daniele: Encontramos uma relação entre o ácido úrico e a taxa de filtração glomerular. E o que é taxa de filtração glomerular (TFG)? É um indicador importante para detecção, avaliação e tratamento da doença renal crônica. É a medida da depuração(eliminação) de uma substância que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, por isso é muito usada como a medida padrão da avaliação da função renal. É o mais sensível e específico marcador de mudanças na função renal. Então, na prática clínica significa que se uma pessoa tem uma TFG baixa significa que os rins não estão eliminando de maneira satisfatória substâncias nocivas ou inúteis ao organismo.

Percebemos que o ácido úrico se encontrava aumentado em indivíduos cuja TFG estava reduzida. Também percebemos que essa associação estava presente quando além da TFG reduzida o indivíduo tinha a microalbuminúria aumentada também. O que significa microalbuminúria? A albumina é uma proteína muito importante para nosso organismo e o rim é o órgão responsável em não permitir que haja eliminação dessa proteína do organismo. Microalbuminúria significa que pequenas quantidades de albumina estão sendo eliminadas. Se temos uma microalbuminúria aumentada estamos eliminando muita albumina pela urina. Significa que de alguma maneira o rim não está trabalhando como desejado. Viu que falamos de dois marcadores importantes da função renal associado ao ácido úrico? Associamos então o aumento do ácido úrico a dois marcadores que indicam alteração ou melhor, diminuição da função renal!

Nós não encontramos associação entre os outros marcadores de stress oxidativo (SOD, CAT, FRAP, Peroxidação Lipídica e proteínas carboniladas) e a função ou dano renal.

Interlocutor: Qual a importância desse achado? Como isso pode ser útil na prática clínica?

Daniele: Porque através desse resultado nós concluímos que o ácido úrico pode ser um importante marcador de stress oxidativo e pode ser usado como um biomarcador, um preditor do declínio da função renal. Considerando que a deterioração da função renal muitas vezes é silenciosa, avaliando esse biomarcador podemos prever uma falência da função renal e assim estabelecer medidas nefro protetoras que podem reduzir o dano aos rins.

Interlocutor: E qual recomendação vocês podem fazer após esses resultados? Tem algo que as pessoas já poderiam fazer para reduzir o stress oxidativo?

Daniele: Que todo indivíduo hipertenso tenha o ácido úrico como parte importante da sua avaliação de rotina, sendo seus níveis adequados considerado um alvo no acompanhamento do indivíduo hipertenso. Além disso reforçamos a necessidade de se reduzir a ingestão de alimentos que podem aumentar o ácido úrico como a frutose, além de reduzir o consumo de álcool. A frutose pode ser encontrada além de suas fontes naturais como frutas (manga, caqui, uva e banana principalmente), mel e alguns vegetais, em produtos industrializados como refrigerantes, bolos, chocolates, sucos de caixinha, fast food, salsicha, presunto. Recomendamos também o aumento da ingestão de substâncias com características antioxidantes como vitaminas (principalmente vit. E que pode ser encontrada em amêndoas, nozes, castanha do Pará, amendoim, gema do ovo) além da cúrcuma, que é uma planta muito usada como condimento.

Interlocutor: Daniele muito obrigada pelas respostas, por participar aqui do nosso podcast. Realmente um tema muito relevante. Suas respostas foram muito esclarecedoras. Gostaria de agradecer a sua participação.

Daniele: Eu que agradeço a oportunidade de estar aqui participando do podcast e trazendo os resultados do nosso estudo. Obrigada.

6 CONCLUSÃO

O objetivo principal do nosso estudo foi verificar a associação dos marcadores de estresse oxidativo e inflamatório com a avaliação da função renal em indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial acompanhados por duas unidades de atenção primária do município de Viçosa -MG. Além disso queríamos descrever o perfil oxidativo e inflamatório desses pacientes além de caracterizando-os quanto aos fatores sociodemográficos, clínicos e de hábitos de vida.

Foi encontrado uma relação entre o ácido úrico e a taxa de filtração glomerular. Encontramos o ácido úrico aumentado em indivíduos cuja TFG estava reduzida. Essa associação também estava presente quando além da TFG reduzida o indivíduo apresentou também uma microalbuminúria aumentada. No presente estudo, não encontramos associação entre os demais marcadores de estresse oxidativo (SOD, CAT, FRAP, Peroxidação lipídica e Proteína carbonilada) e a função e dano renal.

Através desse resultado concluímos que o ácido úrico é um importante marcador do estresse oxidativo que pode ser usado como um biomarcador, um preditor do declínio da função renal.

Isso é de suma importância considerando que a deterioração da função renal muitas vezes é silenciosa e só diagnosticada em estágios mais avançados de falência renal. Através da avaliação desse biomarcador é possível prever uma falência da função renal e assim estabelecer medidas nefro protetoras que podem reduzir o dano aos rins.

Recomendamos, portanto, que todo indivíduo com hipertensão arterial tenha o ácido úrico como parte importante da sua avaliação de rotina sendo seus níveis adequados considerado um alvo no acompanhamento desses indivíduos. Além disso reforçamos a necessidade de se reduzir a ingestão de alimentos que podem aumentar os níveis de ácido úrico como a frutose, além do consumo de álcool. Recomendamos também o aumento da ingestão de substâncias com características antioxidantes como vitaminas, principalmente a vitamina E, além da cúrcuma.

REFERÊNCIAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. In: **Methods in enzymology**. Academic Press, v. 105, p. 121-126, 1984. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- ANDRADE-SIERRA, J. et al. The Influence of the Severity of Early Chronic Kidney Disease on Oxidative Stress in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci.**, v. 23, n. 19, 11196, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911196>
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr**, v.23, n. 4, p. 629–643. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>. Acesso em: 15 set. 2023.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J Bras Nefrol.**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541469/>. Acesso em: 18 mai. 2023.
- BENZIE, I. J.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
- BIANCHI, P. D. et al. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. **Braz J Nephrol**, v. 31, n. 1, p; 175-182, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-28002009000300002>
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução no 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Seção 1, Brasília, n. 12, p. 59, 2013. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2023.
- CAMPBELL, N. R. et al. Chamado à ação de São Paulo para prevenção e controle da hipertensão arterial, 2020. **Rev Panam Salud Publica**, v. 44, e27, 2021. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.27>
- CATANIA, A. S.; BARROS, C. R.; FERREIRA, S. R. G. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, p. 550-559, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500008>
- COSTA-HONG, V. et al. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 5, p. 413–418, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000500013>

COMINI, L.O. et al. Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. **J Clin Hypertens** v.22, n.9, p. 1666-1673,2020
DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.139800>

FERNANDES, A. S.; CASTRO, M.; OLIVEIRA, N. G. Oxidative stress and antioxidant defences – a pedagogical review. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 97-108, 2011. DOI: <https://doi.org/10.19277/bbr.8.1.8>

FERREIRA, T. S. et al. Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 6, p. 833–40, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20180197>

GOUVÊA, E. C. D. P. et al. Autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica: prevalência e características na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 31, e2021385, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200017.especial>

HIPERTENSÃO Arterial Sistêmica: o que é, quais os riscos e como prevenir a doença e os agravos. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS)**, 2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/16876#:~:text=A%20data%20%C3%A9%20para%20conscientizar,a%20mais%20que%20em%202020>. Acesso em: 16 nov. 2023.

LEVINE, R. L. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. In: **Methods in Enzymology**, Academic Press, v. 186, p. 464-478, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86141-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-H)

LOPES, H. F. Hypertension: Pathophysiological Aspects, Psychosocial Stress and Food Preference. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 3, p. 381–2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190202>

MALTA, D. C. et al. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, suppl 1, e180021, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1>

MALTA, D. C. et al. Arterial hypertension and associated factors: National Health Survey, 2019. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 122, 2022. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004177>

MOJICA, L.; LUNA-VITAL, D. A.; MEJÍA, E. G. Characterization of peptides from common bean protein isolates and their potential to inhibit markers of type-2 diabetes, hypertension, and oxidative stress. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, n. 8, p. 2401-2410, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.8053>

NAKATA, L. C.; FELTRIN, A. F. S.; FERREIRA, J. B. B. Construction of a logical model of the line of care for people with chronic kidney disease. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, n. 1, p. 14, 2023. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004401>

- NEVES, J. A.; NEVES, J. A.; OLIVEIRA, R. C. M. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 15, n. 3, p. 224-233, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.000316>
- NUHU, F.; BHANDARI, S. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 11, n. 4, p. 103, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph11040103>
- PEDROSO, I. Q.; GUERRA, E. M. M.; AMORIM, P. H. A. Acompanhamento da doença renal crônica na atenção primária à saúde. **Revista Da Faculdade De Ciências Médicas De Sorocaba**, v. 22, n. 4, p. 178–184. DOI: <https://doi.org/10.23925/1984-4840.2020v22i4a9>
- PEREIRA, G. M. et al. Resposta da hipertensão em pacientes renais crônicos submetidos ao treinamento resistido e aeróbio: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE)**, v. 17, n. 107, p. 83-90, 2023. Disponível em: <http://www.rbpfef.com.br/index.php/rbpfef/article/view/2681>. Acesso em 23 jun. 2023.
- PIANI, F. et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. **Braz. J. Nephrol.**, v. 43, p. 572-579, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002>
- PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 8, p. 752, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9080752>
- RAPA, S. F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 1, p. 263, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21010263>
- RATLIFF, B. B. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. **Antioxid Redox Signal.**, v. 23, n. 3, p. 119-46, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>
- RODRIGUEZ-GUZMAN, R.; MIRANDA, E. M. C.; CASTILLO, N. S. Ácido úrico y gamma-glutamyltransferasa como biomarcadores de enfermedad cardiovascular a través del estrés oxidativo. **Rev Cubana Invest Bioméd**, v. 39, n. 4, e528, 2020. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000400014&lng=es&nrm=iso. Acesso em 23 jun. 2023.
- RYSZ, J.; FRANCZYK, B.; ŁAWIŃSKI, J.; GLUBA-BRZÓZKA, A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 11, p. 1079, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9111079>
- SAMAAN, F. et al. Razão oferta/necessidade de consultas médicas, exames de diagnóstico e acompanhamento da doença renal crônica no Sistema Único de Saúde: estudo descritivo, estado de São Paulo, 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, e20211050, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/S2237-96222022000200014>
- SARBAN, S. et al. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 11, p. 981-986, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.003>

SILVA, T. C. et al. Fatores sociodemográficos e clínicos associados à ansiedade em mulheres hipertensas: estudo transversal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 36, eAPE02951, 2023. DOI: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2023AO02951>

SIQUEIRA, J. S. et al. Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 2, p. 156–164, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0169>

VELLOSA, J. C. R. et al. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Rev. ciênc. farm. básica apl.**, v. 34, n. 3, 2013. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/189>. Acesso em 23 jun. 2023.

VELLOSA, J. C. R. et al. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Braz J Development**, v. 7, n. 1, p. 10152-10168, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-688>

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
Fone: 3899-2545 - 36570-000 - VIÇOSA – MG**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, RG nº _____, estou sendo convidado a participar do estudo intitulado **“ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DE AGRAVOS E ENFERMIDADES NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE PARA INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL: UM OLHAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA”**.

O estudo será realizado na Unidade de Atenção Primária à Saúde de Viçosa, que abriga dezoito equipes de Saúde da Família.

Os objetivos do estudo são: avaliar a prevalência de doença renal crônica oculta e investigar fatores associados à doença renal crônica.

Serão incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de hipertensão e/ou diabetes, acompanhados na Unidade de Atenção Primária à Saúde, com idade maior ou igual a 18 anos, que aceitem participar do estudo após o devido esclarecimento e que tenham disponibilidade de participar das atividades propostas.

Serão excluídos do estudo indivíduos que apresentarem condições clínicas graves que necessitem de atendimento especializado, assim como gestantes e indivíduos com história de alcoolismo e/ou uso abusivo de drogas e os indivíduos com diagnóstico de doença renal crônica com diagnóstico já estabelecido.

A minha participação no referido estudo será no sentido de permitir a realização de entrevistas semiestruturadas, exames clínicos e bioquímicos, como a medida da pressão arterial, medidas de peso, altura e circunferência da cintura, assim como exames bioquímicos (glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total e frações, cálcio, fósforo, creatinina e microalbuminúria) que exigirão a coleta de sangue em veia periférica do braço em dois momentos: antes e após 3 meses e coleta de urina 24 horas no momento inicial e após 3 meses.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar benefícios, tais como obter informações sobre meu estado nutricional, sobre as variáveis bioquímicas analisadas e sobre medidas nutricionais necessárias para o controle de minha pressão arterial e/ou diabetes.

Estou ciente de que a pesquisa não oferece riscos potenciais à minha saúde.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Os dados obtidos estarão disponíveis para a agência financeira e equipe envolvida na pesquisa e poderão ser publicados com a finalidade de divulgação das informações científicas obtidas, sem que haja identificação das pessoas que participaram do estudo.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo.

As pesquisadoras envolvidas com o referido projeto são Laura Camargo de Oliveira, Luiza Delazari Borges, Luma de Oliveira Comini e Rosângela Minardi Mitre Cotta e com elas poderei manter contato pelo telefone (31) 98218-7337.

Estou ciente de que, caso eu tenha dúvida ou me sinta prejudicado, poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa pelo telefone: (31) 3899 – 1269.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

As pesquisadoras do estudo me ofertaram uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Equipe responsável pelo estudo:

Laura Camargo de Oliveira (Nutricionista, Pesquisadora, Mestranda)

Luiza Delazari Borges (Nutricionista, Pesquisadora, Mestranda)

Luma de Oliveira Comini (Nutricionista, Pesquisadora, Mestranda)

Rosângela Minardi Mitre Cotta (Docente, Pesquisadora, Orientadora)

Data: ____ / ____ / ____

ANEXO B – QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA/ DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
 PRODUS- PROGRAMA DE INOVAÇÃO EM DOCÊNCIA UNIVERSITÁRIA
 LABPLANGEST – LABORATÓRIO DE ESTUDO EM PLANEJAMENTO E GESTÃO EM SAÚDE**



Data: ___/___/___ Entrevistador (a): _____ Código: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Celular: _____

Unidade de Saúde: _____

Agente Comunitário de Saúde responsável: _____

1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1.1. Sexo:

1() feminino

2() masculino

1.2. Data de nascimento: ___/___/___

1.3. Idade: _____ anos

1.4. Escolaridade (anos de estudo completos): _____

1.5. Estado civil:

1() solteiro(a)

2() casado(a)

3() união estável há mais de seis meses

4() separado(a) ou divorciado(a)

5() viúvo (a)

1.6. Qual é a sua cor ou raça/etnia?

1() branco

2() preto

3() amarelo

4() pardo

5() indígena

1.7. Ocupação:

1() trabalho formal com vínculo

2() trabalho informal

3() do lar

4() aposentada/pensionista

5() trabalho rural

6() não trabalho/desempregado

1.8. Renda familiar mensal:

Valor em R\$ _____

1.9. Número de pessoas que moram na casa contando com a pessoa: _____

1.10. Situação do domicílio:

1() Próprio

2() Alugado

3() Cedido

4() Outro: _____

1.11. Recebe algum tipo de auxílio material?

0() sim.

1() não.

Se sim, Qual?

1() bolsa família

2() cesta básica

3() auxílio doença

4() vale refeição

5() outro: _____

Qual _____ valor _____ ? _____

2. HÁBITOS DE VIDA E CUIDADOS DE SAÚDE

2.1. Uso de Álcool

2.1.1. O(a) sr.(a) costuma consumir bebida alcoólica?

0() sim.

1() não.

999() não quis informar.

2.1.2. Com que frequência (a) sr.(a) costuma consumir alguma bebida alcoólica?

1() 1 a 2 dias por semana

2() 3 a 4 dias por semana

3() 5 a 6 dias por semana

4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)

5() menos de 1 dia por semana

6() menos de 1 dia por mês

2.1.3. **HOMENS:** Nos últimos 30 dias, o sr. chegou a consumir cinco ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião? (**cinco** doses de bebida alcoólica seriam cinco latas de cerveja, cinco taças de vinho ou cinco doses de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada)

0() sim.

1() não.

2.1.4. **MULHERES:** Nos últimos 30 dias, a sra. chegou a consumir quatro ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião? (**quatro** doses de bebida alcoólica seriam quatro latas de cerveja, quatro taças de vinho ou quatro doses de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada).

0() sim.

1() não.

2.1.5. Em quantos dias do mês isto ocorreu?

1() em 1 único dia no mês

2() em 2 dias

3() em 3 dias

4() em 4 dias

5() em 5 dias

6() em 6 dias

7() em 7 ou mais dias

999() Não sabe

2.2. USO DE TABACO**2.2.1. Atualmente, o(a) sr.(a) fuma?**

- 1 () sim, diariamente (IR para 2.2.2.)
 2 () sim, mas não diariamente (IR para 2.2.3.)
 3 () não (IR para 2.2.6.)

2.2.2. Quantos cigarros o(a) sr.(a) fuma por dia? _____
(apenas se 2.2.1.=1)

- 1 () 1-4
 2 () 5-9
 3 () 10-14
 4 () 15-19
 5 () 20-29
 6 () 30-39
 7 () 40 ou +

2.2.3. Quantos cigarros o(a) sr.(a) fuma por semana?

_____ (apenas se 2.2.1.=2)

- 1 () 1-4
 2 () 5-9
 3 () 10-14
 4 () 15-19
 5 () 20-29
 6 () 30-39
 7 () 40 ou +

2.2.4. Que idade o(a) sr.(a) tinha quando começou a fumar regularmente?

_____ anos

999 () não lembra

2.2.5. O(a) senhor(a) já tentou parar de fumar?

- 0 () sim
 1 () não

2.2.6. No passado, o(a) sr.(a) já fumou?

- 1 () sim, diariamente
 2 () sim, mas não diariamente
 3 () não

2.3. ESTADO DE SAÚDE**2.3.1. O(a) sr.(a) classificaria seu estado de saúde como:**

- 1 () muito bom
 2 () bom
 3 () regular
 4 () ruim
 5 () muito ruim
 999 () não sabe
 9999 () não quis informar

2.3.2. Algum MÉDICO já lhe disse que o(a) sr.(a) tem PRESSÃO ALTA?

- 0 () sim
 1 () não (pule para 2.3.7.)
 999 () não lembra (pule para 2.3.7.)

2.3.3. Algum médico já lhe receitou algum medicamento para pressão alta?

- 0 () sim
 1 () não
 999 () não lembra

2.3.4. Atualmente, o(a) sr.(a) está tomando algum medicamento para controlar a pressão alta?

- 0 () sim
 1 () não (pule para 2.3.7.)
 999 () não sabe (pule para 2.3.7.)
 9999 () não quis responder (pule para 2.3.7.)

2.3.5. Como o(a) sr.(a) consegue a medicação para controlar a pressão alta?

- 1 () unidade de saúde do SUS
 2 () farmácia popular do governo federal
 3 () outro lugar (farmácia privada/particular, drogaria)
 999 () não sabe
 9999 () não quis responder

2.3.6. Nos últimos 30 dias, o(a) sr.(a) ficou sem algum dos medicamentos para controlar a pressão alta por algum tempo? (APLICAR se 2.3.5. = 1)

- 0 () sim
 () não

999 () não lembra

2.3.7. Algum MÉDICO já lhe disse que o(a) sr.(a) tem DIABETES?

- 0 () sim
 1 () não
 999 () não lembra

2.3.8. Que idade o(a) sr.(a) tinha quando o médico disse que o(a) sr.(a) tem diabetes?

_____ anos

999 () não sabe/não lembra

2.3.9. Algum médico já lhe receitou algum medicamento para diabetes?

- 0 () sim
 1 () não (IR para 2.3.13.)
 999 () não lembra (IR para 2.3.13.)

2.3.10. Atualmente, o(a) sr(a) está tomando algum comprimido para controlar o diabetes?

- 0 () sim
 1 () não (IR para 2.3.13.)
 999 () não sabe (IR para 2.3.13.)
 9999 () não quis responder (IR para 2.3.13.)

2.3.11. Como o(a) sr.(a) consegue o comprimido para diabetes? (APLICAR se 2.3.10.=0)

- 1 () unidade de saúde do SUS
 2 () farmácia popular do governo federal
 3 () outro lugar (farmácia privada/particular, drogaria)
 999 () não sabe
 9999 () não quis responder

2.3.12. Nos últimos 30 dias, o(a) sr(a) ficou sem algum dos comprimidos para controlar o diabetes por algum tempo?

- 0 () sim
 1 () não
 999 () não sabe
 9999 () não quis responder

2.3.13. Atualmente, o(a) sr.(a) está usando insulina para controlar o diabetes?

- 0()sim
 1()não (IR para 2.3.16.)
 999()não sabe (IR para 2.3.16.)
 9999()não quis responder (IR para 2.3.16.)

2.3.14. Como o(a) sr.(a) consegue a insulina para diabetes? (APLICAR se 2.3.13 = 1)

- 1() unidade de saúde do SUS
 2() farmácia popular do governo federal
 3() outro lugar (farmácia privada/particular, drogaria)
 999() não sabe
 9999() não quis responder

2.3.15. Nos últimos 30 dias, o(a) sr.(a). ficou sem a insulina algum tempo?

- 0()sim
 1() não (Ir para 2.3.16.)
 999() não sabe (Ir para 2.3.16.)
 9999() não quis responder (Ir para 2.3.16.)

2.3.16. O(a) sr.(a) tem plano de saúde ou convênio médico?

- 1() Sim, apenas 1
 2() Sim, mais de um
 3() Não
 9999() Não quis informar

2.4. Medicamentos em uso atualmente:

- 1Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 2Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 3Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 4Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 5Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 6Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 7Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 8Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 9Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N
 10Medicamento: _____ Dose: _____ Horário: () M () T () N

- 2.5. Você já sofreu infarto? 0() Sim 1() Não. Se sim, com que idade? _____
 2.6. Tem história de infarto em parentes de 1º grau antes dos 60 anos? Se sim, qual parentesco? _____
 2.7. Você já sofreu derrame (AVC)? 0() Sim 1() Não. Se sim, com que idade? _____
 2.8. Tem história de Doença Renal Crônica na família? 0() Sim 1() Não. Se sim, qual parentesco? _____
 2.9. Possui algum problema nos rins? 0() Sim 1() Não. Se sim, qual? _____

3. ALIMENTAÇÃO

3.1. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma comer feijão?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca
 6() nunca (3.2.)

3.1.1. Ontem o(a) sr.(a) comeu feijão?

- 0()sim
 1()não
 999() não sabe

3.2. Em quantos dias da semana, o(a) sr.(a) costuma comer pelo menos um tipo de verdura ou legume (alface, tomate, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha – não vale batata, mandioca ou inhame)?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca (pule para 3.5)
 6() nunca (pule para 3.5)

3.2.1. Ontem o(a) sr.(a). comeu pelo menos um tipo de verdura ou legume?

- 0()sim
 1()não
 999() não sabe

3.3. Em quantos dias da semana, o(a) sr.(a) costuma comer salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume CRU?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca (pule para 3.4.)
 6() nunca (pule para 3.4.)

3.3.1. Num dia comum, o(a) sr.(a) come este tipo de salada:

- 1() no almoço (1 vez ao dia)
 2() no jantar ou
 3() no almoço e no jantar (2 vezes ao dia)

3.4. Em quantos dias da semana, o(a) sr.(a) costuma comer verdura ou legume COZIDO com a comida ou na sopa, como por exemplo, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata, mandioca ou inhame?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca (pule para 3.5.)
 6() nunca (pule para 3.5.)

3.4.1. Num dia comum, o(a) sr.(a) come verdura ou legume cozido:

- 1() no almoço (1 vez ao dia)
 2() no jantar ou
 3() no almoço e no jantar (2 vezes ao dia)

3.5. Em quantos dias da semana o (a) sr.(a) costuma comer carne vermelha (boi, porco, cabrito)?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca
 6() nunca

3.6. Em quantos dias da semana o (a) sr.(a) costuma comer frango/galinha?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca
 6() nunca

3.7. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma tomar suco de frutas natural?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca (pule para 3.8.)
 6() nunca (pule para 3.8.)

3.7.1. Num dia comum, quantos copos o(a) sr.(a) toma de suco de frutas natural?

- 1() 1
 2() 2
 3() 3 ou mais

3.8. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma comer frutas?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)
 5() quase nunca (pule para 3.9.)
 6() nunca (pule para 3.10.)

3.8.1. Num dia comum, quantas vezes o(a) sr.(a) come frutas?

- 1() 1 vez no dia
 2() 2 vezes no dia
 3() 3 ou mais vezes no dia

3.9. Ontem o(a) sr(a). comeu alguma fruta?

- 0() sim
 1() não
 999() não sabe

3.10. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma tomar refrigerante ou suco artificial?

- 1() 1 a 2 dias por semana
 2() 3 a 4 dias por semana
 3() 5 a 6 dias por semana
 4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)

5() quase nunca

6() nunca (IR para 3.12.)

3.11. Ontem o(a) sr(a). tomou algum refrigerante ou suco artificial?

- 0() sim
 1() não
 999() não sabe

3.11.1. Que tipo de refrigerante/suco artificial tomou ontem?

- 1() normal
 2() diet/light/zero
 3() ambos

3.11.2. Quantos copos/latinhas de refrigerante/suco artificial o(a) sr(a). tomou ontem?

1() 1

2() 2

3() 3

4() 4

5() 5

6() 6 ou +

999() não sabe

3.12. Ontem o(a) sr(a). comeu biscoito recheado (como Passatempo, Bono, Negresco, Trakinas, Oreo)?

0() sim

1() não

999() não sabe

3.13. Ontem o(a) sr(a). comeu salgadinho de pacote (como Cheetos, Doritos, Fandangos, Batata Ruffles)?

0() sim

1() não

999() não sabe

3.14. Ontem o(a) sr(a). comeu macarrão instantâneo (como exemplo, miojo)?

0() sim

1() não

999() não sabe

3.15. Ontem o(a) sr(a). comeu hambúrguer, linguiça, salsicha ou frios como mortadela, salame, presunto, peito de peru?

0() sim

1() não

999() não sabe

3.16. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma trocar a comida do ALMOÇO por sanduíches, salgados, pizzaou outros lanches?

1() 1 a 2 dias por semana

2() 3 a 4 dias por semana

3() 5 a 6 dias por semana

4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)

5() quase nunca

6() nunca

3.17. Em quantos dias da semana o(a) sr.(a) costuma trocar a comida do JANTAR por sanduíches, salgados, pizzaou outros lanches?

1() 1 a 2 dias por semana

2() 3 a 4 dias por semana

3() 5 a 6 dias por semana

4() todos os dias (inclusive sábado e domingo)

5() quase nunca

6() nunca

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



Anexo 1 – Parecer do comitê de Ética em pesquisa com seres humanos 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

Continuação do Parecer: 1.203.173

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.

Continuação do Parecer: 1.203.173



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_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_511342.pdf	20/08/2015 09:56:37		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Continuação do Parecer: 1.203.173

VICOSA, 27 de
Agosto de 2015

Assinado por:

Patrícia Aurélio
Del Nero
(Coordenador)

ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

05/11/2023, 14:11

E-mail de Universidade Federal de Viçosa - Your submission to AJKD has been assigned a manuscript number



DANIELE ROEDEL AMARAL <daniele.amaral@ufv.br>

Your submission to AJKD has been assigned a manuscript number

1 mensagem

AJKD Editorial Office <em@editorialmanager.com>

3 de novembro de 2023 às 16:39

Responder a: AJKD Editorial Office <ajkd@pennmedicine.upenn.edu>

Para: "Daniele R. Amaral" <daniele.amaral@ufv.br>

Nov 03, 2023

Dear Dr Amaral,

This is an automated message regarding your manuscript submitted to AJKD entitled "Uric Acid in the Assessment of Hypertensive Patients in the Setting of Kidney Disease". Staff processing of this Original Investigation is now complete, and it has been assigned the manuscript number AJKD-D-23-01305 and forwarded to the editors.

If you haven't already done so, please adjust your spam filter settings to ensure any correspondence from AJKD@pennmedicine.upenn.edu or the editorialmanager.com domain is not inadvertently blocked.

Manuscripts are evaluated according to the procedures listed in the "Review Policy" portion of the AJKD Information for Authors & Editorial Policies (<https://sites.google.com/site/ajkdinfoforauthors/#TOC-MANUSCRIPT-CONSIDERATION-PROCESS>). As described in that document, most article types are given an initial evaluation by the editors to determine whether the submission should be sent for review. Due to the number of manuscripts the journal currently receives, many submissions must be returned without outside evaluation; in such cases, you can generally expect notification in 7-10 days. If your manuscript is sent for review, the editors usually render a decision within 6-8 weeks. Decisions for manuscripts that undergo internal review only (eg, Letters to the Editor) are usually rendered more quickly.

Original investigations submitted via the AJKD Express pathway (<https://sites.google.com/site/ajkdinfoforauthors/#TOC-AJKD-Express-Expedited-Consideration-Path>) typically receive a communication from AJKD within 2 business days indicating whether or not the manuscript has been deemed eligible for AJKD Express.

Depending on the article type, if the editors decide not to move forward with a submission, the decision notification email may offer an opportunity to use an article transfer service to transfer the manuscript to another journal owned by the National Kidney Foundation.

If at any time you wish to see the general status of your submission, please log in to the Editorial Manager system and click the "Submissions Being Processed" link. On the manuscript summary screen, you will be able to view the current status of your submission; in addition, you may use the "Send E-mail" link to contact the editorial office.

Our editors appreciate the opportunity to review your work.

Thank you,

AJKD Editorial Office Staff

AJKD Editorial Office Contact Email: AJKD@pennmedicine.upenn.edu
AJKD Editorial Manager Site: <http://www.editorialmanager.com/ajkd>

Would you like to be notified of the latest articles published in AJKD? Register or sign in to your account to create or update your "Articles in Press" email alerts: <https://www.ajkd.org/action/showAlertSettings?journalCode=yajkd&action=editJournal>

Privacy Information: Privacy policies of the AJKD editorial office may be viewed at <https://sites.google.com/view/ajkdprivacyinformation/home>.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ajkd/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ui=44dfe55b08&view=pt&asarch=all&permthid=thread-f1781572949442181427&siml=msg-f1781572949442181427> 1/1

APÊNDICE A – ARTIGO EM PORTUGUÊS

O ácido úrico na avaliação do paciente hipertenso no contexto da doença renal

Resumo

Objetivo: Investigar a associação entre os marcadores de stress oxidativo e inflamatório e a avaliação da função renal em indivíduos com hipertensão acompanhados pela atenção primária no município de Viçosa, MG. **Método:** Um estudo descritivo, transversal, quantitativo, realizado com pacientes hipertensos acompanhados em duas unidades de atenção primária do município de Viçosa-MG. A coleta de dados aconteceu no período de novembro a dezembro de 2019, sendo realizadas as análises bioquímicas (microalbuminúria e taxa de filtração glomerular-TFG), marcadores de danos oxidativos (peroxidação lipídica, proteínas carboniladas), marcadores antioxidativos (enzimas superóxido dismutase-SOD; catalase-CAT; ácido úrico) e capacidade antioxidante sérica total (FRAP). A amostra foi composta por 271 indivíduos. Os dados foram digitados em Excel e analisados no programa SPSS, versão 22. Foi realizado teste de normalidade, teste t Student, teste de Mann-Whitney. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Viçosa, sob o parecer de número 1203172/2015. **Resultados:** Dos 271 indivíduos participantes, 33 apresentaram microalbuminúria aumentada (>30mg/g); 37 TFG reduzida (<60ml/min/1,73m²). A média de ácido úrico sérico foi de 5,11mg/dl (DP: 1,44mg/dl) sendo significativamente maior (p<0,001) nos indivíduos com TFG reduzida (5,88x 4,98) **Conclusão:** Os níveis elevados de ácido úrico foram associados à TFG reduzida e bem como se correlacionam com a TFG reduzida e a microalbuminúria aumentada em pacientes hipertensos.

Palavras-chave: Estress oxidativo. Taxa de Filtração Glomerular. Ácido Úrico.

Introdução

A doença renal crônica é um problema mundial de saúde pública devido sua alta prevalência.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu essa doença como a condição crônica não transmissível mais negligenciada no mundo. Globalmente, observa-se falta de sistemas de vigilância e de programas nacionais de assistência às fases iniciais da doença renal crônica.² A hipertensão e a diabetes são os principais fatores de risco para a doença renal.¹ Além deles, a hiperuricemia, a obesidade e a síndrome metabólica também são outros fatores de risco.³

A doença renal crônica é acompanhada por um complexo de comorbidades. As doenças ateroscleróticas cardiovasculares são preconizadas como a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes urêmicos.⁴

Os fatores de risco tradicionais como as dietas não saudáveis, sedentarismo, obesidade, consumo de tabaco e álcool, história familiar de hipertensão, doenças coexistentes talvez não

expliquem por si só a elevada frequência de doença cardíaca em pacientes renais crônicos. A explicação pode estar em fatores de risco não tradicionais como disfunção endotelial, calcificação vascular, hipervolemia, estresse oxidativo e inflamação. Estes dois últimos têm ganhado apoio considerável como fatores de risco relevantes na doença cardíaca no contexto do renal crônico.⁵

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como alterações na função ou estrutura renal por mais de 3 meses, independentemente da causa, que afeta a saúde de um indivíduo.⁶ É um conceito mais amplo do que simplesmente insuficiência renal crônica porque abrange doentes que podem ter uma função renal relativamente preservada. A evolução da DRC é geralmente lenta, com poucos sintomas característicos que evidenciam o quadro clínico, o que faz com que o diagnóstico geralmente seja retardado.⁷ A sua progressão está intimamente relacionada a inflamação sistêmica e ao estresse oxidativo que são responsáveis pela manifestação de numerosas complicações assim como, o aumento da mortalidade cardiovascular.⁸

A geração de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico. Quando a produção de radicais livres e/ou espécies reativas supera a capacidade de ação dos antioxidantes, se favorece a oxidação de biomoléculas, gerando metabólitos específicos, os marcadores de stress oxidativo que podem ser identificados e quantificados.⁹ Como um dos mais importantes biomarcadores de stress oxidativo temos o ácido úrico. Ele é um dos antioxidantes mais abundantes no plasma humano e tem reconhecida sua ação protetora da desintoxicação de espécies reativas em condições fisiológicas no ambiente extracelular, no entanto há cada vez mais provas que o ácido úrico promove efeitos pró-oxidantes nas células, contribuindo para o estresse oxidativo, efeitos pró inflamatórios e deletérios nos vasos sanguíneos, disfunção endotelial e doença cardiovascular (DCV).¹⁰

O estresse oxidativo é frequentemente observado na doença renal crônica podendo danificar a microcirculação glomerular. Além de ser um fator de risco não tradicional para todas as causas de mortalidade, ele passou a ser um importante diagnóstico, sendo um alvo na prevenção/ tratamento da DRC.^{5,8}

Diante do exposto, surge a pergunta de pesquisa: alterações nos marcadores de estresse oxidativo e inflamatório estão associados a um pior padrão de função e dano renal em pacientes hipertensos? Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi verificar se em pacientes com um pior perfil oxidativo existia também uma piora no perfil de função renal ou mesmo com dano renal já estabelecido.

Método

Esse estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Prevenção de agravos e enfermidades em portadores de hipertensão arterial no contexto da atenção primária à saúde: a doença renal em pauta”. Essa etapa do projeto trata-se de um estudo transversal, de natureza quantitativa, realizado com pacientes hipertensos acompanhados em duas unidades de atenção primária de saúde do município de Viçosa-MG, sendo elas as unidades de Nova Viçosa e João Braz. Essas duas unidades possuem 6746 indivíduos hipertensos cadastrados. Para essa etapa do estudo, a amostra foi definida considerando a população de referência com HAS no ano de 2017 nas duas equipes (1050 indivíduos), uma prevalência de 15,4% do fenômeno estudado (DRC oculto em hipertensos), 4% de margem de erro amostral, e 95% de nível de confiança. O cálculo amostral foi realizado por meio do programa Statcalc do Epi-Info® versão 7.2 e resultou em uma amostra mínima de 241 indivíduos. A seleção dos participantes foi feita usando o método da amostragem aleatória simples.

A coleta de dados ocorreu no período de novembro a dezembro de 2019 nos territórios das Unidades Básicas de Saúde (UBS), através de mutirões. Um grupo de pesquisadores, previamente capacitados aplicou um questionário semiestruturado com informações sociodemográficas, clínicas e hábitos de vida, além de avaliação antropométrica, aferição de pressão arterial e coleta de materiais biológicos (sangue e urina). Antes da coleta de dados foi realizada a leitura e solicitado a assinatura do TCLE. O instrumento de coleta de dados continha variáveis sociodemográficas (idade, sexo, etnia, escolaridade, ocupação), de hábitos de vida (uso de tabaco e bebida alcoólica e uso de medicamentos) e de cuidados de saúde. Também foram aferidos os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e medidas antropométricas (peso, estatura, perímetro da cintura (PC) e perímetro do pescoço (PP)). O IMC foi calculado por meio da relação entre peso em quilogramas e a estatura ao metro quadrado (P/E^2).

A análise laboratorial incluiu glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ácido úrico, colesterol total (CT) e frações (HDL, LDL e VLDL), creatinina sérica e albuminúria, triglicerídeos (TG), taxa de filtração glomerular estimada (TFG) pela fórmula CKD-EPI e classificação recomendada pela KDIGO.¹¹ Também foram analisados os marcadores de estresse oxidativo e inflamatório: Capacidade Sérica Antioxidante Total (FRAP), Catalase (CAT), Superóxido Dismutase (SOD), além dos marcadores de dano oxidativo: proteínas carboniladas (PC) e peroxidação lipídica (MDA)

Para a coleta da amostra, os participantes foram instruídos a manter dieta habitual e fazer jejum de 12 horas antes da coleta. Em datas previamente agendadas, os participantes

compareceram às UBSs para a realização da coleta de sangue e urina. O coletor de urina foi entregue antecipadamente junto com o convite para participar da pesquisa.

Um laboratório credenciado do município de Viçosa- MG, ficou responsável pela coleta e análise do material biológico, utilizando-se kits comerciais. As técnicas utilizadas, bem como os critérios de classificação dos valores encontrados foram as de referência do laboratório contratado. A avaliação do perfil oxidativo foi realizada com amostras de soro colhidas neste mesmo momento e congeladas. Essas amostras ficaram congeladas em frízeres a -20° C e posteriormente foram analisadas no Laboratório de Imunologia do Departamento de Biologia Celular da UFV.

A capacidade antioxidante total (FRAP) foi determinada pelo método descrito por Benzie e Strain.¹² A reação foi realizada adicionando 10 μ L de amostra ou padrão, e 220 μ L da solução FRAP foram adicionados a microplacas de poliestireno. As microplacas foram incubadas no escuro durante 30 minutos.

A determinação da atividade catalítica da SOD foi realizada através do método do pirogalol, baseado na capacidade da enzima em catalisar a reação de superóxido (O⁻²) e peróxido de hidrogênio.¹³ Para isso, 30 μ l de amostra foram adicionados a 99 μ l de tampão fosfato 0,1M (pH 7,0), 6 μ l de MTT (1,25 mm) e 15 μ l de pirogalol (100 μ M) em placa de 96 poços e incubados por 5 minutos a 37°C. O padrão e o branco foram feitos da mesma forma, mas, para ambos, sem amostra e utilizando 129 μ l e 144 μ l de tampão, respectivamente. No branco, não foi adicionado pirogalol. Após a incubação, a reação foi estabelecida com 150 μ l de DMSO (1,25 mm) e as amostras foram submetidas à leitura a 570 nm no leitor de placas (Thermo Scientific Multiskan™ GO). A atividade enzimática foi expressa em unidades de SOD por mg de proteína

A atividade da enzima catalase foi avaliada através da medição da cinética de decomposição do H₂O₂.¹⁴ Para isso, foram utilizados 6 μ l de amostra, juntamente com 600 μ l de tampão fosfato (0,1 M e pH 7,0), como papel branco para cada amostra, enquanto para a leitura, o tampão fosfato recebeu H₂O₂ (30%). Assim, em uma cubeta de quartzo, as amostras foram submetidas à leitura a 240 nm em um espectrofotômetro, durante 60 segundos, para monitorar a cinética enzimática. A atividade enzimática foi expressa em unidades de Catalase por mg de proteína.

A dosagem de proteínas carboniladas no soro foi determinada de acordo com a metodologia de Levine et al.¹⁵ Desta forma, o precipitado obtido por centrifugação foi ressuspenso com 1 ml de tampão fosfato (0,1 M, pH 7,0) e este dividido em dois eppendorfs (amostras e papéis brancos), com 500 μ l em cada. Em seguida, ambos foram precipitados com

500 µl de solução de TCA 10% e centrifugados a 5000 g por 10 minutos a 4°C e o sobrenadante descartado. Em seguida, apenas as amostras foram incubadas à temperatura ambiente durante 30 minutos, com 500 µl de solução contendo 2,4-dinitrofenilhidrazina 10mM 18 e HCl 2M. Logo após, as amostras e os papéis brancos foram novamente precipitados com TCA 10% e centrifugados durante 10 minutos a 5000 g. Os precipitados foram então lavados duas vezes com solução de etanol: acetato de etilo (1:1), e centrifugados a 10000 g durante 10 minutos a 4°C e o sobrenadante descartado. Finalmente, os precipitados obtidos foram ressuspensos em 1 ml de solução de SDS 6%, novamente centrifugados a 10000 g durante 10 minutos a 4°C e 200 µl de sobrenadante foram cuidadosamente retirados e submetidos a leitura a 370 nm no leitor de placas (Thermo Scientific-Multiskan™ GO). O teor de proteínas carboniladas foi expresso em ηmol de proteínas carboniladas por ml de amostra.

A peroxidação lipídica (MDA) foi medida por substâncias reativas com ácido tiobarbitúrico (TBARS), de acordo com a metodologia proposta por Buege e Aust.¹⁶ Assim, 200 µL de cada amostra foram adicionados a 400 µL de solução de TBARS (15% TCA, 0,375% TBA e 0,25 M HCl), agitados em vórtex por 10 s e colocados em banho-maria, a 90 °C, por 40 min. Após arrefecimento, as substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico foram extraídas com a adição de 600 µL de n-butanol, seguida de centrifugação a 3500 rpm, durante 5 min. Finalmente, após a centrifugação, 200 µL dos sobrenadantes foram removidos e submetidos a leitura a 535 nm. Os valores de TBARS foram expressos em ηmols de malondialdeído (MDA) por mg de proteína.

As variáveis categóricas foram descritas por medidas de frequências (absolutas e relativas), e as variáveis contínuas foram apresentadas a partir de estatísticas sumárias de média, mediana, desvio padrão (DP), percentis 25 e 75.

Para caracterizar o risco para DRC utilizamos a TFG e a microalbuminúria. As mesmas foram caracterizadas em normal e alteradas de acordo como o KDIGO.¹¹ Em relação a albuminúria classificamos em normal ou ligeiramente aumentado quando a albuminúria foi menor que 30mg/g, em aumento moderado quando apresentou níveis entre 30 e 300mg/g e com aumento grave quando ficou superior a 300mg/g. Em relação a TFG subdividimos em 6 grupos: quando a TFG foi igual ou menor que 90ml/min/1.73m² chamamos de normal ou alto. Entre 60 e 89 ml/min/1.73m² diminuição ligeira; 45 a 59ml/min/1.73m² diminuição moderada; 30 a 44ml/min/1.73m² diminuição pouco severa; 15 a 29 ml/min/1.73m² diminuição grave e quando menor que 15ml/min/1.73m² classificamos de falência renal.

Para verificar as associações entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Nas variáveis contínuas foi testada a normalidade da distribuição,

utilizando-se o teste Kolmogorov Smirnov. As associações entre as variáveis numéricas e categóricas foram realizadas pelo teste paramétrico (t- Student) ou não paramétrico (Mann-Whitney) de acordo com a normalidade dos dados. Para todos os testes foi fixado o nível de significância de 95%. A associação entre a prevalência de risco para doença renal crônica e as variáveis explicativas foi realizada a partir do modelo de regressão logística binária e múltipla.

A magnitude das associações foi verificada pelo *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. No modelo múltiplo foram incluídas todas as variáveis explicativas com o valor *p* inferior a 0,200 na análise bivariada.

Foram consideradas significativas, as variáveis que apresentaram o valor *p* menor que 0,05. Para avaliar a magnitude das associações foi utilizado o *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (Statistical Package for the Social Science, versão 22; SPSS Inc. Chicago, EUA).

O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFV (número 1203173/2015). Todos os pacientes investigados assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após o esclarecimento de todas as suas dúvidas.

Esse estudo foi financiado pela FAPEMIG – Projeto Modalidade: “Edital 14/2013 - Programa de Pesquisa para o SUS - PPSUS”. Processo nº: CSA - APQ-03510-13. Projeto: “Prevenção de agravos e enfermidades em portadores de Hipertensão Arterial no contexto da Atenção Primária à Saúde: a Doença Renal Crônica em pauta”.

Resultados

A Tabela 1 mostra a análise descritiva das variáveis verificadas. Observou-se que a maioria dos indivíduos é do sexo feminino e casada. A idade média foi de 61,46 anos e a maior parte dos indivíduos se considera de cor parda. A maioria não fuma ou ingere bebida alcoólica e afirma não ser diabético, nunca ter sofrido IAM ou AVC e tão pouco possuir história de DRC na família. Quando analisamos cada classe de anti-hipertensivo as mais utilizadas foram: os diuréticos (43,80%), os bloqueadores do receptor de angiotensina II(BRA) (34,10%), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (24,50%) e os beta bloqueadores (BB) (21,10%).

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis.

Variáveis	N	%
SEXO		
Feminino	161	60,30%

Variáveis	N	%
Masculino	106	39,70%
IDADE		
Média	61,46	
Desvio Padrão	13,21	
COR		
Branco	75	28,40%
Preto	79	29,90%
Amarelo	6	2,30%
Pardo	104	39,40%
EST_CIV		
Solteiro	34	12,80%
Casado	150	56,40%
União estável	8	3,00%
Divorciado	33	12,40%
Viúvo	41	15,40%
ESCOLARIDADE		
Mediana	4	
percentil 25	2	
Percentil 75	8	
AUX_MAT		
Sim	29	11,10%
Não	232	88,90%
ALCOOL		
Sim	63	24,00%
Não	200	76,00%
TABAGISMO		
Sim	29	11,10%
Não	233	88,90%
DIABETES		
Sim	97	37,6%
Não	159	61,6%
Não sabe informar	2	0,80%
GLICOSE		
Mediana	95	
Percentil 25	85	
Percentil 75	118	
HGB GLICADA		
Mediana	6,2	
Percentil 25	5,8	
Percentil 75	7	
COLESTEROL T		
Média	201,94	
Desvio Padrão	41,24	
LDL		
Média	124,6	

Variáveis	N	%
Desvio Padrão	37,06	
HDL		
Mediana	47	
Percentil 25	41	
Percentil 75	56	
TGL		
Mediana	125	
Percentil 25	89	
Percentil 75	170	
PC		
Média	95,68	
Desvio Padrão	15,76	
PAS_D		
Média	137,01	
Desvio Padrão	22,61	
PAD_D		
Média	85,46	
Desvio Padrão	12,67	
HIST. DRC		
FAMÍLIA		
Sim	49	19,20%
não	206	80,80%
IAM		
Sim	15	5,70%
Não	248	94,30%
AVC		
Sim	20	7,60%
Não	248	92,40%
DIU		
Sim	110	43,80%
Não	141	56,20%
BCC		
Sim	41	16,40%
Não	209	83,60%
IECA		
Sim	61	24,50%
Não	188	75,50%
BRA		
Sim	85	34,10%
Não	164	65,90%
BB		
Sim	53	21,10%
Não	198	78,90%
ALFA_B		
sim	4	1,60%

Variáveis	N	%
Não	245	98,40%
VD		
Sim	3	1,20%
Não	246	98,80%
AC_URICO		
Média	5,11	
Desvio Padrão	1,44	
FRAP		
Média	0,72	
Desvio Padrão	0,24	
PEROXI_LIP		
Mediana	16,26	
Percentil 25	13,27	
Percentil 75	19,29	
PTN_CARB		
Mediana	62,73	
Percentil 25	49,55	
Percentil 75	73,41	
SOD		
Mediana	4,08	
Percentil 25	2,14	
Percentil 75	5,79	
CAT		
Mediana	25	
Percentil 25	16	
Percentil 75	45	

Em relação aos marcadores de Doença Renal Crônica observou-se que 33(12,4%) pessoas apresentaram microalbuminúria aumentada, 35 (13,1%) pessoas apresentaram taxa de filtração glomerular reduzida e 12(4,5%) pessoas possuem tanto microalbuminúria quanto TFG alterados (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise das variáveis.

		Microalbuminúria $\geq 30\text{mg}/\text{dia}$			TFG $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$			Microalbuminúria e TFG alterados		
		Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>
SEXO	Feminino	141(87.6%)	20(12.4%)	0.969	141(87.6%)	20(12.4%)	0.682	156(96.9%)	5(3.1%)	0.177
	Masculino	93(87.7%)	13(12.3%)		91(85.8%)	15(14.2%)		99(93.4%)	7(6.6%)	
COR	Branco	67(89.3%)	8(10.7%)	0.677	64(85.3%)	11(14.7%)	0.732	72(96.0%)	3(4.0%)	0.85
	Preto	71(89.9%)	8(10.1%)		70(88.6%)	9(11.4%)		76(96.2%)	3(3.8%)	
	Amarelo	5 (83.3%)	1(16.7%)		6 (100.0%)	0 (0.0%)		6 (100.0%)	0 (0.0%)	
	Pardo	88(84.6%)	16(15.4%)		90 (86.5%)	14(13.5%)		98(94.2%)	6(5.8%)	
EST_CIVIL	Solteiro	31(91.2%)	3(8.8%)	0.379	31(91.2%)	3(8.8%)	0.504	34(100.0%)	0(0.0%)	0.311
	Casado	135(90.0%)	15(10.0%)		131(87.3%)	19(12.7%)		143(95.3%)	7(4.7%)	
	União estável	6(75.0%)	2(25.0%)		8(100.0%)	0(0.0%)		8(100.0%)	0(0.0%)	
	Divorciado	27(81.8%)	6(18.2%)		29(87.9%)	4(12.1%)		32(97.0%)	1(3.0%)	
	Viúvo	34(82.9%)	7(17.1%)		33(80.5%)	8(19.5%)		37(90.2%)	4(9.8%)	
IDADE	Média (DP)	60.38(12.95)	69.09(12.68)	<0.001 *	60.02(12.86)	71.26(11.35)	<0.001 *	60.9(12.87)	73.33(15.29)	<0.001 *
ESCOLAR	Mediana (IQ)	4.00(2-8)	3.00(2.0-4.0)	0.040*	4.00(2-8)	4(2-5)	0.594	4(2-8)	3(2-4)	0.232
AUX_MAT	Sim	25(86.2%)	4(13.8%)	0.843	28(96.6%)	1(3.4%)	0.125	29(100.0%)	0(0.0%)	0.21
	Não	203(87.5%)	29(12.5%)		201(86.6%)	31(13.4%)		220(94.8%)	12(5.2%)	
ÁLCOOL	Sim	56(88.9%)	7(11.1%)	0.769	55(87.3%)	8(12.7%)	0.967	60(95.2%)	3(4.8%)	0.792
	Não	175(87.5%)	25(12.5%)		175(87.5%)	25(12.5%)		192(96.0%)	8(4.0%)	
TABAGISMO	Sim	26(89.7%)	3(10.3%)	0.699	26(89.7%)	3(10.3%)	0.699	27(93.1%)	2(6.9%)	0.527
	Não	203(87.1%)	30(12.9%)		203(87.1%)	30(12.9%)		223(95.7%)	10(4.3%)	
Diabetes	Sim	13(86.7%)	2(13.3%)	0.007*	13(86.7%)	2(13.3%)	0.093	14(93.3%)	1(6.7%)	0.015*
	Não	146(91.8%)	13(8.2%)	144(90.6%)	15(9.4%)	156(98.1%)	3(1.9%)			

		Microalbuminúria $\geq 30\text{mg}/\text{dia}$			TFG $< 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$			Microalbuminúria e TFG alterados		
		Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>
CT	Média (DP)	202.65(41.75)	196.91(37.69)	0.456	203.18(40.32)	193.69(46.73)	0.205	203.24(41.18)	174.33(33.29)	0.017 *
LDL	Média (DP)	125(37.19)	121.85(36.62)	0.649	125.41(36.07)	119.14(43.36)	0.358	125.64(37.21)	102.85(26.53)	0.037 *
HDL	Mediana (IQ)	47.00(41-56)	47(41-52)	0.989	47(41-57)	48(41-52)	0.783	47(41-56)	48.5(40.5-53)	0.922
TGL	Mediana (IQ)	122.50(91-170)	138(81-168)	0.759	127.5(90-173)	117(84-152)	0.443	126(92-172)	80(67.5-134.5)	0.042*
GLICOSE	Mediana (IQ)	95.00(85-117)	98(85-147)	0.627	95.00(85-118)	96(86-132)	0.475	95(86-119)	89.5(79.5-108.5)	0.339
HGB GLICADA	Mediana (IQ)	6.10(5.8-6.9)	6.3(5.8-8.5)	0.329	6.2(5.8-6.95)	6.1(5.9-7.7)	0.550	6.2(5.8-7)	6.45(5.7-8.05)	0.860
PC	Média (DP)	96.14(16.15)	92.23(12.14)	0.264	95.56(16.43)	96.45(11.09)	0.781	95.94(15.98)	90.37(9.21)	0.391
PAS_D	Média (DP)	135.82(22.18)	146.00(24.32)	0.042 *	136.54(23.23)	140.00(18.28)	0.461	136.58(22.81)	146(16.5)	0.753
PAD_D	Média (DP)	85.19(-12.74)	87.48(-12.24)	0.417	85.33(-12.92)	86.26(11.19)	0.724	85.37(-12.69)	87.22(12.90)	0.223
AVC	Sim	18(90.0%)	2(10.0%)	0.716	15(75.0%)	5(25.0%)	0.082	19(95.0%)	1(5.0%)	0.926
	Não	211(87.2%)	31(12.8%)		214(88.4%)	28(11.6%)		231(95.5%)	11(4.5%)	
IAM	Sim	18(90.0%)	2(10.0%)	0.925	15(75.0%)	5(25.0%)	0.925	19(95.0%)	1(5.0%)	0.688
	Não	217(87.5%)	31(12.5%)		217(87.5%)	31(12.5%)		237(95.6%)	11(4.4)	
História de DRC na família	Sim	43(87.8%)	6(12.2%)	0.943	43(87.8%)	6(12.2%)	0.943	46(93.9%)	3(6.1%)	0.602
	Não	180(87.4%)	26(12.6%)		180(87.4%)	26(12.6%)		197(95.6%)	9(4.4%)	
DIU	Sim	99(90.0%)	11(10.0%)	0.317	101(91.8%)	9(8.2%)	0.028*	106(96.4%)	4(3.6%)	0.453
	Não	121(85.8%)	20(14.2%)		116(82.3%)	25(17.7%)		133(94.3%)	8(5.7%)	
BCC	Sim	35(85.4%)	6(14.6%)	0.635	33(80.5%)	8(19.5%)	0.227	37(90.2%)	4(9.8%)	0.104
	Não	184(88.0%)	25(12.0%)		183(87.6%)	26(12.4%)		201(96.2%)	8(3.8%)	

		Microalbuminúria $\geq 30\text{mg/dia}$			TFG $<60\text{ml/min/1.73m}^2$			Microalbuminúria e TFG alterados		
		Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>	Não N (%)	Sim N (%)	<i>P</i>
IECA	Sim	52(85.2%)	9(14.8%)	0.384	50(82.0%)	11(18.0%)	0.164	58(95.1%)	3(4.9%)	0.680
	Não	168(89.4%)	20(10.6%)		167(88.8%)	21(11.2%)		181(96.3%)	7(3.7%)	
BRA	Sim	74(87.1%)	11(12.9%)	0.866	75(89.4%)	9(10.6%)	0.372	80(94.1%)	5(5.9%)	0.573
	Não	144(87.8%)	20(12.2%)		140(85.4%)	24(14.6%)		157(95.7%)	7(4.3%)	
BB	Sim	45(84.9%)	8(15.1%)	0.494	42(79.2%)	11(20.8%)	0.084	48(90.6%)	5(9.4%)	0.074
	Não	175(88.4%)	23(11.6%)		175(88.4%)	23(11.6%)		234(95.5%)	11(4.5%)	
VD	Sim	1(33.3%)	2(66.7%)	0.004*	1(0.5%)	2(5.9%)	0.007*	1(33.3%)	2(66.7%)	<0.001*
	Não	217(88.2%)	29(11.8%)		214(99.5%)	32(94.1%)		236(95.9%)	10(4.1%)	
ALPA_B	Sim	3(75.0%)	1(25.0%)	0.443	1(33.3%)	2(66.7%)	0.485	3(75.0%)	1(25.0%)	0.057
	Não	215(87.8%)	30(12.2%)		214(87.0%)	32(13.0%)		234(95.5%)	11(4.5%)	
AC_URICO	Média (DP)	5.07(1.35)	5.4(1.96)	0.228	5(1.35)	5.86(1.82)	0.001*	5.06(1.36)	6.23(2.53)	0.006*
FRAP	Média (DP)	0.71(0.23)	0.78(0.27)	0.081	0.71(0.24)	0.75(0.25)	0.395	0.71(0.24)	0.83(0.18)	0.67
SOD	Mediana (IQ)	4.06(2.16- 5.72)	4.12(0.75- 6.71)	0.6	3.98 (2.14-5.74)	4.87 (2.42-6.71)	0.195	3.95 (2.14-5.74)	5.95 (4.73-7.35)	0.033*
CAT	Mediana (IQ)	26.50(16-45)	21(18-46)	0.841	25(15-43.5)	28(21-46)	0.254	26(16-45)	21(18-48)	0.82
PEROX_LIP	Mediana (IQ)	16.05 (13.27-18.95)	17.16 (13.31-23.34)	0.185	16.29 (13.36- 19.19)	14.99 (12.84-20.00)	0.655	16.18 (13.27- 19.25)	16.82 (11.6-24.69)	0.652
PTN_CARB	Mediana (IQ)	62.5 (49.55-72.27)	67.73 (49.77-76.14)	0.373	62.95 (50-73.18)	60.45 (48.18-73.86)	0.464	62.73 (49.55- 72.95)	52.27 (47.73-77.5)	0.789

* $p < 0,05$ (significativo)

Na análise uni-variada foi observado que possuir diabetes mellitus e usar medicamento vasodilatador foi associado a microalbuminúria > 30mg/dia. Além disso a média da idade e da pressão arterial sistólica foi maior nos indivíduos com microalbuminúria aumentada. Observou-se ainda que a mediana de anos estudados foi menor em indivíduos que apresentaram microalbuminúria aumentada.

Em relação a Taxa de Filtração Glomerular diminuída ($TFG \leq 60 \text{ml/min/1,73m}^2$), ela foi associada a maior idade, fazer uso de medicamento com efeito diurético ou vasodilatador e apresentar níveis séricos de ácido úrico aumentados.

Quando observamos os dois marcadores de DRC alterados (microalbuminúria e TFG) percebemos que a média de idade foi maior nesses indivíduos assim como os níveis de ácido úrico e a mediana do valor da SOD. Observamos ainda que a média de colesterol total, da fração LDL do colesterol e do triglicerídeo foi menor nesses indivíduos. Além disso o uso de medicação vasodilatadora também foi associado a microalbuminúria e TFG alterados.

Na análise multivariada não se observou relação significativa ($p < 0,05$) entre os marcadores do stress oxidativo e a microalbuminúria aumentada. Em relação à taxa de filtração glomerular observou-se que a cada aumento de 1mg/dl dos níveis séricos de ácido úrico há também um aumento de aproximadamente 59% na chance de apresentar TFG diminuída. Essa relação também permanece quando os dois marcadores de DRC estão alterados (microalbuminúria aumentada e TFG diminuída). Neste caso, o aumento de 1mg/dl nos níveis de ácido úrico eleva em 64% a chance de o indivíduo apresentar microalbuminúria e TFG alterados (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise bruta e ajustada

	Microalbuminúria >30mg/dia		TFG $\leq 60 \text{ml/min/1.73m}^2$		Microalbuminúria e TFG alterados	
	A. Bruta	A. Ajustada a*	A. Bruta	A. Ajustada b*	A. Bruta	A. Ajustada c*
FRAP	3.70 (0.84-16.33)	2.68 (0.52-13.89)	1.89 (0.43-8.19)	0.32 (0.04-2.27)	6.01 (0.72-49.94)	9.57 (0.34-269.95)
SOD	1.02 (0.98-1.06)	1.00 (0.95-1.06)	1.02 (0.98-1.06)	1.00 (0.94-1.06)	1.03 (0.98-1.08)	1.00 (0.90-1.11)
CAT	1.00 (0.98-1.01)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.97-1.02)	1.01 (0.97-1.04)
Ac_úrico	1.15 (0.91-1.45)	1.05 (0.77-1.44)	1.42 (1.13-1.79)	1.58 (1.18-2.13)	1.48 (1.09-2.00)	1,64 (1.05-2.54)
PTN_Carb	1.00 (0.99-1.02)	1.01 (0.99-1.02)	0.99 (0.97-1.01)	0.98 (0.96-1.00)	0.98 (0.95-1.01)	0.97 (0.93-1.02)
Pexos_Lip	1.04 (0.98-1.10)	1.02 (0.95-1.10)	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.92-1.08)	1.03 (0.95-1.12)	1.05 (0.90- 1.24)

a _ ajustado por sexo, idade e diabetes

b _ ajustado por sexo, idade, uso de BB e DIU

c _ ajustado por sexo, idade, diabetes, colesterol total, triglicérides, uso de BB e alfa B

Discussão

Embora os critérios para diagnóstico de DRC estejam claros, a proporção de pacientes com DRC em estágio avançado vista pela primeira vez por nefrologista imediatamente antes do início de tratamento dialítico ainda é inaceitável. O diagnóstico precoce permite a implementação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os estágios mais avançados da DRC, assim como diminuem morbidade e mortalidade iniciais.

O objetivo principal do trabalho foi investigar a associação entre os marcadores do estresse oxidativo com o declínio da função e dano renal. Dentre os pacientes hipertensos investigados neste estudo, encontramos 33(12,4%) pessoas que apresentaram microalbuminúria aumentada, 35(13,1%) apresentaram TFG reduzida e 12 (4,5%) pessoas apresentaram tanto TFG quanto microalbuminúria alteradas. O ácido úrico foi associado a uma piora da taxa de filtração glomerular. Embora a associação da dosagem do ácido úrico com uma microalbuminúria aumentada de maneira isolada não tenha sido observada, destacamos que essa relação se estabeleceu significativamente para os pacientes hipertensos que apresentaram TFG e microalbuminúria alteradas simultaneamente.

Nos últimos anos a função do ácido úrico na evolução da doença renal crônica ou mesmo na sua gênese tem sido motivo de diversos estudos.^{3,17,18} Vários deles têm demonstrado que o ácido úrico apresenta um papel diferente dentro ou fora das células.^{3,10,19,20}

Embora no meio extracelular ele possa atuar como um forte antioxidante, ele pode dentro das células ser um pró-oxidante estimulando a NADPH oxidase. O estresse oxidativo induzido pela hiperuricemia diminui a bioatividade do óxido nítrico levando a disfunção endotelial. Além disso a hiperuricemia aumenta a atividade da renina, levando a supra regulação da angiotensina II, que também causa proliferação de células musculares lisas vasculares levando a hipertensão glomerular. O espessamento da parede vascular pela hiperuricemia leva a obliteração do lúmen e hipoperfusão do rim, levando a inflamação e fibrose túbulo-intersticial, bem como hipertensão arterial.²⁰

Em nosso estudo observamos que o nível sérico elevado de ácido úrico está associado a doença renal incipiente. Vários outros estudos relataram uma associação entre ácido úrico basal e declínio da função renal.^{17,18,20,21,22}

Weiner et al.²¹ relatam ter demonstrado que o ácido úrico elevado é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença renal incidente durante um longo período de

acompanhamento. Chonchol et al.²² avaliaram a associação entre hiperuricemia e progressão da doença renal demonstrando um aumento de 14% (OR 1,14; 95% IC 1,04 a 1,24 por aumento de 1 mg/dl no ácido úrico) na progressão da doença renal, definido pelo declínio de TFG \geq 3ml/min por 1,73m²/ano), mas nenhuma relação entre os níveis séricos basais de ácido úrico e DRC incidente (OR 1,00; 95% IC 0,89-1,14). Silva et al.¹⁷ mostraram uma associação positiva e independente de ácido úrico sérico com DRC e uma associação inversa e independente de ácido úrico sérico com TFG. Uma metanálise de 13 estudos observacionais incluindo 190178 pacientes mostrou que a hiperuricemia foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC recém diagnosticada em pacientes sem DRC.²⁰ Em outra metanálise, Gonçalves et al.¹⁸ também observaram uma relação direta entre os níveis de ácido úrico e a incidência e progressão da DRC concluindo que o risco de incidência de progressão da DRC aumenta com o aumento dos níveis séricos de ácido úrico.

Entretanto a associação do estresse oxidativo e do ácido úrico é complexa e paradoxal justamente pelo fato dele ter uma ação antioxidante, mas também ter a capacidade de induzir oxidação. A própria coexistência de hipertensão e inflamação crônica tornam mais complexa a definição do papel do ácido úrico. Talvez por isso, alguns estudos não mostraram qualquer associação entre o ácido úrico e a doença renal incipiente. Um amplo estudo de randomização Mendeliana não encontrou qualquer associação entre o ácido úrico sérico, TFG e DRC. Inclusive sugeriu que é pouco provável que a redução dos níveis de ácido úrico se traduza em uma redução de incidência de DRC.²³

Os nossos resultados corroboram a evidência de que o ácido úrico deve ser considerado um biomarcador para avaliação da função renal. Podemos comprovar uma relação inversa entre nível de ácido úrico e função renal. Alguns mecanismos podem explicar essa relação: um deles é a ideia de que o ácido úrico leve ao estresse oxidativo com disfunção endotelial além de ativar as vias inflamatórias. Já que o ácido úrico é principalmente eliminado através da urina, é esperado que seus níveis estejam aumentados quando houver uma diminuição da TFG com consequente diminuição da depuração de ácido úrico. Além disso considerando que todos os participantes do nosso estudo são hipertensos, destacamos o possível papel da hipertensão influenciando os níveis elevados de ácido úrico e DRC. A correlação entre ácido úrico sérico e hipertensão está bem documentada e muitos estudos relataram associações lineares e dose dependentes.¹⁹ Piani et al.³ afirmam que a hiperuricemia pode ser secundária ao comprometimento da TFG, mas pode preceder o desenvolvimento da doença renal ou mesmo prever uma DRC incipiente.

No presente estudo, não encontramos associação entre os demais marcadores de estresse oxidativo (SOD, CAT, FRAP, Peroxidação lipídica e Proteína carbonilada) e a função e/ou dano renal. Bianchi et al.⁴ encontraram diminuição significativa na atividade de SOD e CAT em pacientes renais crônicos. Observaram também dano oxidativo a lipídeos e proteínas. Porém, diferentemente do nosso estudo, os participantes desse estudo eram pacientes renais crônicos com diagnóstico prévio da doença e já apresentavam insuficiência renal. Como o estresse oxidativo tem sido descrito em todos os estágios da doença renal, possivelmente ao selecionarmos indivíduos sem diagnóstico prévio de doença renal para nosso estudo, encontramos o ácido úrico como um dos primeiros marcadores que alteram com o declínio da função renal.

Como limitação ao nosso estudo destacamos o tempo que as amostras ficaram armazenadas. A coleta do material foi realizada no final de 2019 e as análises, no que diz respeito ao estresse oxidativo, só foram realizadas em 2023(tivemos como fator complicador a pandemia de COVID 19). Apesar das amostras terem sido armazenadas em frízeres de -20°C, o tempo de congelamento assim como possíveis variações sutis de temperatura média podem, de alguma maneira, influenciar nos resultados obtidos na avaliação das amostras. Outra limitação do nosso estudo é o fato de possuímos apenas uma amostra biológica de cada participante, não sendo possível portanto, estabelecer diagnóstico de DRC em qualquer dos indivíduos participantes. Além disso, esse é um estudo transversal, não sendo possível portanto, inferir um nexo de causalidade nos resultados obtidos.

Concluimos, portanto, que o ácido úrico pode ser considerado um biomarcador importante na avaliação do declínio da função do rim sendo a hiperuricemia um fator de risco independente para o desenvolvimento da doença renal. Esse resultado é de suma importância quando observamos que o curso da DRC é na maioria das vezes assintomático até que a doença atinja seu estágio mais avançado. Um pilar importante no tratamento do renal crônico é estabelecer medidas nefro protetoras. Entre essas medidas a avaliação dietética desses indivíduos é de vital importância. Propomos como medida simples e fácil a redução da ingestão de alimentos que sabidamente aumentam o ácido úrico como a frutose, redução do consumo de álcool além de incrementar a dieta com a ingestão de alimentos com propriedades antioxidantes como aqueles ricos em vitaminas C e E. A identificação da associação entre alterações no ácido úrico e TFG diminuída realça o papel desse marcador como importante medida preventiva a ser investigada na APS onde ações terapêuticas, de prevenção e/ou controle podem ser utilizadas para diminuir ou estabilizar a progressão da DRC.

REFERÊNCIAS

1. Pereira GM, Ferreira RM, Navarro AC, Navarro F. Resposta da hipertensão em pacientes renais crônicos submetidos ao treinamento resistido e aeróbio: uma revisão narrativa. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFEEX)*. 2023;17(107):83-90.
2. Samaan F, Gutierrez M, Kirsztajn GM, Sesso RC. Razão oferta/necessidade de consultas médicas, exames de diagnóstico e acompanhamento da doença renal crônica no Sistema Único de Saúde: estudo descritivo, estado de São Paulo, 2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2022;31(2):e20211050. doi:10.1590/S2237-96222022000200014
3. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *Braz J Nephrol*. 2021;43(4):572–579. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002
4. Bianchi PD, Barp J, Thomé FS, Belló-Klein A. Efeito de uma sessão de hemodiálise sobre o estresse oxidativo sistêmico de pacientes renais crônicos terminais. *Braz J Nephrol*. 2009;31(3):175–182. doi:10.1590/S0101-28002009000300002
5. Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):752. doi:10.3390/antiox9080752
6. Siqueira JS, Francisqueti-Ferron FV, Garcia JL, et al. Rice bran modulates renal disease risk factors in animals submitted to high sugar-fat diet. *Braz J Nephrol*. 2021;43(2):156–164. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0169
7. Andrade-Sierra J, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, et al. The Influence of the Severity of Early Chronic Kidney Disease on Oxidative Stress in Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11196. doi:10.3390/ijms231911196
8. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):263. doi:10.3390/ijms21010263
9. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*. 2010;23(4):629–643. doi:10.1590/S1415-52732010000400013
10. Rodríguez-Guzmán R, Céspedes-Miranda E, Suárez-Castillo N. Ácido úrico y gamma-glutamyltransferasa como biomarcadores de enfermedad cardiovascular a través del estrés oxidativo. *Rev. Cuba. de Investig. Biomed*. 2020;39(4):e528.

11. 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;3(1):1-150.
12. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Anal Biochem.* 1996;239(1):70-76. doi:10.1006/abio.1996.0292
13. Sarban S, Kocyigit A, Yazar M, Isikan UE. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2005;38(11):981-986. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.003
14. Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol.* 1984;105:121-126. doi:10.1016/S0076-6879(84)05016-3
15. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Methods enzymol.* 1990;186:464-478. doi:10.1016/0076-6879(90)86141-H
16. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1978;52:302-310. doi:10.1016/S0076-6879(78)52032-6
17. Silva NR, Gonçalves CET, Gonçalves DLN, Cotta RMM, Silva LS. Association of uric acid and uric acid to creatinine ratio with chronic kidney disease in hypertensive patients. *BMC Nephrol.* 2021;22:311. doi: 10.1186/s12882-021-02521-9
18. Gonçalves DLN, Moreira TR, Silva LS. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2022;12:6251. doi:10.1038/s41598-022-10118-x
19. Silva TC, Santos VB, Cavalcante AM, Hirano GS, Lopes JL, Barros ALBL. Fatores sociodemográficos e clínicos associados à ansiedade em mulheres hipertensas: estudo transversal. *Acta Paul Enferm.* 2023;36:eAPE02951. doi:10.37689/acta-ape/2023AO02951
20. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:182-192. doi:10.1007/s10157-016-1288-2
21. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1204-11. doi:10.1681/ASN.2007101075.

22. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):239-247. doi:10.1053/j.ajkd.2007.05.013
23. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M, et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2019;16(1):e1002725. doi:10.1371/journal.pmed.1002725