



Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação e Inovação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**RELAÇÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS E RELAÇÃO
PLAQUETAS/LINFÓCITOS COMO MARCADORES DE
INFLAMAÇÃO EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO
DIALÍTICOS**

Gysllene de Melo Coêlho Brito

**São Luís-MA
2019**

GYSLLENE DE MELO COÊLHO BRITO

**RELAÇÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS E RELAÇÃO
PLAQUETAS/LINFÓCITOS COMO MARCADORES DE
INFLAMAÇÃO EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO
DIALÍTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Processos biológicos em saúde

Linha de pesquisa: Doenças infecciosas e endêmicas no Maranhão

Orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Co-orientadora: Prof^a Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Coordenadora: Prof^a Dra Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento

**São Luís-MA
2019**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Brito, Gysllene de Melo Coelho.

Relação neutrófilos/linfócitos e relação plaquetas/linfócitos como marcadores de inflamação em pacientes renais crônicos não dialíticos / Gysllene de Melo Coelho Brito. - 2019.

66 f.

Coorientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Orientador(a): Natalino Salgado Filho.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Doença Renal Crônica. 2. Inflamação. 3. Relação Neutrófilos/Linfócitos. 4. Relação Plaquetas/Linfócitos.
I. Monteiro, Sally Cristina Moutinho. II. Salgado Filho, Natalino. III. Título.

GYSLLENE DE MELO COÊLHO BRITO

**RELAÇÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS E RELAÇÃO
PLAQUETAS/LINFÓCITOS COMO MARCADORES DE
INFLAMAÇÃO EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO
DIALÍTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

A banca examinadora da dissertação de mestrado apresentada em sessão pública considerou a candidata aprovada em 13/09/2019.

Prof. Dr Natalino Salgado Filho (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Drª Sally Cristina Moutinho Monteiro (Co-Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Drª Renata Monteiro Lima (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Drª Ana Karina Teixeira Cunha França (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profª. Drª Andréa Martins Melo Fontenele (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, sempre a Deus que me deu saúde e me possibilitou essa oportunidade que eu tanto quis e por ter me dado força de caminhar e concretizar esse sonho.

Ao professor Dr. Natalino Salgado Filho, meu orientador, pela oportunidade, apoio e pela liberdade de pesquisa.

À professora, co-orientadora Sally Cristina Moutinho Monteiro, por ter me acolhido de forma tão carinhosa, pela paciência, pelas orientações dadas com muita competência e carinho, pela atenção concedida e conselhos nas horas que necessitei.

À mãe e professora Andréa Fontenele pela oportunidade, pelo carinho, por estar sempre presente em todos os momentos da minha vida e por ser minha inspiração profissional, além de ter caminhado junto a mim me apoiando nessa jornada do mestrado.

Aos docentes e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e aos discentes que dividiram comigo com companheirismo cada passo dado rumo ao título de mestre.

Ao Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra e a coordenadora Dra. Erica Carneiro e funcionários, do Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) pelo apoio técnico e por estarem sempre à disposição para solucionar e esclarecer minhas dúvidas e solicitações, em especial dona Célia (técnica de laboratório) que me ajudou muito na fase da coleta.

Aos pacientes que participaram do estudo, por sua disposição, seu tempo despendido, sem os quais esse trabalho não seria realizado.

À FAPEMA pelo suporte financeiro que viabilizou a realização deste projeto, assim como Dr Diego Brito, Dra Sheyla Dias, Dra Iara Nogueira, Dra Andrea Fontenele, Dra Erica Carneiro e Dr Salgado Filho, também pela contribuição financeira que possibilitaram realizar uma parte importante da pesquisa.

Aos meus pais Querina e Claudionor Coelho e minhas irmãs Myllene e Gysselle Coelho que se fizeram presentes em todos os momentos, sempre me apoiando e amando e me fizeram ser a pessoa que sou hoje, meus exemplos.

E a Daniel Brito, meu marido, um verdadeiro companheiro e pilar fundamental, pelo apoio, amor, paciência e por ser meu maior incentivador. Expresso minha enorme gratidão pelo companheirismo e por sempre acreditar em mim.

E a todos que direta, ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Relação Plaqueta-Linfócito (RPL) são novos biomarcadores inflamatórios usados como fatores prognósticos em várias doenças, como câncer e doenças cardiovasculares, mas pouco estudados em doenças renais. Esse estudo objetivou avaliar a melhor sensibilidade e especificidade da RNL e RPL como marcadores da inflamação em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em tratamento conservador. **Métodos:** Para implementar esta análise realizamos um estudo transversal prospectivo envolvendo 85 indivíduos com DRC em diferentes estágios da DRC realizado no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão entre setembro de 2016 a agosto de 2017. O estudo incluiu pacientes diagnosticados com DRC, não dialíticos, em tratamento conservador, com idade maior ou igual a 18 anos. Todos tiveram suas amostras de sangue coletadas para realização de exame de Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus). Foram divididos em dois grupos: presença e ausência de inflamação baseado no valor de PCRus ($<0,5\text{mg/dL}$). Os cálculos para RNL e RPL foram realizados a partir do número absoluto de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, e foram comparadas entre elas e com a Proteína C Reativa ultrasensível (método padrão-ouro). **Resultados:** Um total de 85 indivíduos foi incluído no estudo, entre os quais 60% tinham mais de 60 anos de idade e 55,29% eram do sexo feminino. A mediana da RNL foi de 2,11 (1,41 – 3,36) e da RPL foi de 121,95 (94,72 – 157,45). Os valores de RNL e a RPL tiveram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem inflamação ($p=0,045$; $p=0,004$, respectivamente) entretanto em relação ao método padrão ouro, apenas a RPL mostrou correlação positiva significativa com o PCRus ($p=0,015$). O melhor ponto de corte da RNL para detectar inflamação foi 1,98 com 76,19% de sensibilidade e 48,44% de especificidade, e o melhor ponto de corte da RPL foi 116,07, com 85,71% de sensibilidade e 51,56% de especificidade. A área sob a curva da RPL foi melhor que a RNL (0,71 vs 0,64) para essa população. **Conclusões:** A RPL teve melhor correlação com o PCR e melhor sensibilidade e especificidade para detectar inflamação em pacientes renais crônicos em tratamento conservador.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica, Inflamação, Relação neutrófilo/linfócito, Relação plaquetas/linfócito.

ABSTRACT

Introduction: Neutrophil-Lymphocyte Relationship (NLR) and Platelet-Lymphocyte Relationship (PLR) are surrogate marker of inflammation and has been widely studied in malignancies, hypertension, heart and vascular diseases. This study aimed to evaluate the better sensitivity and specificity of NLR and PLR as markers of inflammation in patients with Chronic Kidney Disease (CKD) under conservative treatment. **Methods:** To implement this analysis we carried out a prospective cross-sectional study involving 85 individuals with CKD in different stages of CKD accompanied at the Kidney Diseases Prevention Center of the University Hospital of the Federal University of Maranhão between September 2016 and August 2017. The study included patients diagnosed with non-dialysis CKD, conservative treatment, aged 18 years and over. Blood samples collected for the C-Reactive Protein. They were divided into two groups: presence and absence of inflammation based on CRP_{us} value (<0.5mg/dL). The calculations for NLR and PLR were performed from the absolute number of neutrophils, lymphocytes and platelets, and were compared between them and with CRP_{us} (gold standard method). **Results:** A total of 85 subjects were included in the study, of which 60% were over 60 years old and 55.29% were female. The median NLR was 2.11 (1.41 - 3.36) and the PLR was 121.95 (94.72 - 157.45). RNL and RPL values were statistically significant between patients with and without inflammation ($p = 0.045$; $p = 0.004$, respectively). However, in relation to the gold standard method, only the LPL showed a significant positive correlation with CRP_{us} ($p = 0.015$). The best cut off point for NLR to detect inflammation was 1.98 with 76.19% sensitivity and 48.44% specificity, and the best cutoff point for PLR was 116.07, with 85.71% sensitivity and 51.56% specificity. The area under the PLR curve was better than the NLR (0.71 vs 0.64) for this population. **Conclusion:** PLR had a better correlation with CRP_{us} and was better sensitivity and specificity to detect inflammation in chronic renal patients undergoing conservative treatment.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Inflammation, Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Platelet / Lymphocyte Ratio.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 Critérios para diagnóstico de DRC.....	13
Figura 1 Classificação da DRC	14
Figura 2 Prevalência mundial de DRC	16
Tabela 1 Distribuição das variáveis sociodemográficas e hábitos de vida de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA.....	29
Tabela 2 Dados antropométricos e clínicos de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA.....	30
Tabela 3 Dados laboratoriais de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA	31
Figura 3 Comparação entre grupos com e sem inflamação relacionado à RNL e RPL em pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA.....	31
Figura 4 Correlação entre RNL, RPL e PCR-us em pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA	32
Tabela 4 Distribuição de perfil inflamatório segundo os estágios da DRC em pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA.....	32
Figura 5 Análise de curva ROC para diferentes pontos de corte para RNL e RPL e área sob a curva (AUC) em pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CPDR	-	Centro de Prevenção de Doenças Renais
DM	-	Diabetes Mellitus
DCV	-	Doença Cardiovascular
DRC	-	Doença Renal Crônica
DNCT	-	Doenças Crônicas Não- Transmissíveis
ELSA	-	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	-	Índice de Massa Corpórea
MESA	-	Estudo Multi-Étnico de Aterosclerose
PCR	-	Proteína C Reativa
PCR_{us}	-	Proteína C Reativa ultrasensível
RNL	-	Relação Neutrófilos/Linfócitos
RPL	-	Relação Plaquetas/Linfócitos
SBN	-	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TC	-	Tratamento Conservador
TFG	-	Taxa de Filtração Glomerular
TNF	-	Fator de Necrose Tumoral
TRS	-	Terapia Renal Substitutiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Doença Renal Crônica	13
2.1.1 Definição e classificação	13
2.1.2 Epidemiologia.....	15
2.1.3 Impacto na saúde e/ou custos	17
2.2 Inflamação e Doença Renal Crônica	18
2.2.1 Proteína C reativa (PCR)	20
2.2.2 Relação neutrófilos/linfócitos.....	21
2.2.3 Relação plaquetas/linfócitos	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 Geral	24
3.2 Específicos.....	24
4. MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 Tipo de Estudo.....	25
4.2 Amostra	25
4.3 Coleta e Avaliação de Dados.....	25
4.3.1 Dados sociodemográficos e história clínica	25
4.3.2 Hemograma	26

4.3.3 Relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e relação plaquetas/linfócitos (RPL)	27
4.3.4 Exames bioquímicos.....	27
4.3.5 Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus)	27
4.4 Processamento e Tratamento Estatístico	27
4.5 Aspectos Éticos	28
5. RESULTADOS	29
6. DISCUSSÃO	34
7. CONCLUSÃO	41
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	53
Apêndice I – Questionário da pesquisa	54
Apêndice II – Termo de Consentimentos Livre Esclarecido.....	57
ANEXOS	60
Anexo I – Parecer do CEP.....	61

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial e faz parte de um grupo de doenças chamado Doenças Crônicas Não- Transmissíveis (DCNT) (BRASIL, 2014). Um estudo importante realizado com mais de 2000 indivíduos em Bambuí-MG identificou que a presença da DRC variou de 0,4% a 8,19%, estando mais frequente em indivíduos idosos (PASSOS et al., 2003).

Mais recentemente uma revisão de literatura (MARINHO et al., 2017) concluiu que estudos com representatividade populacional não aferiram a doença de forma adequada e aqueles que tinham melhor critério diagnóstico tiveram amostragem por conveniência; porém, por critérios populacionais de 3 a 6 milhões de brasileiros teriam a doença.

Os desfechos da DRC mais importantes são o desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV) e a progressão para DRC para o estágio 5, e nessa fase os pacientes necessitam de algum tipo de Terapia Renal Substitutiva (TRS), sendo as modalidades disponíveis: diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal.

A DCV representa a principal causa de morbimortalidade em pacientes com DRC. A patogênese inclui estreita ligação entre o coração e os rins e envolve fatores de risco cardiovasculares tradicionais e não tradicionais (DI LULLO et al., 2015). Em pacientes com DRC no estágio 5 ou não, a inflamação crônica e de baixo grau é uma característica comum e tem como principal desfecho a DCV através de vários mecanismos patogênicos, além de ser um fator de risco para a progressão da DRC (SULIMAN E STENVINKEL, 2008).

De 2005 para 2015, a prevalência estimada pelo censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) dos pacientes em diálise quase que dobrou passando de 0,03% para 0,05%. Esse censo mostrou que no ano de 2010, 18.972 pacientes novos chegaram aos centros de diálise brasileiros (SESSO et al., 2017).

A progressão da DRC pode ser postergada, interrompida ou ter melhores desfechos clínicos a partir do Tratamento Conservador (TC), que consiste em controlar fatores de risco da doença com a finalidade de conservar a taxa de filtração glomerular (TFG) pelo maior tempo possível (BRASIL, 2013). O TC utiliza de tecnologias de menor custo e possibilita a melhor qualificação da demanda gerada para os serviços e melhor monitoramento do comprometimento da função renal objetivando a prevenção de complicações (BRASIL, 2014).

O estado inflamatório crônico presente na DRC se associa à elevação de proteínas de fase aguda, como a Proteína C Reativa (PCR) e uma variedade de mediadores imuno-

inflamatórios, tais como citocinas, prostaglandinas e leucotrienos (RAO et al., 2007) sendo que esses mediadores modulam a função endotelial, adesão e migração de células como os leucócitos para o interstício (VIANNA et al., 2011).

Marcadores inflamatórios diversos e de custos variáveis são utilizados na prática clínica como ferramenta de monitoramento dessa população. Dentre eles os mais solicitados na verificação da presença de inflamação são citocinas inflamatórias (interleucinas 6 e 10 e Fator de Necrose Tumoral - TNF- α) e proteína C reativa (PCR) (ABENSUR, 2011), considerados de custo não tão acessíveis, principalmente quando se trata da atenção básica preventiva.

Como alternativa, outros marcadores têm sido utilizados, principalmente em doenças sistêmicas e dentre eles está a Relação Neutrófilos/Linfócitos (RNL) e a Relação Plaquetas/Linfócitos (RPL).

A RNL é um parâmetro simples e de fácil acesso, obtido pela divisão da contagem absoluta de neutrófilos por linfócitos e tem demonstrado utilidade na estratificação de mortalidade de eventos cardíacos (AZAB et al., 2013), fator prognóstico para câncer (ETHIER et al., 2017; HUANG et al., 2017) ou como marcador de patologias inflamatórias e complicações pós-operatórias (ISHIZUKA et al., 2012; KAHRAMANCA et al., 2014).

Assim como a RNL, a RPL é um biomarcador inflamatório usado como fator prognóstico em várias doenças. É obtido a partir da divisão entre o valor absoluto da contagem de plaquetas pelos linfócitos e frequentemente utilizado em pesquisas com pacientes com câncer (YODYING et al., 2016; HUANG et al., 2017; ZHENG et al., 2017). Essa relação oferece informação sobre as vias de agregação plaquetária e de inflamação, sendo valiosa na predição da carga inflamatória (EFE et al., 2016).

Nesse contexto, considerando que a RNL e a RPL são marcadores que tem sido amplamente estudados e aplicados em doenças cardiovasculares, câncer e estágios avançados da doença renal, considerados uma alternativa promissora na identificação de pacientes com pior prognóstico, o presente estudo será importante para avaliar a aplicação desses marcadores inflamatórios principalmente nos estágios iniciais da DRC e sua prevenção, onde existem muitas limitações de recursos e os marcadores inflamatórios de alto custo não são acessíveis. Além disso, servirá para avaliar as condutas terapêuticas a serem tomadas considerando o estado inflamatório e o monitoramento do estágio de DRC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Renal Crônica

2.1.1 Definição e classificação

A Doença Renal Crônica (DRC) se caracteriza, segundo Romão Jr. (2004), pela lesão renal com perda progressiva da função dos rins. Em estágios mais avançados da doença, os rins perdem a capacidade de funcionamento e não conseguem manter o equilíbrio hidroeletrolítico, acidobásico e hormonal. Tem como principais fatores clínicos para desenvolvimento da DRC: idade avançada, sexo, história familiar de DRC, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), proteinúria, anemia, complicações metabólicas, obesidade, tabagismo e dislipidemia (ROMÃO JR, 2004, BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

O diagnóstico da DRC, quando realizado precocemente, possibilita a implementação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os estágios mais avançados da DRC, assim como diminuem a morbidade e mortalidade (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

As Diretrizes para avaliação e manejo da DRC na prática clínica (KDIGO, 2012) e destacaram os critérios para diagnóstico revisados, conforme Quadro 1.

Quadro 1: Critérios para diagnóstico da DRC

Marcadores de lesão renal (um ou mais):

- ✓ Albuminúria (>30mg/24h; relação albuminúria/creatinina 30mg/g)
- ✓ Anormalidades no sedimento urinário
- ✓ Distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares
- ✓ Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem
- ✓ História de transplante renal
- ✓ TFG <60 mL/min/1,73m² (categorias de TFG G3a-G5)

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2012.*TFG: taxa de filtração glomerular

Após o diagnóstico, se torna necessário que os pacientes sejam classificados quanto ao estágio da doença (KDIGO, 2012), que nesse contexto tem estreita relação com o prognóstico e leva em consideração os principais desfechos da DRC: doença cardiovascular, evolução para terapia renal substitutiva e mortalidade (LEVEY, 2009).

Os estágios da DRC são classificados em cinco etapas segundo a taxa e filtração glomerular e a albuminúria, como pode ser observado na figura X.

Figura 1: Classificação da DRC segundo classificação KDIGO (2012).

DRC Classificação e Estadiamento				Estágio de dano do rim		
				Razão albumina/creatinina urinária		
Descrição e variação				A1	A2	A3
				Aumento normal a leve < 30 mg/g	Aumento moderado 30-300 mg/g	Aumento grave > 300 mg/g
Estadiamento da função renal TFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e variação	G1	Normal ou alto	≥ 90	RB	RM	RA
	G2	Diminuição leve	60-89	RB	RM	RA
	G3a	Diminuição leve a moderada	45-59	RM	RA	RMA
	G3b	Diminuição moderada a grave	30-44	RA	RMA	RMA
	G4	Diminuição grave	15-29	RMA	RMA	RMA
	G5	Insuficiência renal	<15	RMA	RMA	RMA

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2012.

No estágio 1 da DRC o paciente apresenta $TFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ porém com proteinúria ou hematúria glomerular ou alteração no exame de imagem, a TFG e o exame do sedimento urinário são realizados anualmente e o acompanhamento dos pacientes visa o tratamento dos fatores de risco modificáveis de progressão da DRC e doença cardiovascular. As principais recomendações nesse período referem-se à diminuição da ingestão de sódio (menos que 2 g/dia), atividade física e abandono de tabagismo (BRASIL, 2014).

No estágio 2 a $TFG \geq 60$ a $89 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e os rins ainda conseguem manter razoável controle do meio interno, os valores de ureia e creatinina plasmáticos permanecem normais e não há sinais e sintomas clínicos importantes (ROMÃO JÚNIOR, 2004). As recomendações para esse grupo são semelhantes aos pacientes em estágio 1, ou seja, diminuir a ingestão de sódio, atividade física 5 vezes por semana, abandono do tabagismo e atualização de calendário vacinal (BRASIL, 2014).

O estágio 3 é subdividido em duas fases: 3a e 3b. Na fase 3a o paciente apresenta $TFG \geq 45$ a $59 \text{ mL/min/1,73m}^2$, caracteriza-se pela presença de sinais e sintomas ligados a causa básica e à presença discreta de uremia. Algumas dosagens laboratoriais são feitas anualmente como determinação sérica de potássio, fósforo e paratormônio. É comum a presença de níveis elevados de ureia e creatinina plasmática. Nessa fase, além das recomendações do estágio 1 e 2, acrescenta-se a correção da dose de antibióticos e antivirais de acordo com a TFG. Na fase

3b a $TFG \geq 30$ a $44 \text{ mL/min/1,73m}^2$, alguns exames passam a ser realizados semestralmente, como TFG e sedimento urinário. Os pacientes são acompanhados por unidade de atenção especializada em DRC. A diminuição da ingesta de sódio, atividade física, abandono de tabagismo e correção de doses de medicamentos permanecem como recomendações importantes para esses pacientes (ROMÃO JÚNIOR, 2004; BRASIL, 2014).

No estágio 4, com a $TFG \geq 15$ a $29 \text{ mL/min/1,73m}^2$, o paciente já apresenta sinais e sintomas marcados de uremia, dentre estes a anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas digestivos são os mais precoces e comuns. A avaliação nefrológica passa a ser realizada trimestralmente e nesse estágio o paciente deve receber esclarecimentos sobre as modalidades de Terapias Renais Substitutivas (TRS). Orienta-se a diminuição da ingesta de proteínas e acompanhamento nutricional regular. Deve ser realizada a sorologia para hepatites (ROMÃO JÚNIOR, 2004; BRASIL, 2014).

O estágio 5 subdivide-se em não-dialítico (5-ND) e dialítico (5-D). Em ambos a $TFG < 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, porém no primeiro o paciente não se encontra em TRS. O tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC deve ser mantido de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. Alguns exames passam a ser realizados mensalmente (creatinina, ureia, cálcio, fósforo, hematócrito e hemoglobina, potássio) e o paciente deve ser treinado para a TRS escolhida por ele. Já no estágio 5-D, inicia-se a TRS escolhida pelo paciente e a avaliação nefrológica acontece mensalmente. O acompanhamento desses indivíduos em procedimento dialítico acontece em unidades especializadas e com o suporte de equipe multidisciplinar (BRASIL, 2014). Esses pacientes também devem ser encaminhados para serviços especializados em transplante, podendo ser de dois tipos, de acordo com o tipo de doador (vivo ou falecido). A indicação de transplante deve seguir as orientações da Portaria GM/MS Nº 2600, de 21 de outubro de 2009, ou a que venha a substituir (BRASIL, 2009).

O tratamento conservador em pacientes com DRC consiste em controlar os fatores de risco para a progressão da DRC, bem como para os eventos cardiovasculares e mortalidade, com o objetivo de preservar a TFG pelo maior tempo de evolução possível (BRASIL, 2014).

2.1.2 Epidemiologia

No mundo, a prevalência e incidência da DRC varia muito entre os países que publicam suas estatísticas, a maioria se referindo apenas à DRC na fase final (estágio 5) (Figura 1). A prevalência estimada de indivíduos com diferentes graus de disfunção renal varia de 8 a 16%, o que representa um enorme contingente de pessoas que potencialmente necessitarão de TRS (JHA et al., 2013). A revisão sistemática de Hill, et al. (2016) mostrou que a prevalência global

de DRC nos estágios de 1 a 5 foi de 13,4% e nos estágios de 3 a 5, 10,6%. Esse mesmo estudo revelou que áreas desenvolvidas como Europa, Canadá e Austrália apresentaram maior prevalência de DRC em comparação com áreas com economia em crescimento, como a África subsaariana, Índia, entre outros. No entanto, programas de triagem de alta qualidade em países com renda alta, incluindo Estados Unidos, Noruega, Holanda e Austrália mostraram que a prevalência geral de DRC na população adulta é de 10 a 13%. Já em países de renda média e baixa, a prevalência foi de 14,3% (ENE-IORDACHE et al., 2016).

No Brasil, a prevalência de DRC ainda é incerta. Isso se dá principalmente ao fato de que os estudos que tiveram maior representatividade populacional falharam na aferição da doença e aqueles que aferiram adequadamente, partiram de populações pré-selecionadas, como de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) (HUIRA, 2017; MARINHO et al., 2017). Mas sabe-se que a DRC é um importante problema de saúde no Brasil.

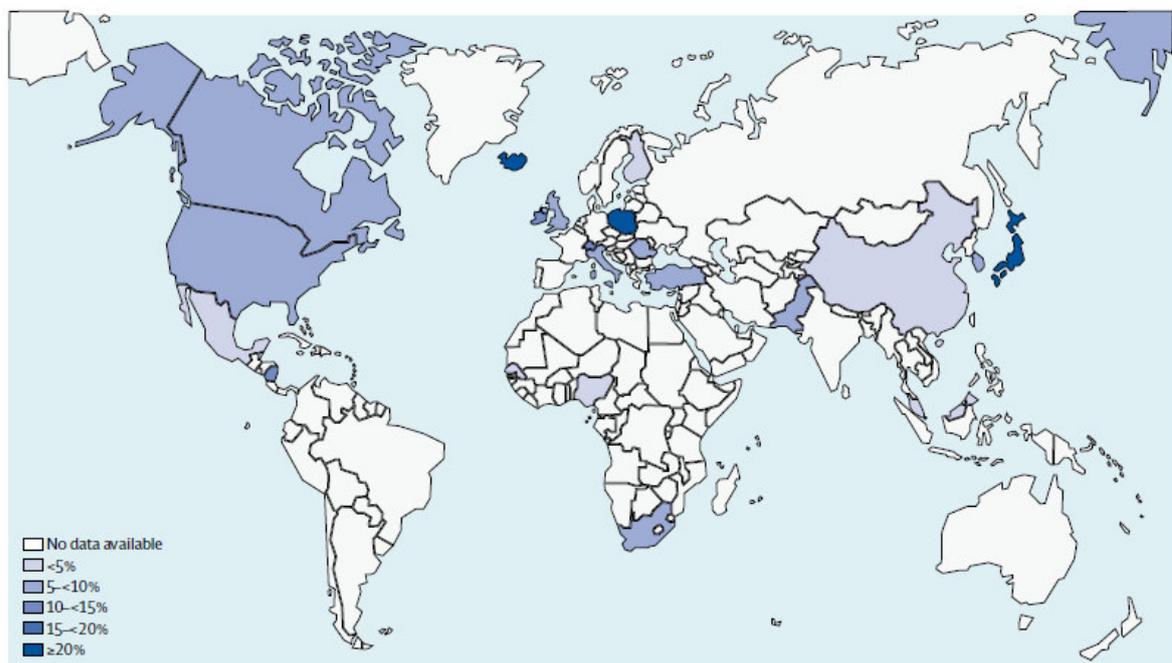


Figura 2: Prevalência de DRC mundial.

Fonte: Webster et al., 2017.

O estudo de Dutra et al. (2014) realizado em Santa Catarina, mostrou prevalência de 13,6% de DRC, com uma TFG <math><60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math>, no entanto a população estudada é predominantemente caucasiana. É aceitável supor que em outras regiões do país, com presença marcante de afrodescendentes, essa prevalência seja ainda mais elevada, já que é conhecido na literatura científica mundial o maior risco de falência renal entre os afrodescendentes (DUTRA et al., 2014).

Na coorte ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), composta por 14.636

servidores ativos e aposentados de instituições de ensino e pesquisa de seis capitais brasileiras a prevalência encontrada foi de 8,94% pela análise de filtração glomerular e/ou relação albuminúria-creatinina urinária (BARRETO et al., 2016).

O estudo de Bastos, et al., (2009) realizado em Juiz de Fora (MG) com 24.248 clientes de um laboratório de análises clínicas encontrou prevalência de 9,62% avaliada pela taxa de filtração glomerular com média de idade de 48 a 74 anos.

De acordo com os inquéritos populacionais, de 3 a 6 milhões de brasileiros, cerca de 2,86%, seriam renais crônicos e pouco mais de 100 mil recebem terapia dialítica apontando a necessidade de ampliação de acesso aos serviços de saúde a fim de diagnosticar precocemente e oferecer melhores oportunidades de tratamento (MARINHO et al., 2017).

2.1.3 Impacto na saúde e/ou custos

A crescente prevalência e progressão da DRC gera preocupação sobre a capacidade de gerenciar seu ônus econômico para pacientes, profissionais e para a sociedade. Os custos diretos e indiretos da DRC são substanciais e aumentam com a progressão da doença (WANG et al., 2016).

No entanto, os custos não se limitam apenas às TRS, mas incluem custos de cuidados de saúde não renais e custos dos pacientes que ainda não estão recebendo TRS. Levando em consideração a relação custo/benefício, em fases finais da doença, lança-se mão da prevenção primária, a qual consiste em mudanças que reduzem os custos sociais globais e resulta em maior saúde dessa população (VANHOLDER et al., 2017).

O estudo de Alcalde e Kirsztain (2018) mostraram que a DRC e alguns problemas relacionados corresponderam a 12,97% das despesas no triênio 2013-2015 e a TRS, foi responsável por mais de 5% das despesas do Sistema Único de Saúde (SUS) com atenção à saúde de média e alta complexidade.

Ferreira (2012), em estudo realizado na cidade de Juiz de Fora (MG), constatou que o custo da DRC aumenta com sua progressão e que nos estágios 3 a 5 pré-dialíticos o custo é bem inferior quando comparado as duas modalidades de diálise.

Os custos diretos de maior representatividade para os SUS nessa população se refere aos medicamentos utilizados, seguidos dos exames a que esses pacientes são submetidos e por fim as consultas médicas. Além disso, pacientes em diálise geralmente recebem benefícios da previdência impactando de outra forma nos gastos públicos.

Torna-se evidente a urgência de instituir medidas capazes de reduzir o avanço da DRC, baseadas na elaboração de programas de controle, onde seja possível detectar novos casos e

atuar na prevenção da DRC (SALGADO FILHO e BRITO, 2006).

Medidas de prevenção que possam protelar a progressão da doença e consequentemente reduzir o impacto financeiro para a saúde, devem ser objeto de investimento de instituições reguladoras. A escolha de intervenções mais efetivas por um menor custo pode agregar elementos para alterações e aprimorar as políticas de saúde da DRC.

2.2 Inflamação e Doença Renal Crônica

O papel da inflamação subclínica tem sido considerado na progressão das doenças crônico-degenerativas (GERARD, ROLLINS, 2001; SULIMAN, STENVINKEL, 2008), uma vez que a deficiência ou excesso dessa resposta estão diretamente relacionados com o aumento da mortalidade e morbidade dos pacientes (TRACEY, 2002). A inflamação persistente e de baixo grau tem sido reconhecida como um componente importante da DRC, principalmente na fase dialítica, sendo responsável em parte pela mortalidade cardiovascular e outras causas (AKCHURIN, KASKEL, 2015).

Em relação ao tecido renal, a inflamação participa de forma ativa dos mecanismos de progressão da lesão renal em doenças de diversas etiologias (CHEVALIER, et al., 2010). As causas de inflamação em pacientes com DRC estão estabelecidas tanto entre pacientes em estágios pré-dialíticos, como nas TRS. No primeiro caso, as causas podem estar relacionadas às comorbidades, à própria doença renal, fatores de estilo de vida, predisposição genética e estado da uremia. Já nos pacientes em TRS, fatores relacionados à diálise como o uso de cateteres para acesso periférico, baixa biocompatibilidade da membrana dialisadora, contaminação da solução de diálise, exposição de endotoxinas, peritonite e infecção de cateter em diálise peritoneal podem promover uma resposta inflamatória persistente em baixo grau (DAI et al., 2017; CHEVALIER, et al., 2010).

Nesse contexto, há de se considerar principalmente achados que mostram que o processo inflamatório associado aos efeitos de estresse oxidativo, resistência à insulina e disfunção endotelial são fatores importantes que aumentam o risco cardiovascular e a mortalidade em pacientes com DRC (VIANNA et al., 2011). Modificações de estilo de vida, agentes farmacológicos e otimização de diálise são intervenções que tem sido propostas para gerenciar a inflamação na DRC. Essas intervenções demonstraram ser seguras, baratas e eficazes no controle da inflamação (AKCHURIN, KASKEL, 2015).

Os marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo podem servir para ajudar a identificar pacientes com risco para DCV, monitorar a eficácia dos tratamentos e desenvolver novas ferramentas farmacológicas (STONER et al., 2013).

Em doentes renais, a presença de inflamação é um fator preditor independente de mortalidade e há de se considerar também que a DCV é atualmente a principal causa de morbimortalidade nessa população (VIANNA et al, 2011). A alta prevalência de inflamação nesses pacientes se reflete em elevados níveis de proteínas de fase aguda tais como a Proteína C Reativa e outros mediadores inflamatórios (RAO, et al., 2007; KLAHR, MORRISSEY, 2003; MACKAY, 2001; STREETZ, et al., 2001). Evidências disponíveis sugerem que a inflamação crônica de baixo grau pode levar ao comprometimento da função renal e as causas dessa inflamação são multifatoriais (KLAHR, MORRISSEY, 2003; SULIMAN E STENVINKEL, 2008).

Por outro lado, os mecanismos pelos quais a inflamação produz deterioração da função renal ainda não estão totalmente elucidados. Sabe-se que os mediadores inflamatórios modulam a função endotelial, adesão e migração das células do sistema imunológico (p. ex.: monócitos, leucócitos ou neutrófilos) para o interstício, além de serem capazes de ativar fibroblastos, levando a modificações nas células do tecido renal (RUIZ-ORTEGA, et al., 2001; EDDY, 2005). Deste modo, a resposta inflamatória abre perspectivas de identificação de múltiplos marcadores deste processo que vem se consolidando como ferramentas de utilidade para o entendimento dos mecanismos da DRC e na identificação e monitoramento de pacientes de alto risco de complicações cardiovasculares (ABENSUR, 2011).

Os principais marcadores inflamatórios utilizados na prática clínica são: as proteínas de fase aguda, dentre elas destaca-se a Proteína C Reativa (PCR); as citocinas inflamatórias, principalmente a interleucina 6 (IL6), interleucina 8 (IL8) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α); bem como os marcadores de processo inflamatórios específicos, como a Molécula de Adesão Intercelular - 1 (ICAM-1) e a Molécula de Adesão Vascular -1 (VACM -1). Porém, desses marcadores, o mais utilizado é a PCRus, uma vez que os outros não são acessíveis financeiramente para uma rotina de avaliação em saúde. Assim a validação de novos marcadores custo-efetivos é importante para a estratificação de grupos de alto risco e isso pode resultar em medidas terapêuticas ou preventivas que possibilitem a redução da incidência de eventos (ABENSUR, 2011).

Como alternativa, outros marcadores têm sido utilizados, principalmente em doenças sistêmicas e dentre eles está a Relação Neutrófilos/Linfócitos (RNL) e a Relação Plaquetas/Linfócitos (RPL), que são marcadores simples e de fácil acesso.

Esses marcadores que são obtidos a partir de exames laboratoriais comuns como o hemograma e não oneram o atendimento, além de poderem otimizar o gerenciamento dos

pacientes e, posteriormente, até reduzir custos na terapêutica utilizada.

2.2.1 Proteína C reativa (PCR)

Formada através do estímulo de interleucinas sobre células hepáticas, a PCR é uma proteína de fase aguda, cuja concentração sérica em pessoas saudáveis encontra-se em níveis basais, no entanto, encontra-se elevada nos estados inflamatórios agudos e sofre alterações em processos inflamatórios crônicos. No processo inflamatório, auxilia os fagócitos a identificar patógenos e células danificadas e paralelamente o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular são aumentadas devido aos mediadores inflamatórios (ABDULKHALEQ et al., 2018).

Atualmente, o método mais utilizado é a Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus), o qual possui a capacidade de detectar concentrações menores da PCR (0,03mg/L) (AGUIAR et al., 2013).

Estudo mostra a detecção de concentrações aumentadas de PCR ultrasensível (entre 47,6 e 76,2 nmol/L) em 60% dos pacientes com DRC nos Estados Unidos, Canadá e países europeus (KRANE e WANNER, 2011).

O estudo de Kugler et al (2015), com 4345 indivíduos, mostrou que a PCRus é um fator de risco independente para o desenvolvimento da DRC e que em pacientes com diabetes mellitus, hipertensão arterial e TFG entre 60 e 90mL/min/1,73m², o papel seu preditivo encontra-se elevado.

O estudo de Kimmel et al (1998) já demonstrava que cerca de 30 a 50% de pacientes não dialíticos, em diálise peritoneal e em hemodiálise, tinham evidência sorológica de resposta inflamatória ativa com níveis séricos elevados de PCR. Estudo realizado na Suécia, Alemanha e Itália com 663 pacientes com DRC detectou valores de PCR > 3,4mg/L em cerca de 2/3 dos pacientes com DRC (STENYINKEL et al., 2002).

Posteriormente, dados de estudo realizado nos EUA mostram que 39% de 1761 pacientes em hemodiálise tinham valor de PCR variando entre 15-30 mg/L e 29% tinham níveis > 30mg/L (BRADBURY et al., 2006).

O estudo de Suliman e Stenvinkel (2008) cita alguns possíveis mecanismos envolvidos na elevação dos níveis de PCR com a progressão da DRC. Acredita-se que o aumento da PCR possa refletir uma resposta inflamatória local no sistema renal e outra vertente diz que a inflamação representa um mecanismo subjacente que resulta em glomeruloesclerose, processo de doença semelhante à aterosclerose. Em síntese, o autor considera que a inflamação possa causar um declínio da função renal pela promoção de disfunção endotelial, aterosclerose e dano glomerular.

Assim, a mensuração de níveis circulantes de PCRus tem mostrado que pacientes com DRC apresentam um fenótipo pró-inflamatório que fica acentuado na medida em que a lesão renal progride (VIANNA et al., 2011).

2.2.2 Relação neutrófilos/linfócitos (RNL)

A inflamação tem como uma de suas etapas a migração de leucócitos dos vasos sanguíneos para o endotélio feita através de uma cascata de eventos clássicos de rolamento, quimiotaxia, adesão e diapedese. Geralmente, há presença de neutrófilos principalmente na fase aguda e há presença de linfócitos na fase crônica (VASCONCELOS, 2016).

Embora uma variedade de marcadores tenha sido introduzida para mensurar a inflamação sistêmica, marcadores complementares ainda são necessários. De acordo com Okyay et al. (2013), a relação entre a contagem de neutrófilos e a contagem de linfócitos foi avaliada como uma nova medida de inflamação em populações distintas e demonstrou ter valores prognósticos e preditivos, especialmente naqueles com inflamação sistêmica. Essa relação é facilmente obtida através do cálculo e tem sido muito estudada em oncologia e doenças cardiovasculares.

As primeiras referências ao uso da RNL se referiram com infecções graves e alterações da função adrenocortical em animais sob estresse (DUNCAN E DARGIE, 1975; ROSSDALE et al., 1982). Posteriormente, em humanos, o estudo de Goodman et al. (1995) demonstrou que a $RNL \geq 3,5$ teve maior sensibilidade para detectar apendicite aguda em indivíduos do que a contagem global de leucócitos. Em doença cardiovascular, um dos primeiros estudos publicado, na cidade de Ohio, Estados Unidos, relacionou o valor de RNL antes da intervenção coronária percutânea com maior risco de mortalidade a longo prazo (DUFFY et al., 2006).

Estudo recente de revisão de literatura sobre a RNL destacou diversos achados nos últimos anos que valorizam a importância desse marcador estando relacionado com uma maior mortalidade global e cardiovascular em DRC. Ele ressalta como pontos-chaves que a RNL tem sido um bom marcador de progressão de doença renal, início de TRS e mortalidade em DRC, sendo os pacientes com $RNL \geq 3,5$ aqueles com maior risco (VALGA et al., 2019).

Em alguns estudos que trabalharam com pacientes com câncer, a RNL foi considerada um marcador custo-efetivo para estratificar o risco de recorrência e mortalidade, destacando seu potencial como biomarcador prognóstico (LIEW E ZULKIFLEE, 2018; ZHU et al., 2018). Elyasinia et al. (2017) mostraram que a RNL possui relação significativa com estadiamento do câncer podendo ser útil na avaliação pré-operatória de pacientes com câncer de mama. Em uma revisão sistemática que avaliou a sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão em pacientes

com carcinoma de trato superior e bexiga, a RNL foi considerada uma ferramenta útil como marcador preditivo para a progressão da doença (LI et al; 2016).

Em relação às doenças cardiovasculares, estudos mostraram que a RNL parece ter um papel importante em prever arritmias cardíacas, assim como mortalidade a curto e longo prazo em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), além disso, altas taxas de RNL também foram associadas a descompensação frequente da insuficiência cardíaca congestiva (AFARI E BHAT, 2016).

Santos e Izidoro (2018) também constataram que a RNL é um marcador útil para doenças cardiovasculares e adotá-la como ferramenta possibilitaria traçar o prognóstico dos pacientes com desse padrão de doença.

No contexto de doentes renais, existem alguns estudos sobre a RNL e sua relação com outros marcadores inflamatórios. Estudo realizado em Pernambuco com 1273 indivíduos que avaliou a magnitude do déficit da função renal e sua relação com marcadores inflamatórios, os autores concluíram que é possível associar pacientes com hipertensão arterial e DRC com a presença de um fator etiológico comum, possivelmente a inflamação expressa por marcadores como PCRus e RNL (BRAGA et al, 2013).

Segundo An et al. (2012) a relação elevada entre neutrófilos e linfócitos pode prever a mortalidade geral e cardiovascular em pacientes em diálise peritoneal. Esse autor acrescenta que comparada com outros marcadores inflamatórios, como a PCRus, essa relação é barata, pois é rotineiramente realizada na admissão desses pacientes, através do hemograma, não tendo, portanto, nenhum custo adicional.

2.2.3 Relação plaquetas/linfócitos (RPL)

As plaquetas são fragmentos celulares importantes para a homeostasia e também possuem papel na inflamação e imunidade pois interagem com o endotélio e células do sistema imune adquirido. Quando ativadas as plaquetas estimulam a formação de trombos em resposta à ruptura de placas ateroscleróticas ou erosão de células endoteliais desempenhando um papel importante nos eventos de doença arterial coronariana e cardiovascular (BALTA e OZTURK, 2015).

O papel pro-inflamatório das plaquetas tem sido estudado mais recentemente. Elas interagem com várias células imunológicas, principalmente com as células endoteliais e leucócitos e essa associação é fundamental na fisiopatologia da inflamação vascular (KAPLAN e JACKSON, 2011).

Os linfócitos são células importantes no processo inflamatório crônico na DRC.

Inicialmente ocorre a produção de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio (ERO) promovendo assim a ativação de leucócitos e macrófagos. Posteriormente há amplificação da resposta inflamatória por meio do influxo de linfócitos e macrófagos mediado pelo aumento da produção de citocinas e quimiocinas, uma interação bidirecional onde há estimulação mútua (VIANNA et al., 2011).

Índices hematológicos, como a RPL vem sendo introduzidos como novos marcadores de resposta inflamatória sistêmica (AKDOGAN et al., 2016). Ela é obtida pela razão entre a contagem de plaquetas pela contagem pelos linfócitos e deve ser utilizada como marcador de carga inflamatória uma vez que oferece informação sobre as vias de agregação plaquetária e de inflamação (EFE et al., 2016).

O uso da RPL inicialmente foi como marcador prognóstico para câncer periambular e em 2012 os estudos passaram a correlacionar essa relação com doenças cardiovasculares (AZAB et al., 2013). Vários estudos abordam seu uso como preditor prognóstico em diferentes doenças, entre elas o câncer de ovário (PRODRONIDOU et al., 2017), de mama (ZHANG et al., 2017) e colorretal (HUANG et al., 2017). Nos últimos cinco anos a RPL têm sido proposta como potencial marcador de inflamação (CHÁVEZ VALENCIA et al., 2017).

Naranjo, et al., (2018) realizou um estudo com pacientes transplantados renais e mostrou que a RPL é facilmente obtida, barata, não invasiva e um preditor reproduzível de rejeição celular aguda no aloenxerto renal; e destaca ainda, que a monitorização em série dessa relação pode identificar a inflamação subclínica antes da evidência de disfunção do enxerto.

Muitos estudos tratam desses marcadores em populações com doenças cardiovasculares e câncer, mas pouco são estudados em doenças renais, e mesmo sendo, geralmente abordam pacientes em terapia renal substitutiva, logo, até o momento, pouco se sabia sobre o valor da RNL e RPL em pacientes com DRC em tratamento conservador.

Estudos que tragam opções e ferramentas viáveis e acessíveis para a saúde se destacam cada vez mais no cenário atual socioeconômico onde estão sendo buscadas opções com melhor custo-benefício. A RNL e a RPL se apresentam como promissores marcadores inflamatórios em várias doenças e em seus diferentes estágios, além de serem obtidos de forma simples e barata tornando viável sua utilização.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Determinar a sensibilidade e especificidade da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos como marcadores da inflamação em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador.

3.2 Específicos

- Caracterizar o perfil sócio econômico dos participantes do estudo, as comorbidades e o estilo de vida;
- Avaliar a correlação da RNL e a RPL com o marcador inflamatório de referência (PCRus).
- Correlacionar o perfil inflamatório com o estágio de DRC dos participantes.
- Verificar a sensibilidade e especificidade da RNL e RPL e identificar pontos de corte com maior acurácia para a RNL e RPL na detecção de inflamação na população estudada.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Estudo transversal realizado com pacientes renais crônicos em estágios não dialíticos atendidos no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).

4.2 Amostra

Foram convidados a participar desta pesquisa indivíduos adultos e idosos, de ambos os sexos, do Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da UFMA (HUUFMA) com diagnóstico de doença renal crônica nos estágios 3 a 5, em tratamento conservador, assistidos pelo Ambulatório no período entre setembro de 2016 a agosto de 2017, formando uma amostra por conveniência.

Não foram incluídos: gestantes; lactantes; pessoas com amputações de algum membro; indivíduos com apenas um rim; aqueles que referiram internação hospitalar e/ou cirurgias (inclusive da cavidade oral) no mês anterior a coleta de dados; história prévia de diálise; insuficiência hepática; doenças crônicas consumptivas, tais como câncer; insuficiência cardíaca grave; síndrome da imunodeficiência adquirida e doenças infectocontagiosas.

Aceitaram participar desse estudo 101 indivíduos, de ambos os sexos, sem distinção de cor da pele ou situação financeira, com diagnóstico de doença renal crônica nos estágios 3 a 5, com base no estadiamento da DRC (KDIGO, 2012). Porém, por insuficiência de dados de hemogramas, a amostra finalizou em 85 indivíduos. Esse grupo foi categorizado em presença e ausência de inflamação de baixo grau baseado no valor de PCRus, onde o ponto do corte foi $< 0,5\text{mg/dL}$, considerando as orientações da bula do kit utilizado (CRPHS, Roche Diagnostics, 2017).

4.3 Coleta e Avaliação de Dados

4.3.1 Dados sociodemográficos e história clínica

Este estudo foi realizado em 2 etapas. Na primeira etapa foi realizada a entrevista e a avaliação nutricional, onde foram coletados dados demográficos, socioeconômicos, estilo de vida, comorbidades e medidas antropométricas. Na segunda etapa foi realizada a coleta de amostras de sangue dos pacientes para realização de exames laboratoriais (hemograma, marcadores de função renal e PCRus).

A triagem de indivíduos elegíveis aptos a participar do estudo foi realizada por uma médica, durante atendimento ambulatorial, com encaminhamento para o consultório de nutrição. Durante a consulta de nutrição os indivíduos foram informados sobre o estudo e convidados a participar.

A idade foi categorizada em menor que 40 anos, entre 40 anos e 59 anos, igual ou maior que 60 anos. A escolaridade foi avaliada em anos de frequência à escola e classificada em Ensino Fundamental, Médio e Superior. A cor da pele foi auto referida (TRAVASSOS; WILIAMS, 2004) e apresentada em preta e não-preta. A renda familiar foi categorizada em salários mínimos (SM): ≤ 1 SM; > 1 e ≤ 3 SM; > 3 e ≤ 5 SM; > 5 SM (ANEXO I).

As comorbidade avaliadas foram obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular (diagnóstico prévio). Com exceção da obesidade que foi avaliada baseada no Índice de Massa Corpórea (IMC), as outras comorbidades foram autodeclaradas.

O estilo de vida foi avaliado por meio de dados sobre tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas (ANEXO I). Foram considerados tabagistas aqueles que referiram uso de cigarro durante o período de estudo, independentemente da quantidade. De modo semelhante, foram considerados etilistas aqueles que referiram o consumo de bebida alcoólica de até 15 doses/semana para homens e 10 doses/semana para mulheres (OMS, 2004).

As medidas antropométricas de interesse obtidas foram: peso e estatura. A aferição do peso corporal foi realizada com o auxílio de uma balança calibrada (Filizola®, Brasil) com capacidade máxima de 150 kg e subdivisões a cada 100g. A estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altuxata®, Brasil) com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm. Para avaliar o estado nutricional foi utilizado IMC, obtido pela razão entre o peso corporal e o quadrado da estatura, foi adotada a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) para adultos, onde baixo peso $< 18,5$, normal ou eutrofia $\geq 18,5$ e < 25 , Sobrepeso ≥ 25 e < 30 e obesidade ≥ 30 .

4.3.2 Hemograma

Os resultados de hemograma dos participantes foram obtidos a partir do banco de dados do laboratório de análises clínicas do HUUFMA. Aqueles que não tinham dados registrados no laboratório do HUUFMA, foram contatados para que enviassem fotos ou cópias de seus resultados realizados em outros locais e assim os seus dados laboratoriais fossem resgatados. Dos dados laboratoriais foram coletados os valores absolutos de neutrófilos, linfócitos e plaquetas.

Porém alguns pacientes não localizaram mais hemogramas anteriores e houve a perda de 16 pacientes no presente estudo.

4.3.3 Relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e relação plaquetas/linfócitos (RPL)

A RNL foi obtida a partir da divisão da contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos e a RPL foi obtida a partir da divisão da contagem absoluta de plaquetas pela contagem absoluta de linfócitos (dados contidos no hemograma). Os dados foram compilados em planilha e analisados posteriormente por programa estatístico específico.

4.3.4 Exames bioquímicos

Os exames laboratoriais marcadores de função renal, como ureia e creatinina foram obtidos a partir dos prontuários eletrônicos, disponíveis no ambulatório do Centro de Prevenção de Doenças Renais do HUUFMA. O valor da taxa de filtração glomerular foi obtido pela calculadora *CKD-EPI Creatinine 2009 Equation* através do aplicativo para dispositivos móveis *eGFR*, desenvolvido pela Fresh Mint Labs version 2.3, baseado em dados da Nacional Kidney Foundation.

4.3.5 Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us)

Foram coletados 8mL de amostras de sangue em tubo à vácuo, em seguida realizada a centrifugação por 15 minutos a 4000 rpm (rotações por minuto). As amostras foram armazenadas em freezer a uma temperatura controlada de -18°C. A dosagem de PCR-us foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HUUFMA. O equipamento utilizado foi o *Cobas 6000* da empresa Roche e a metodologia utilizada foi a imunoturbidimetria. Foram considerados indivíduos sem inflamação de baixo grau os que obtiveram resultado < 0,5mg/dL e com inflamação os que tiveram valor de PCRus acima disso, conforme orientação do fabricante.

4.4 Processamento e Tratamento Estatístico

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e a análise estatística realizada por meio do software STATA, versão 14. Inicialmente foram realizadas análises estatísticas descritivas, utilizando frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e média e desvio padrão para as variáveis numéricas com distribuição normal e mediana e amplitude interquartil para as sem distribuição normal. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Para a análise inferencial utilizou-se o teste de Mann Whitney para a avaliação do RNL e RPL como marcadores inflamatórios em pessoas com DRC, o coeficiente de correlação de Spearman para comparação das distribuições numéricas de cada marcador com o PCRus e o teste de Fisher para verificar associação entre o estágio de DRC e a presença de inflamação. Para avaliar a acurácia dos marcadores, foi utilizada a Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) onde foram sugeridos os pontos de corte ao considerar qual valor tem maior sensibilidade e especificidade simultaneamente. Para avaliar a performance global dos marcadores, foi utilizada a Área Sob a Curva (AUC). O nível de significância utilizado para os testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram expostos em forma de tabelas e gráficos.

4.5 Aspectos Éticos

Este trabalho faz parte de um projeto maior, intitulado “Inflamação e risco cardiovascular em pacientes renais crônicos não dialíticos, São Luís - MA”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão obtendo parecer substanciado nº 2.015.866 (ANEXO III) e financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão-FAPEMA (ANEXO 2). Na ocasião, todos os indivíduos que concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, sendo precedida pela leitura conjunta (nutricionista, farmacêutico e participante).

5 RESULTADOS

A amostra final foi de 85 participantes que foram categorizados em dois grupos com presença de inflamação (24,7%) e ausência de inflamação (75,3%). A média de idade foi de 61,43±14,63 anos (dado não apresentado em tabela), havendo predomínio de indivíduos com 60 anos ou mais (60%), do sexo feminino (55,29%), da cor autodeclarada não-branca (82,35%), com renda entre 1 e 3 salários mínimos (51,76%), com escolaridade até o ensino fundamental (65,88%), com companheiro (64,71%), tabagistas (2,35%) e etilistas (9,41%) (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição das variáveis sociodemográficas e hábitos de vida de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA, segundo os grupos, São Luís, MA, 2019.

Variáveis	Total N=85		Grupos			
			Sem inflamação N=64		Com inflamação N=21	
	N	%	N	%	N	%
Idade						
Menor que 40 anos	7	8.24	6	9.38	1	4.76
Entre 40 a 59 anos	27	31.76	20	31.25	7	33.33
Maior ou igual a 60 anos	51	60.00	38	59.38	13	61.90
Sexo						
Masculino	38	44.71	26	40.63	12	57.14
Feminino	47	55.29	38	59.38	9	42.86
Cor						
Não Branco	70	82.35	55	85.94	15	71.43
Branco	15	17.65	9	14.06	6	28.57
Renda						
Até 1 salário mínimo	29	34.12	21	32.81	8	38.10
Entre 1 e 3 salários mínimos	44	51.76	34	53.13	10	47.62
Entre 3 e 5 salários mínimos	9	10.59	8	12.50	1	4.76
Maior que 5 salários mínimos	3	3.53	1	1.56	2	9.52
Escolaridade						
Fundamental	56	65.88	40	62.50	16	76.19
Médio	26	30.59	21	32.81	5	23.81
Superior	3	3.53	3	4.69	0	0
Situação Conjugal						
Sem companheiro (a)	30	35.29	25	39.06	5	23.81
Com companheiro (a)	55	64.71	39	60.94	16	76.19
Tabagismo						
Sim	2	2.35	2	3.13	0	0
Não	44	51.76	35	54.69	9	42.86
Parou	39	45.88	27	42.19	12	57.14
Etilismo						
Sim	8	9.41	5	7.81	3	14.29
Não	44	51.76	34	53.13	10	47.62
Parou	33	38.82	25	39.06	8	38.10

Na tabela 2 observou-se maior prevalência de indivíduos com excesso de peso (64,71%), a comorbidade mais predominante foi a hipertensão arterial (92,94%), 47,06% eram diabéticos, 25,88% tinham alguma DCV diagnosticada e 85,88% dos participantes com DRC, estavam no estágio IIIa e IIIb da DRC (Tabela 2).

Tabela 2: Dados antropométricos e clínicos de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA, segundo os grupos, São Luís, MA, 2019.

Variáveis	Total N=85		Grupos			
			Sem inflamação N=64		Com inflamação N=21	
	N	%	N	%	N	%
IMC classificação						
Baixo peso	1	1.18	0	0	1	4.76
Normal	29	34.12	24	37.50	5	23.81
Sobrepeso	37	43.53	28	43.75	9	42.86
Obesidade	18	21.18	12	18.75	6	28.57
HAS						
Presente	79	92.94	61	95.31	18	85.71
Ausente	6	7.06	3	4.69	3	14.29
Diabetes						
Presente	40	47.06	28	43.75	12	57.14
Ausente	45	52.94	36	56.25	9	42.86
DCV						
Presente	22	25.88	16	25,0	6	28.57
Ausente	63	74.12	48	75,0	15	71.43
Estágio da DRC						
Estágio I	0	0	0	0	0	0
Estágio II	0	0	0	0	0	0
Estágio IIIa e IIIb	73	85.88	54	84.38	19	90.48
Estágio IV	10	11.76	8	12.50	2	9.52
Estágio V	2	2.35	2	3.13	0	0

IMC = Índice de Massa Corpórea, HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica, DM = Diabetes Mellitus, DCV = Doença Cardiovascular, DRC = Doença Renal Crônica.

Em relação aos dados laboratoriais, observou-se que a mediana do valor de ureia foi de 45 (34-69) mg/dL, de Creatinina 1.7 (1.47-1.97) mg/dL, de TFG 42.6 (34.5-49.6) mL/min, de neutrófilos foi de 3988.66 (3171.52-5338.56) p/mm³, de linfócitos 1897.44 (1520-2283.6) p/mm³, de plaquetas 225000 (190000-281000) p/mm³. Em relação aos marcadores inflamatórios, o PCR-us foi de 0.14 (0.05-0.47) mg/dL e quanto à RNL e a RPL os níveis médios foram 2.11 (1.41-3.36) e 121.95 (94.72-157.45), respectivamente, conforme a Tabela 3.

Tabela 3: Dados laboratoriais de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA, segundo os grupos, São Luís, MA, 2019.

Variáveis	Grupos		
	Total N=85	Sem inflamação N=64	Com inflamação N= 21
	Mediana (IQ 25-75%)	Mediana (IQ 25-75%)	Mediana (IQ 25-75%)
Ureia (mg/dL)*	45 (34-69)	44.5 (26-73.55)	46 (37-67)
Creatinina (mg/dL)*	1.7 (1.47-1.97)	1.7 (1.46-1.97)	1.69 (1.52-1.95)
TFG (mL/min)	42.6 (34.5-49.6)	42.6 (34.8-50.15)	43.8 (34-49)
PCRus (mg/dL)*	0.14 (0.05-0.47)	0.09 (0.04-0.21)	0.88 (0.63-1.71)
Neutrófilos	3988.66 (3171.52-5338.56)	3809.61 (3087.87-5154.1)	4401.42 (3708.6-6551.3)
Linfócitos	1897.44 (1520-2283.6)	1981.78 (1505.5-2371.9)	1698.01 (1536.12-2145.2)
Plaquetas	225000 (190000-281000)	216500 (176500-271500)	257000 (217000-324000)
RNL	2.11(1.41-3.36)	2.03(1.31-3.12)	2.52(1.98-4.52)
RPL	121.95(94.72-157.45)	112.75(93-145.52)	146.43(119.11-210.92)

TFG = Taxa de Filtração Glomerular, PCRus: Proteína C Reativa ultra sensível, RPL = Relação Plaqueta/Linfócito, RNL = Relação Neutrófilo/Linfócito. *Valores de referência - Ureia: 15 – 45mg/dL; Creatinina: <1,2mg/dL; PCRus: ≤ 0,5mg/dL; Neutrófilos:1700 a 8200 p/mm³; Linfócitos: 1000 a 4000 p/mm³; Plaquetas: 140000 a 450000 p/mm³.

O estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem inflamação em relação aos valores de RNL e RPL ($p=0,045$ e $p=0,004$, respectivamente), confirmando que ambos são marcadores que se alteram/destacam em processos inflamatórios para pacientes com DRC em tratamento conservador, conforme Figura 3.

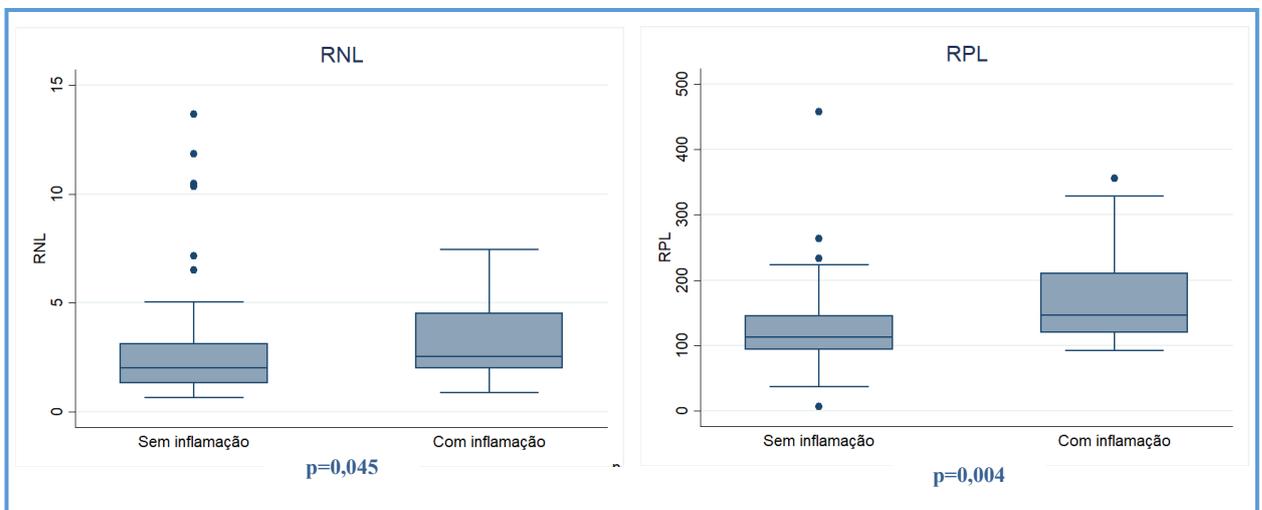


Figura 3: Comparação entre grupos com e sem inflamação relacionado à RNL e RPL em pacientes com DRC em tratamento conservador, utilizando teste Mann-Whitney. DRC: Doença Renal Crônica; RNL: Relação Neutrófilos/Linfócitos; RPL: Relação Neutrófilos/Linfócitos.

Foi encontrada correlação positiva estatisticamente significativa entre RPL e PCR-us ($p=0,01$; $r=0,261$) (Gráfico 3). Entretanto, essa correlação não foi estatisticamente significativa entre a RNL e a PCR-us ($p=0,501$; $r=0,074$), como mostra a Figura 4.

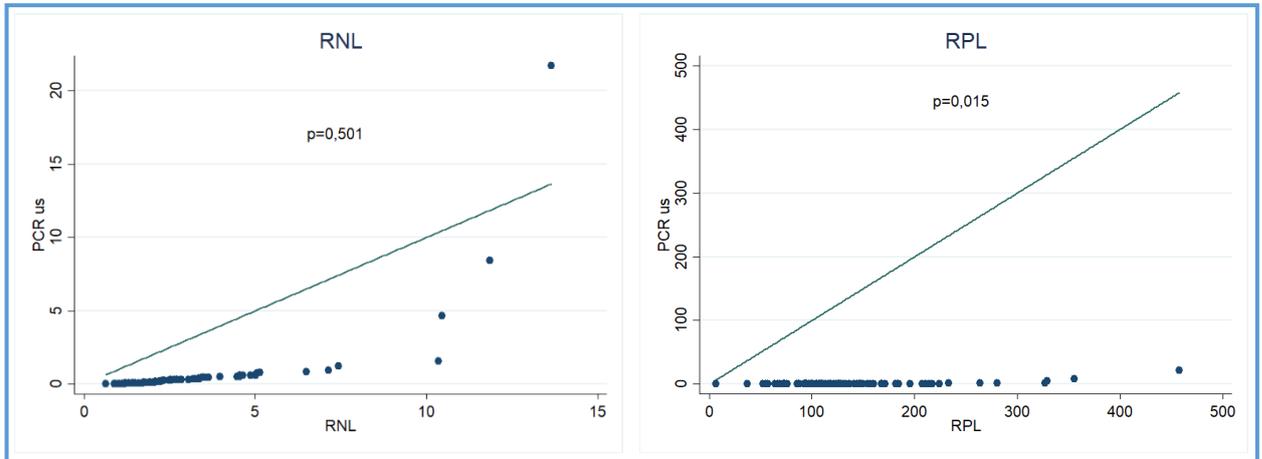


Figura 4: Correlação entre RNL, RPL e PCR-us em pacientes com DRC em tratamento conservador utilizando teste de Correlação de Spearman. RNL: Relação Neutrófilos/Linfócitos; RPL: Relação Plaquetas/Linfócitos; PCR-us: Proteína C Reativa ultrasensível; DRC: Doença Renal Crônica.

Quando foi avaliada a correlação entre o estágio da DRC e a inflamação entre todos os participantes do estudo, utilizando o Teste Exato de Fisher, observou-se que houve predomínio de indivíduos sem inflamação (75.3%) no estágio III da DRC e que não houve diferença significativa entre os estágios da doença renal crônica e a presença de inflamação ($p=0,966$).

Tabela 4: Distribuição de perfil inflamatório segundo os estágios da DRC de pacientes atendidos no Centro de Prevenção de Doença Renal do HUUFMA, São Luís, MA, 2019.

Estágio da DRC	Inflamação				Total (N=85)	p valor
	Com inflamação (N=21)		Sem Inflamação (N=64)			
	N	%	N	%		
IIIa e IIIb	19	26.03	54	73.97	73	85.88
IV	2	20	8	80	10	11.76
V	0	0	2	100	2	2.36
Total	21	24.70	64	75.30	85	100

DRC: Doença Renal Crônica. Teste utilizado: Exato de Fisher

A análise da curva ROC permitiu identificar que o melhor ponto de corte para RNL foi 1,98 com sensibilidade de 76,19% e especificidade de 48,44%. Já em relação à RPL o melhor ponto de corte foi de 116,07 com sensibilidade de 85,71% e especificidade de 51,56%. A Área sob a Curva ROC (AUC) para o valor de RPL foi de 0,71 (IC 95%, 0,58 – 0,83). Por outro lado, para o valor da RNL a área sob a curva foi de 0,64 (IC 95%, 0,51-0,78) (Figura 5).

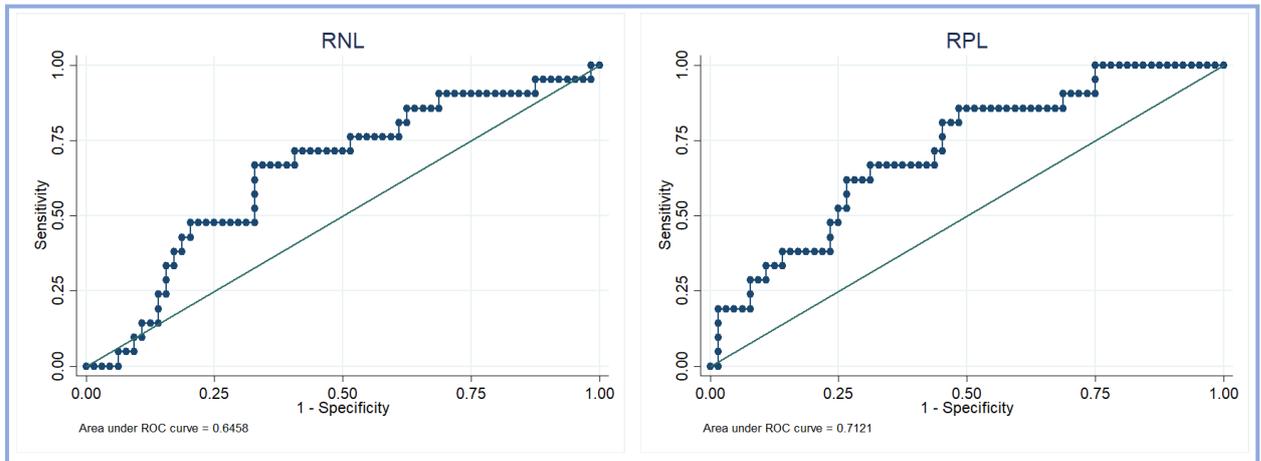


Figura 5: Análise de curva ROC para diferentes pontos de corte para RNL e RPL em pacientes com DRC em tratamento conservador utilizando teste da Curva ROC e Área Sob a Curva (AUC). ROC: Receiver Operating Characteristic; RNL: Relação Neutrófilos/Linfócitos; RPL: Relação Plaquetas/Linfócitos; DRC: Doença Renal Crônica.

Considerando esses achados, a RPL se mostrou ser um melhor teste diagnóstico que a RNL para doentes renais crônicos em tratamento conservador.

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa se propôs a avaliar a sensibilidade e especificidade da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos como marcadores da inflamação em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador e os resultados revelaram que houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (55,29%), com idade acima de 60 anos, correspondendo a 60% dos participantes. Em relação ao sexo predominante esses achados são contrários a alguns dos estudos realizados recentemente (YUAN et al., 2019; YOSHITOMI et al., 2019).

No entanto os resultados foram parcialmente semelhantes aos apresentados em outros estudos onde houve acometimento da DRC em idosos do sexo feminino, confirmando a longevidade das mulheres (FERNANDES et al 2015; DUTRA et al, 2014; BRAGA et al, 2013), esse predomínio do sexo feminino deve-se provavelmente a sua busca mais frequente de cuidados médicos quando comparado aos homens.

Em relação à prevalência de idosos, pode ser atribuída à propensão desses indivíduos às alterações fisiológicas envolvidas no envelhecimento, assim como a redução do número de néfrons funcionantes, diminuição da filtração glomerular e comorbidades secundárias (SANTOS et al., 2011). O estudo de Dutra et al. (2014), que avaliou uma população com 822 idosos, destaca a elevada prevalência de DRC nessa população devido à presença de comorbidades decorrentes do processo de envelhecimento e a perda natural do número de néfrons, sendo fatores independentes para diminuição da taxa de filtração glomerular. Assim também o estudo de Negretti et al (2014) atribuiu a essa prevalência de faixa etária ao fato de o Brasil ter a população idosa crescendo gradativamente no país.

Em relação à cor da pele, o estudo mostrou o predomínio de indivíduos autodeclarados não brancos, correspondendo a 82,35% dos participantes, resultado que pode estar relacionado com a realidade da formação étnica predominante no local da referida pesquisa. Em estudo realizado em Picos-PI com 144 doentes renais, evidenciaram predominância de 36,8% de pretos (SOARES et al., 2013), e outro estudo realizado em Santa Catarina obteve predominância de brancos na amostra (DUTRA et al, 2014), corroborando com a hipótese da relação desses achados com a etnia predominante em cada localidade.

Contudo uma coorte com 5179 pacientes, conhecido como estudo MESA (Estudo Multi-Étnico de Aterosclerose) mostrou que os negroides tiveram maior taxa de declínio da função renal em comparação aos caucasoides. Esse estudo acrescenta que as taxas mais rápidas de progressão da DRC em negroides, pode ser explicada por diferenças sociodemográficas, como

fatores psicossociais, poluição ambiental e diferenças no acesso aos cuidados além, é claro, da predisposição genética (PERALTA et al., 2011).

Os achados aqui presentes quanto à escolaridade mostram que houve predomínio de participantes com baixa escolaridade, o que corrobora com outros estudos, refletindo, talvez, na dificuldade de compreensão da doença, contribuição para a não adesão ao tratamento e diminuição da chance de um diagnóstico precoce (TEIXEIRA et al., 2015; BRAGA et al., 2012). Entretanto, estudo realizado em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro teve maior frequência de indivíduos que já haviam concluído o ensino médio e atribuíram esses achados às facilidades de acesso ao ensino nos últimos anos (DA ROCHA et al., 2018).

Contudo, é mais comum encontrar na literatura, estudos que reforcem a baixa instrução como fator associado a maior frequência de DRC e tratamentos dialíticos (FREITAS et al., 2014; ZAMBONATO et al., 2008).

Quanto à renda os achados aqui encontrados coincidem com outras pesquisas, que afirmaram que a maioria dos participantes são idosos com baixa renda mensal, proveniente principalmente de aposentadorias (SANTOS et al., 2011; TAKEMOTO et al., 2011). Notadamente, a baixa renda mensal pode estar associada ao baixo nível de instrução da população estudada e esse fato leva a reflexão de que a falta de recursos financeiros e instrução pode estar associada à dificuldade de manutenção de autocuidado através de um tratamento adequado.

Entre as possíveis explicações para a associação entre baixo nível socioeconômico e DRC, encontram-se a dificuldade de acesso aos sistemas de saúde e o controle inadequado de doenças como hipertensão arterial e diabetes mellitus (ZAMBONATO et al., 2008). É importante destacar que os participantes do presente estudo proviam de um hospital universitário que atende exclusivamente pacientes do SUS.

Quanto à situação conjugal, constatou-se que mais da metade dos participantes (64,71%) tinha companheiro, semelhante ao resultado encontrado por Ribeiro et al. (2014) onde 60,94% eram casados. Outros estudos mostram o predomínio de indivíduos com companheiro, sendo esse apoio fundamental no enfrentamento da doença e na adesão ao tratamento (FERNANDES et al., 2015; NEGRETTI et al., 2014).

Já em Madeiro et al. (2010) apenas 9,7% dos participantes eram casados, o que demonstra a variabilidade desses resultados. Seria importante destacar a necessidade de o doente renal crônico idoso receber cuidados e apoio dos que estão próximos e ter um companheiro ou acompanhante pode contribuir para a melhora do suporte social relacionado às

complicações e progressão da DRC (MADEIRO et al., 2010).

Em relação aos hábitos de vida, como tabagismo e etilismo, os resultados mostraram que houve predomínio de participantes que afirmaram não serem fumantes ou etilistas, como já foi documentado por Soares, et al. (2013). Um estudo que avaliou associação entre esses hábitos adotados em uma população idosa e o declínio da função renal, encontrou associação com o tabagismo, porém não com o etilismo (DUTRA et al., 2014). Importante destacar um percentual razoável de participantes que eram ex-fumantes (45,88%), considerando que na literatura mundial, estudos apontam para o tabagismo como fator de risco para desenvolvimento da DRC (XIA et al., 2017; SOARES et a., 2013).

Já a relação entre consumo de álcool e DRC é considerada complexa e controversa na literatura científica mundial. Contudo, no estudo de Matsumoto et al. (2017) o consumo leve a moderado de álcool foi associado a menor incidência de proteinúria, porém em fumantes, essa relação foi ligeiramente atenuada o que sugere que individualmente o alcoolismo não representa tanto risco de desenvolvimento de problemas renais, como quando associado ao tabagismo (MATSUMOTO et al., 2017).

Quando se observou os resultados obtidos em relação aos índices antropométricos, foi evidente a maior frequência de participantes categorizados em excesso de peso, que incluem os indivíduos em sobrepeso com obesos. Essa condição por si já é um fator de risco importante para o desenvolvimento da DRC, uma vez que nessas condições de peso, o indivíduo tem uma hiperfiltração compensatória para atender as demandas metabólicas elevadas do aumento de peso corporal e esse aumento da pressão intraglomerular pode causar lesões no tecido renal a longo prazo (KOVESDY et al., 2017).

Resultado semelhante foi relatado por Dutra et al. (2014), onde 37,3% de sua amostra era de obesos, tendo esses diminuição da função renal em comparação aos eutróficos, enfatizando a importância desse fator para a progressão da DRC. Em estudo realizado em Israel observou-se em uma população de adolescentes que o sobrepeso e a obesidade foram associados a um risco significativamente maior de ter DRC estágio 5 em 25 anos (VIVANTE et al., 2012).

Em relação às comorbidades relatadas, verificou-se que 92,94% dos participantes eram hipertensos. Segundo Siviero et al. (2013), a hipertensão arterial pode assumir tanto o papel de causa de base como o de complicação da doença, sendo fundamental o seu controle rigoroso para minimizar a progressão da DRC.

Já em relação à diabetes mellitus e doença cardiovascular, houve predomínio de

participantes sem essas comorbidades, apesar dessas doenças serem geralmente associadas à DRC, levando a considerar a hipótese de que nessa população a principal comorbidade associada ao desenvolvimento da DRC foi a hipertensão.

Várias pesquisas apontam a hipertensão arterial e diabetes mellitus como as principais causas de DRC no Brasil e no mundo (MARINHO et al., 2017; DORADO DIAZ et al., 2011; SANTOS et al, 2011; PIVATO e ABREU, 2010) e continua sendo um desafio para profissionais principalmente para a atenção primária à saúde, identificá-las e tratá-las em seus estágios iniciais (FREITAS et al., 2014). O estudo de Lovre et al. (2018) destaca a diabetes mellitus como principal causa de DRC afirmando que sua incidência continua a subir.

Spaak (2017) sugere em seu estudo que a subespecialização progressiva da abordagem médica, fez com que cada um visse apenas “sua parte” aumentando o risco de subdiagnóstico e finaliza ressaltando que abordagens integradas centradas na pessoa reduziram progressão da doença e melhorariam a qualidade de vida.

Sabe-se que a prevalência da doença cardiovascular em pacientes com DRC é de 63% quando comparado a apenas 5,8% em pacientes sem DRC e que está diretamente relacionada com a gravidade da doença (USRDS, 2009), logo é sempre importante o acompanhamento dessa população no sentido de procurar formas de atuação que prorroguem o avanço da doença. Hill et al., (2016) cita que existe extensa evidência de que as intervenções são eficazes na redução de eventos cardiovasculares demonstrando a necessidade de iniciativas que prorroguem a progressão da DRC.

No caso do presente estudo, a maior porcentagem dos participantes não tinha sido diagnosticada com nenhuma DCV até o momento da pesquisa e isso pode estar relacionado com o fato da maior parte deles estarem sendo acompanhados periodicamente por equipe de cuidado multiprofissional, impactando de forma positiva sobre controle da progressão da doença.

A Tabela 3 nos mostra os valores médios dos marcadores inflamatórios e alguns dados laboratoriais importantes no acompanhamento de doentes renais, como por exemplo a contagem de leucócitos, plaquetas, ureia e creatinina. Destaca-se aqui a importância de considerar o uso de marcadores como a RNL e a RPL uma vez que podem representar o perfil inflamatório dessa população mesmo estando com os parâmetros hematológicos dentro da faixa de normalidade, como no caso desse estudo, podendo ser obtidos sem custo adicional.

Estudos enfatizam a necessidade da realização de exames laboratoriais para a população de doentes renais em tratamento conservador, possibilitando traçar melhor conduta terapêutica

e postergar a entrada desses pacientes na terapia renal substitutiva (DA ROCHA et al., 2018).

Cada tipo de leucócito, incluindo neutrófilos e linfócitos, tem um papel na inflamação sendo fundamentais na maioria dos processos que causam danos aos órgãos, como por exemplo, o dano renal (PARLAR e SASKIN, 2018). No presente estudo, foi identificado que os valores de RNL e RPL foram significativamente altos em pacientes com inflamação, corroborando com Chávez Valencia et al. (2017) que destacaram que esses marcadores podem ser usados para identificar pacientes em hemodiálise com inflamação.

Resultado semelhante ao nosso foi obtido por Ahbap et al (2016) que concluíram que tanto a RNL como a RPL foram mais altos em doentes renais em estágio 5 com inflamação. Ao compará-los com PCRus também identificaram que houve correlação positiva entre os marcadores e a PCRus. Ele destaca a vantagem da RNL e RPL serem um método simples, relativamente barato e universalmente disponível na avaliação da inflamação.

Em relação à RNL, a diferença entre os grupos com e sem inflamação foi estatisticamente significativa ($p = 0,045$), demonstrando assim que é efetivo como marcador inflamatório nessa população.

Muitos estudos tratam das vantagens do uso da RNL. Pesquisa realizada com pacientes em diálise peritoneal, mostrou que valor alto de RNL esteve associado a uma maior probabilidade de iniciar a terapia renal substitutiva (LU et al., 2018). Malhotra et al., (2015) concluíram que, em pacientes em hemodiálise, a RNL poderia servir como um marcador substituto potencial para a PCRus, podendo ser um teste de inflamação sistêmica útil, principalmente em locais onde os recursos são limitados. Okyay et al., (2013) observaram que a determinação da RNL é fácil e barata e pode fornecer informações significativas sobre o estado inflamatório na DRC.

Da mesma forma, a RPL obteve uma diferença significativa ($p = 0,004$) quando comparados pacientes com e sem inflamação. Ela é considerada um parâmetro hematológico recentemente definido que está associado a ambas vias de agregação e inflamação e pode ser mais valioso que a contagem plaquetária ou linfocitária isolada (PARLAR e SASKIN, 2018). Outra pesquisa cita que a RPL é um biomarcador simples, efetivo e barato para pacientes submetidos a nefrolitotomia e que um valor acima de 114,1 deveria ser monitorado cuidadosamente nessa população, uma vez que pacientes com valores acima desse ponto de corte tem maior probabilidade de desenvolver Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (CETINKAYA et al., 2017).

No que concerne a comparação entre a PCRus, método utilizado na prática clínica para

detecção de inflamação nessa população e ao marcadores aqui avaliados, houve correlação positiva significativa entre RPL e PCR-us, porém não significativa entre RNL e PCR-us. Resultado semelhante ao encontrado por Chávez Valencia et al (2017) que fizeram essa análise em pacientes em hemodiálise e observaram que houve correlação entre RPL e PCRus, porém não foi significativa entre RNL e PCR. Outro estudo corroborou com os achados constatando que em pacientes com DRC, tanto RNL como RPL se correlacionaram positivamente com outros marcadores inflamatórios, como a PCRus (OKYAY et al., 2013).

Achado semelhante ao presente estudo foi encontrado em pesquisa realizada na Turquia com pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal que constatou que a RPL foi superior em relação à RNL e se correlacionava positivamente com outros marcadores inflamatórios, como as citocinas ($r = 0.371$, $p = 0.003$ vs. $r = 0.263$, $p = 0.04$, respectivamente) e TNF- α ($r = 0.334$, $p = 0.008$ vs. $r = 0.273$, $p = 0.032$, respectivamente). O autor destacou a RPL como um marcador simples e universalmente disponível que pode ser usado pelos profissionais de saúde como primeiro método de avaliação da inflamação antes de outros procedimentos mais dispendiosos e invasivos (TURKMEN et al, 2013).

Em alguns estudos a RNL se destacou como marcador inflamatório sendo superior a outros marcadores como a PCR e interleucinas e em alguns desfechos como preditor de lesão renal aguda em pacientes com sepse e preditor de eventos cardiovasculares em doentes renais em estágio avançado. (ABE et al., 2015; YILMAZ et al., 2015).

Neuen et al (2016) avaliou a RNL e concluiu que é um indicador prático, econômico e fácil de usar sendo correlacionado positivamente com a PCRus.

O estudo de Malhotra et al (2015) concluiu que a RNL pode ser um marcador substituto da PCRus em locais onde ela não pode ser realizada rotineiramente (devido a metodologia empregada e/ou ao custo financeiro elevado).

Este trabalho mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre o estágio da DRC e a presença da inflamação. De forma semelhante, uma pesquisa recente que trabalhou apenas com a RNL concluiu que ela foi um bom indicador de inflamação para DRC, porém não seria um preditor independente da progressão da doença. Destaca-se que valores altos de RNL podem indicar pacientes em estágios mais avançados da DRC em vez de predizer a progressão da doença (ALTUNOREN et al., 2019).

Já Tonyali et al. (2018) em uma pesquisa com 224 pacientes, encontrou associação entre a inflamação e o estágio da DRC em pacientes submetidos a nefrectomia. Um fato a ser considerado seria o número amostral do presente estudo ter sido pequeno o que pode ter

contribuído diretamente para a ausência de associação entre o estágio da DRC e a presença de inflamação.

Quanto a acurácia e performance global dos marcadores avaliados, ficou demonstrado que a RPL foi um melhor teste diagnóstico que a RNL para verificar de presença de inflamação nessa população. Assim também foi definido o melhor ponto de corte para os dois marcadores, sendo de 1,98 para RNL e 116.07 para RPL.

Existe muita variabilidade nos valores de ponto de corte desses marcadores na literatura mundial. Tonyali et al. (2018) encontraram ponto de corte de 3,18 para RNL em pacientes no pós-operatório de nefrectomia parcial ou radical e já na pesquisa de Yilmaz et al.(2015), que trabalharam com casos de sepse severa e lesão renal aguda, o valor do ponto de corte de RNL foi de 10,5. Em relação à RPL foram encontrados valores de ponto de corte de 114,1 em pacientes no pós-operatório de nefrolitotomia percutânea (CETINKAYA et al., 2017), e de 136,85 em pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares (PARLAR e SASKIN, 2018), levando-nos a acreditar que isso está relacionado a diferenças no desenho do estudo e na população alvo; bem como regionais.

7 CONCLUSÃO

Este estudo se propôs a avaliar a sensibilidade e especificidade da relação neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos como marcadores da inflamação em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. Os pacientes avaliados apresentaram alta prevalência de idosos do sexo feminino, hipertensos, com excesso de peso e predominantemente se encontravam no estágio III da DRC.

Os resultados apontam que tanto a RNL como a RPL tiveram valores maiores em pacientes com inflamação de baixo grau. A RPL foi superior à RNL quando avaliada a correlação com a PCRus. Não foi encontrada associação entre o perfil inflamatório e o estágio de DRC. Este estudo sugere que valores de RPL=116,07 e RNL=1,98 sejam os pontos de corte mais adequados para detectar inflamação na população estudada.

Considerando todos os achados a RPL apresentou maior sensibilidade e especificidade que a RNL para detectar a inflamação em pacientes renais crônicos em tratamento conservador.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como limitações desse estudo podemos citar o fato de ser um estudo transversal, com amostra de conveniência relativamente pequena para algumas análises estatísticas, não podendo ser definida relação de efeito nas descobertas desse estudo. Entretanto foi realizado em um centro de referência de prevenção e tratamento de DRC de uma capital que concentra uma amostra representativa da população do estado.

Ainda existem poucos estudos na literatura que avaliam a atividade da RNL e RPL em relação a outros marcadores inflamatórios em pacientes com DRC. E no nosso estudo foi encontrada associação entre os valores da RNL e RPL e a presença da inflamação, mostrando a necessidade de estudos maiores e prospectivos para investigar o uso desses marcadores em pacientes com DRC e sua implementação na prática clínica.

Nesse sentido, poderiam ser fornecidos subsídios para que a equipe de saúde, utilizassem a RPL como um teste de triagem, principalmente na atenção básica, para que tenha uma percepção quanto ao impacto da inflamação crônica na vida dessa população, contribuindo para gerar mudanças condizentes com a realidade.

REFERÊNCIAS

ABDULKHALEQ, L. A. et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: a review. **Vet World**, v. 11, n. 5, p. 627-635, May 2018. ISSN 0972-8988.

ABE, T. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. **Clin Exp Nephrol**, v. 19, n. 4, p. 718-24, Aug 2015. ISSN 1342-1751.

ABENSUR, H. **Biomarcadores na nefrologia**. Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2011.

ABRANTES, R. D. **Comportamento da proteína C reativa ultrasensível na revascularização do miocárdio com e sem circulação extracorpórea**. 2018. USP, São Paulo.

AFARI, M. E.; BHAT, T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 14, n. 5, p. 573-7, 2016. ISSN 1477-9072.

AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013-02 2013. ISSN 0104-4230. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000100016 > (=pt >).

AHBAP, E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. **Clin Nephrol**, v. 85, n. 4, p. 199-208, Apr 2016. ISSN 0301-0430 (Print) 0301-0430.

AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on inflammation in chronic kidney disease. **Blood Purif**, v. 39, n. 1-3, p. 84-92, 2015. ISSN 0253-5068.

AKDOGAN, M.; USTUNDAG-BUDAK, Y.; HUYSAL, K. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients. **Clin Ophthalmol**, v. 10, p. 1797-1801, 2016. ISSN 1177-5467 (Print) 1177-5467.

ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018-06-04 2018. ISSN 0101-2800. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002018000200122 > (=pt >).

ALTUNOREN, O. et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression? **Int Urol Nephrol**, v. 51, n. 1, p. 129-137, Jan 2019. ISSN 0301-1623.

AN, X. et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients. **Int Urol Nephrol**, v. 44, n. 5, p. 1521-8, Oct 2012. ISSN 0301-1623.

AZAB, B. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. **Angiology**, v. 64, n. 6, p. 456-65, Aug 2013. ISSN 0003-3197.

BALTA, S.; OZTURK, C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. **Platelets**, v. 26, n. 7, p. 680-1, 2015. ISSN 0953-7104.

BARBOSA, A. C. D. S. C.; SALOMON, A. L. R. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão proteica. **Comun. ciênc. saúde**, p. 111-125, 2012.

BARRETO, S. M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **J Epidemiol Community Health**, v. 70, n. 4, p. 380-9, Apr 2016. ISSN 0143-005x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2015-205834> >.

BASTOS, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em usuários ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n.1, p. 93-108, 2011.

BASTOS, R. M. et al. [Prevalence of chronic kidney disease, stages 3, 4 and 5 in adults]. **Rev Assoc Med Bras** (1992), v. 55, n. 1, p. 40-4, Jan-Feb 2009. ISSN 0104-4230 (Print)0104-4230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

BRADBURY, B.; KRISHNAN, M.; CRITCHLOW, C. Correlation of C-reactive protein (CRP) levels and markers of disease severity in hemodialysis (HD) patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 35, p. 465A, 2006.

BRAGA, F. L. M. et al. Disfunção renal e marcadores inflamatórios em hipertensos atendidos em hospital universitário. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 6, p. 538-45, 2013.

BRASIL. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Ministério da Saúde. Brasília-DF 2014.

BRASIL. **Introdução à gestão de custos em saúde**. Ministério da Saúde/Organização Pan-Americana da Saúde, Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 26000, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

CATABAY, C. et al. Lymphocyte Cell Ratios and Mortality among Incident Hemodialysis Patients. **Am J Nephrol**, v. 46, n. 5, p. 408-416, 2017. ISSN 0250-8095.

CETINKAYA, M. et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A New Factor for Predicting Systemic Inflammatory Response Syndrome after Percutaneous Nephrolithotomy. **Urol J**, v. 14, n. 5, p. 4089-4093, Aug 29 2017. ISSN 1735-1308.

CHÁVEZ VALENCIA, V. et al. Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. **Nefrologia (English Edition)**, v. 37, n. 5, p. 554-556, 2017. ISSN 20132514. Disponível em: <

<http://www.revistanefrologia.com/en-inflammation-in-hemodialysis-their-correlation-articulo-S2013251417301554ER> >.

CHEVALIER, R.L., THORNHILL, B.A., FORBES, M.S., KILEY, S.C. Mechanisms of renal injury and progression of renal disease in congenital obstructive nephropathy. **Pediatr Nephrol**, v. 25, p. 687-97, 2010.

CRPHS. Indianópolis: Roche Diagnostics®, 2017. Bula.

DAI, L. et al. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. **Contrib Nephrol**, v. 191, p. 32-43, 2017. ISSN 0302-5144.

DA ROCHA, I. A. et al. O Custo do Atendimento aos Pacientes com Doença Renal Crônica (Drc), em Fase Não Dialítica de um Hospital Universitário. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 647-655, July 2018. ISSN 2175-5361. Disponível em: <<http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/6140>>. Acesso em: 31 aug. 2019. doi:<http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i3.647-655>.

DI LULLO, L. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. **Heart Fail Rev**, v. 20, n. 3, p. 259-72, May 2015. ISSN 1382-4147.

DORADO DIAZ, A. et al. Characteristics of patients registered with chronic renal disease in Castilla y Leon and survival analysis of transplanted patients and their grafts. **Nefrologia**, v. 31, n. 5, p. 579-86, 2011. ISSN 0211-6995.

DUFFY, B. K. et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. **Am J Cardiol**, v. 97, n. 7, p. 993-6, Apr 1 2006. ISSN 0002-9149.

DUNCAN, J. L.; DARGIE, J. D. The pathogenesis and control of strongyle infection in the horse. **J S Afr Vet Assoc**, v. 46, n. 1, p. 81-5, Mar 1975. ISSN 1019-9128.

DUTRA, M. C. et al. Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 3, p. 297-303, 2014. ISSN 0101-2800.

EDDY, A.A. Progression in chronic kidney disease. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 12, p. 353-65, 2005.

EFE, E. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio but not neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts high on-treatment platelet reactivity in clopidogrel-treated patients with acute coronary syndrome. **Indian J Pharmacol**, v. 48, n. 4, p. 355-359, Jul-Aug 2016. ISSN 0253-7613.

ELYASINIA, F. et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. **Acta Med Iran**, v. 55, n. 4, p. 228-232, Apr 2017. ISSN 0044-6025.

ENE-IORDACHE, B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. **Lancet Glob Health**, v. 4, n. 5, p. e307-19, May 2016. ISSN 2214-109x.

ETHIER, J. L. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res**, v. 19, n. 1, p. 2, Jan 5 2017. ISSN

1465-5411.

FERNANDES, M. et al. Pacientes em hemodiálise com diagnóstico de enfermagem volume de líquidos excessivo: aspectos socioeconômicos e clínicos. **Cogitare Enfermagem**, v. 20, 03/31, 2015.

FERREIRA, C. D. M. **Análise de custos da doença renal crônica nos estágios 3 a 5 pré-dialítico para o Sistema Único de Saúde**. 2012, UFJF, Minas Gerais.

FREITAS, E. B.; BASSOLI, F. A.; VANELLI, C. P. Perfil Sociodemográfico de indivíduos portadores de doença renal crônica em tratamento dialítico: estudo descritivo. **HU Revista**, v. 39, n. 1 e 2, 12/10 2014. Disponível em: < <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2023> >. Acesso em: 2019/07/02.

GERARD, C., ROLLINS, B.J. Chemokines and disease. **Nat Immunol**, v. 2, p. 108-15, 2001.

GOODMAN, D. A.; GOODMAN, C. B.; MONK, J. S. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. **Am Surg**, v. 61, n. 3, p. 257-9, Mar 1995. ISSN 0003-1348.

HILL, N. R. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. In: (Ed.). **PLoS One**, v.11, 2016. ISBN 1932-6203 (Electronic).

HUAIARA, R. M. N. H. **Validação de um registro e caracterização de uma coorte de usuários com doença renal crônica pré-dialítica em um centro multiprofissional de atendimento em doenças crônicas não transmissíveis**. 2017. 75 (Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

HUANG, Q. T. et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Cell Physiol Biochem**, v. 41, n. 6, p. 2411-2418, 2017. ISSN 1015-8987.

HUANG, X. Z. et al. An Elevated Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. **Dis Markers**, v. 2017, p. 1053125, 2017. ISSN 0278-0240.

ISHIZUKA, M.; SHIMIZU, T.; KUBOTA, K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. **Int Surg**, v. 97, n. 4, p. 299-304, Oct-Dec 2012. ISSN 0020-8868.

JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260-72, Jul 20 2013. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60687-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60687-x) >.

KAHRAMANCA, S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. **Ulus Travma Acil Cerrahi Derg**, v. 20, n. 1, p. 19-22, Jan 2014. ISSN 1306-696X.

KAPLAN, Z. S.; JACKSON, S. P. The role of platelets in atherothrombosis. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2011, p. 51-61, 2011. ISSN 1520-4383.

KATO, A. et al. A comparison of systemic inflammation-based prognostic scores in patients on regular hemodialysis. **Nephron extra**, v. 3, n. 1, p. 91-100, 2013. ISSN 1664-5529. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403910> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884192/> >.

KDIGO, A. K. I. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney Int Suppl**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012.

KIMMEL, P. L. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. **Kidney international**, v. 54, n. 1, p. 236-244, 1998. ISSN 0085-2538.

KIRSZTAJN, G. M. et al. Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 36, n. 1, p. 63-73, 2014.

KLAHR, S., MORRISSEY, J. Progression of chronic renal disease. **Am J Kidney Dis**, v. 41, p. S3-S7, 2003.

KOVESDY, C. P. et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. In: (Ed.). **J Nephrol. Italy**, v.30, 2017. p.1-10. ISBN 1724-6059 (Electronic) 1121-8428 (Linking).

KRANE, V.; WANNER, C. Statins, inflammation and kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v. 7, n. 7, p. 385-97, May 31 2011. ISSN 1759-5061.

KUGLER, E. et al. C reactive protein and long-term risk for chronic kidney disease: a historical prospective study. **J Nephrol**, v. 28, n. 3, p. 321-7, Jun 2015. ISSN 1121-8428.

LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, 150: 604 - 612; 2009.

LI, X. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma of the upper urinary tract and bladder: a systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 37, p. 62681-62692, 2016. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28977980> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC5617540/> >.

LIEW, K. Y.; ZULKIFLEE, A. B. Neutrophil-lymphocyte ratios in the prognostication of primary non-metastatic nasopharyngeal carcinoma. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 84, n. 6, p. 764-771, Nov - Dec 2018. ISSN 1808-8686.

LOVRE, D. et al. Managing Diabetes and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 47, n. 1, p. 237-257, Mar 2018. ISSN 0889-8529.

LU, X. et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. **Kidney Blood Press Res**, v. 43, n. 2, p. 490-499, 2018. ISSN 1420-4096.

MADEIRO, A. C. et al. Adesão de portadores de insuficiência renal crônica ao tratamento de

- hemodiálise. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, n. 4, p. 546-551, 2010. ISSN 0103-2100.
- MACKAY, C.R. Chemokines: immunology's high impact factors. **Nat Immunol**, v. 2, p. 95-101, 2001.
- MALHOTRA, R. et al. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Serum Albumin Levels with C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients: Results from 2 International Cohort Studies. **Nephron**, v. 130, n. 4, p. 263-70, 2015. ISSN 1660-8151.
- MARINHO, B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, 2017. ISSN 1414-462X.
- MATSUMOTO, A. et al. The association of alcohol and smoking with CKD in a Japanese nationwide cross-sectional survey. **Hypertension Research**, v. 40, p. 771, 03/09/online 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/hr.2017.25> >.
- NARANJO, M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Acute Cellular Rejection in the Kidney Allograft. **Annals of transplantation**, v. 23, p. 467-474, 2018. ISSN 2329-0358/1425-9524. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29987271> >. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC6248021/> >.
- NEGRETTI, C. D.; MESQUITA, P. G. M.; DO VALE BARACHO, N. C. Perfil Epidemiológico de Pacientes Renais Crônicos em Tratamento Conservador em um Hospital Escola do Sul de Minas/Epidemiological Profile of Chronic Renal Failure Patients on Conservative Treatment in a Hospital in Southern School of Minas. **Revista Ciências em Saúde**, v. 4, n. 4, p. 49-60, 2014. ISSN 2236-3785.
- NEUEN, B. L. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. **Ren Fail**, v. 38, n. 1, p. 70-6, 2016. ISSN 0886-022x.
- OKYAY, G. U. et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. **Renal Failure**, v. 35, n. 1, p. 29-36, 2013/02/01 2013. ISSN 0886-022X. Disponível em: < <https://doi.org/10.3109/0886022X.2012.734429> >.
- ORGANIZATION, W. H. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. **World Health Organization**, 2000. ISBN 9241208945.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE et al. **Relatório de status global sobre o álcool 2004**, Organização Mundial da Saúde, 2004.
- PARLAR, H.; ŞAŞKIN, H. Are pre and postoperative platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio associated with early postoperative AKI following CABG? **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 33, n. 3, p. 233-241, 2018. ISSN 0102-7638.
- PASSOS, V. M.; BARRETO, S. M.; LIMA-COSTA, M. F. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study. **Braz J Med Biol Res**, v. 36, n. 3, p. 393-401, Mar 2003. ISSN 0100-879X

PERALTA, C. A. et al. Racial and Ethnic Differences in Kidney Function Decline among Persons without Chronic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 7, p. 1327-1334, 2011. Disponível em: < <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/22/7/1327.full.pdf> >.

PIVATTO, D. R.; ABREU, I. S. Principais causas de hospitalização de pacientes em hemodiálise no município de Guarapuava, Paraná, Brasil. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 31, p. 515-520, 2010. ISSN 1983-1447. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472010000300015&nrm=iso >.

PRODROMIDOU, A. et al. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. **Inflamm Res**, v. 66, n. 6, p. 467-475, Jun 2017. ISSN 1023-3830.

RAO, M. et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. **Kidney Int**, v. 72, n. 5, p. 549-56, Sep 2007. ISSN 0085-2538.

RESENDE, L. M. H.; VIANA, L. D. G.; VIDIGAL, P. G. **Protocolos Clínicos dos Exames Laboratoriais. Secretaria do Estado de Minas Gerais**. Universidade Federal de Minas Gerais, 2009.

RIBEIRO, I. P. et al. **Perfil Epidemiológico dos portadores de insuficiência renal crônica submetidos à terapia hemodialítica**. 2014, v. 5, n. 3/4, p. 5, 2014-12-15 2014. ISSN 2357-707X. Disponível em: < <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/567> >

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição epidemiologia e classificação. **J Bras Nefrol**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004. ISSN 0101-2800.

ROSSDALE, P. D. et al. Response of the adrenal cortex to tetracosactrin (ACTH1-24) in the premature and full-term foal. **J Reprod Fertil Suppl**, v. 32, p. 545-53, 1982. ISSN 0449-3087.

RUIZ-ORTEGA, M. et al. Proinflammatory actions of angiotensins. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 10, n. 3, p. 321-329, 2001. ISSN 1062-4821.

SALGADO FILHO, N.; BRITO, D. J. D. A. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**, v. 28, n. supl 2, p. 1-5, 2006.

SANTOS, A. M. D.; DE LUCENA, N. M. G.; DO VALE, A. M. T. Caracterização Sociodemográfica de idosos com doença renal crônica submetidos a tratamento dialítico em um hospital filantrópico. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 4, p. 7-12, 2011. ISSN 2317-6032.

SANTOS, H. O.; IZIDORO, L. F. M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Disease Risk Assessment. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 5, p. 532-537, 2018. ISSN 2359-5647.

SESSO, R. C. et al. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017. ISSN 0101-2800.

SIVIERO, P.; MACHADO, C.J.; RODRIGUES, R.N. **Doença Renal Crônica: um agravamento de proporções crescentes na população brasileira**. Textos para discussão CEDEPLAR, UFMG, v. 467, 2013.

SOARES, G. L. et al. Perfil Epidemiológico de Pacientes Renais Crônicos em Tratamento Hemodialítico: um estudo descritivo/Epidemiological profile of chronic renal failure patients on hemodialysis: a descriptive study. **Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos**, v. 1, n. 1, p. 23-30, 2013. ISSN 2317-8426.

SPAACK, J. Novel combined management approaches to patients with diabetes, chronic kidney disease and cardiovascular disease. **J R Coll Physicians Edinb**, v. 47, n. 1, p. 83-87, Mar 2017. ISSN 1478-2715.

STENVINKEL, P. et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? **Kidney international**, v. 62, n. 5, p. 1791-1798, 2002. ISSN 0085-2538.

STONER, L. et al. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. **Clin Biochem**, v. 46, n. 15, p. 1353-71, Oct 2013. ISSN 0009-9120.

STREETZ, K.L., WUSTEFELD, T., KLEIN, C., MANNS, M.P., TRAUTWEIN, C. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver. **Cell Mol Biol (Noisy-legrand)**, v. 47, p. 661-73, 2001.

SULIMAN, M. E.; STENVINKEL, P. Contribution of inflammation to vascular disease in chronic kidney disease patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 19, n. 3, p. 329, 2008. ISSN 1319-2442.

TAKEMOTO, A. Y. et al. Avaliação da qualidade de vida em idosos submetidos ao tratamento hemodialítico. **Revista Gaúcha de enfermagem**, v. 32, n. 2, p. 256, 2011. ISSN 1983-1447.

TEIXEIRA, F. I. R. et al. Sobrevida de pacientes em hemodiálise em um hospital universitário. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, p. 64-71, 2015. ISSN 0101-2800. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000100064&nrm=iso>.

TONYALI, S. et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? **Ren Fail**, v. 40, n. 1, p. 209-212, Nov 2018. ISSN 0886-022x.

TRACEY, K.J. The inflammatory reflex. **Nature**, v.420, p. 853-9, 2002.

TRAVASSOS, Claudia; WILLIAMS, David R. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. **Cadernos de saúde pública**, v. 20, p. 660-678, 2004.

TURKMEN, K. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. **Hemodial Int**, v. 17, n. 3, p. 391-6, Jul 2013. ISSN 1492-7535.

USRDS. Chronic kidney disease in the adult NHANES population 2009. In. **USRDS Annual Report Data**. Disponível em: <https://www.usrds.org/2009/pdf/V1_01_09.PDF>.

VALGA, F. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. **Nefrologia**, Feb 16 2019. ISSN 0211-6995.

VANHOLDER, R. et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. **Nat Rev Nephrol**, v. 13, n. 7, p. 393-409, Jul 2017. ISSN 1759-5061. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.63>>.

VASCONCELOS, P. A. **Avaliação da atividade anti-inflamatória do composto LQFM 147, um candidato a protótipo de fármaco**. 2016.

VIANNA, H. R. et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 3, p. 351-364, 2011. ISSN 0101-2800.

VIVANTE, A. et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. **Archives of internal medicine**, v. 172, n. 21, p. 1644-1650, 2012. ISSN 1538-3679/0003-9926. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108588>>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941233/>>.

WANG, V. et al. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. **Semin Nephrol**, v. 36, n. 4, p. 319-30, Jul 2016. ISSN 0270-9295. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.008>>.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017. ISSN 0140-6736. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)>. Acesso em: 07/04/2019.

XIA, J. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Nephrol Dial Transplant**, v. 32, n. 3, p. 475-487, Mar 1 2017. ISSN 0931-0509.

YILMAZ, H. et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? **Ren Fail**, v. 37, n. 2, p. 225-9, Mar 2015. ISSN 0886-022x.

YODYING, H. et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ann Surg Oncol**, v. 23, n. 2, p. 646-54, Feb 2016. ISSN 1068-9265.

YOSHITOMI, R. et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. **Ren Fail**, v. 41, n. 1, p. 238-243, 2019. ISSN 0886-022x.

YUAN, Q. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). **J Transl Med**, v. 17, n. 1, p. 86, Mar 15 2019. ISSN 1479-5876.

ZAMBONATO, T. K.; THOMÉ, F. S.; GONÇALVES, L. F. S. Perfil socioeconômico dos pacientes com doença renal crônica em diálise na região noroeste do Rio Grande do Sul. **J bras**

nefrol, v. 30, n. 3, p. 192-9, 2008.

ZHANG, M. et al. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. **Biomed Res Int**, v. 2017, p. 9503025, 2017.

ZHENG, J. et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. **Cell Physiol Biochem**, v. 44, n. 3, p. 967-981, 2017. ISSN 1015-8987.

ZHU, Y. et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 443, Apr 18 2018. ISSN 1471-2407.

APÊNDICES

APÊNDICE I – QUESTIONÁRIO DA PESQUISA



INFLAMAÇÃO E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO DIALÍTICOS, SÃO LUÍS-MA.

BLOCO A: DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1. Data da Entrevista: ____/____/____ Turno: () manhã () Tarde Entrevistador: _____	
2. Nome do Paciente: _____ 3. ID _____	
4. Equipe:	5. Estágio da DRC:
6. Telefones: _____	
7. Data de Nascimento: ____/____/____	8. Idade: _____ anos
09. Situação Conjugal: (1) Solteiro (3) União Consensual (mora junto) (2) Casado (4) Viúvo (5) Separado	10. Onde reside: (1) São Luís (2) Interior

BLOCO B: DADOS DEMOGRÁFICOS, ECONÔMICOS E SOCIAIS

11. Total de moradores no domicílio: _____	12. Qual a renda média familiar* total em reais? R\$: _____
*Renda familiar corresponde à soma dos rendimentos dos componentes da família, incluindo participação em projetos do governo (Ex: Bolsa Família)	
13. Qual a cor da sua pele? (1) Branca (2) Preta / negra (3) Parda / mulata / morena / cabocla (4) Amarelo / Oriental (5) Indígena (6) Não sabe (7) Outros	

CONTINUAÇÃO DOS DADOS DEMOGRÁFICOS, ECONÔMICOS E SOCIAIS.

15. Até que série o chefe de família* estudou? _____	16. Até que série o paciente estudou? _____
*O Chefe de Família está representado pelo membro (homem/mulher) que detém a maior renda.	
17. Água encanada: (1) Sim (2) Não	18. Rua pavimentada: (1) Sim (2) Não

BLOCO C: DADOS ANTROPOMÉTRICOS (Data: ____ / ____ / ____)

19. Peso Aferido: _____ (Kg)	20. Altura: _____ (m)
21. Circunferência da Cintura: _____ (cm)	22. Circunferência Abdominal: _____ (cm)
23. Circunferência do Braço: _____ (cm)	24. Circunferência do Quadril: _____ (cm)
25. Circunferência da Coxa: _____ (cm)	26. Circunferência do Pescoço: _____ (cm)
27. PCT : _____ / _____ / _____ (mm)	28. Circunferência da Panturrilha: _____ (cm)
29. PCSE : _____ / _____ / _____ (mm)	30. PCB : _____ / _____ / _____ (mm)
31. DAS: _____ / _____ (cm)	32. PCSI : _____ / _____ / _____ (mm)
33. MARCHA : _____ / _____ / _____ _____	34. MAP: _____ / _____ / _____ (mm)
35. FPM : _____ / _____ / _____ (kg)	36. ACT/ Peso Total _____ (%)
37. Ângulo de fase: _____ _____ (°)	38. Capacitância: _____ (pF)
39. Resistência: _____ (ohms)	40. Reactância: _____ (ohms)
41. Massa celular corporal: _____ (Kg) _____ (%)	42. Massa extracelular: _____ (Kg) _____ (%)
43. Massa Magra: _____ (Kg) _____ (%)	44. Massa Gorda: _____ (Kg) _____ (%)
45. ME/MCC: _____ _____	46. TMB: _____ cals
47. Água intracelular: _____ (ℓ) _____ (%)	48. Água extracelular: _____ (ℓ) _____ (%)

49. Água Corporal Total: _____ (ℓ)	50. ACT/ Massa Magra: _____ (%)
------------------------------------	---------------------------------

BLOCO D: HÁBITOS DE VIDA

51. Você é fumante? (1) sim (2) não (3) parou	55. Se “SIM” ou “PAROU” há quanto tempo? _____ _____
52. Se “SIM”, quantos cigarros por dia? _____ und	56. Consome bebidas alcoólicas? (1) sim (2) não (3) parou
53. Se “SIM”, quanto tempo consome bebida alcoólica? _____ anos	57. Qual a frequência que consome bebida alcoólica? (1) todos os dias (2) 4-6vezes/sem (3) 2-3 vezes/sem (4) <2vezes/sem
54. Qual tipo de bebida alcoólica você MAIS consome? (1) cerveja (2) cachaça (3) uísque (4) vinho (5) outras	58. Qual a quantidade de bebida alcoólica que consome? _____ _____ Ex: 1 lata de cerveja, 1 copinho de cachaça, 1 dose de uísque, 1 taça de vinho

BLOCO E: EXAME CLÍNICO E CO-MORBIDADES

59. HAS: (1) Presente (2) Ausente	61. DM: (1) Presente (2) Ausente
60. DCV: (1) Presente (2) Ausente	62. OUTRAS: (1) Presente (2) Ausente _____ _____
63. Doença de Base: _____	

APÊNDICE II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Nº: _____

TÍTULO: INFLAMAÇÃO E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS NÃO DIALÍTICOS, SÃO LUÍS-MA

A) A PROPOSTA

A farmacêutica Andrea Martins Melo Fontenele gostaria de convidá-lo a participar de um estudo para analisar inflamação e risco cardiovascular em pacientes renais crônicos não dialíticos.

B) Procedimento

Se você concordar em participar, as seguintes coisas acontecerão: 1. Você responderá a um questionário que investigará seus dados sociodemográficos e econômicos (questões referentes a idade, renda e tipo de moradia, por exemplo); 2. Você será submetido a um exame físico. O exame físico, que é o mesmo que você já realiza na rotina deste serviço é feito para avaliar a sua saúde geral e descobrir outros fatores que podem afetar o plano de tratamento. Isto levará cerca de 20 minutos.

C) Riscos e Desconforto

Os riscos para o desenvolvimento de complicações são raros, pois a maioria dos dados serão coletados da rotina de exames físicos e laboratoriais, já estabelecida pelo serviço, entre eles a coleta de sangue para acompanhamento de seu estado geral, podendo causar algum hematoma que, caso ocorra, será prontamente resolvido pela equipe médica e de enfermagem do serviço, como consta nos procedimentos operacionais padronizados do serviço. Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são raros. Algumas das questões que constam do questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso você ache necessário, poderá interromper a entrevista a qualquer momento e também contar com o apoio dos profissionais Psicólogos do Serviço.

D) Benefícios

Os testes de rotina irão auxiliar na investigação do seu estado de saúde. Isto poderá trazer benefício direto para você ao participar deste estudo, como também auxiliar outros pacientes com sintomas similares no futuro.

E) Custo

Você não será cobrado por qualquer dos procedimentos realizados no estudo.

F) Reembolso

Você não será reembolsado por participar deste estudo.

G) Confiabilidade dos dados

A participação em projetos de pesquisa pode resultar em perda de privacidade, entretanto, procedimentos serão tomados pelos responsáveis por este estudo, no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você irá fornecer. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos em computador e estes serão mantidos arquivados em local reservado. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida.

H) Compensação por injúria

Se você sofrer qualquer injúria como resultado da sua participação neste estudo, ou se acreditar que não tenha sido tratado razoavelmente, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável por este estudo, A farmacêutica Andrea Martins Melo Fontenele ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário do HUUFMA. Entretanto, comitê o não prevê nenhuma forma de compensação financeira por possíveis injúrias. Para qualquer outra informação deverá contatar o médico responsável.

I) Questões

Você tem plena liberdade de participar da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Este termo de consentimento será elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você que foi convidado a participar da pesquisa ou por seu representante legal e também pelo pesquisador responsável. Se você tiver alguma pergunta a respeito dos seus direitos como participante deste estudo de pesquisa, você deverá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário do HUUFMA localizado na Rua Barão de Itapary nº 227, Centro. São Luís-MA, local para o qual este projeto de pesquisa foi submetido para análise e aprovação.

J) Consentimento

Lembramos que a sua PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA É VOLUNTÁRIA. Você tem o direito de não concordar em participar ou mesmo de retirar-se do estudo em qualquer momento

que queira, sem riscos para o seu tratamento médico. Se você desejar e concordar em participar, deve assinar na linha abaixo.

Nome do paciente: _____

CPF/ID: _____

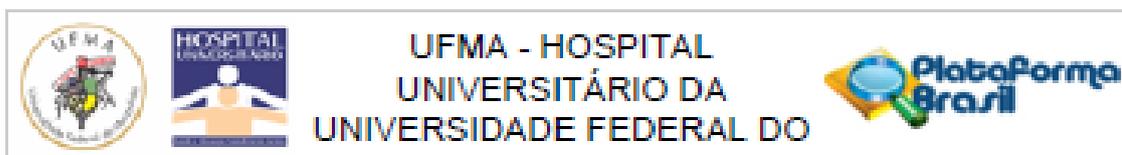
Assinatura do paciente ou responsável: _____

Data: __/__/__

Para suas dúvidas éticas entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Telefone (98) 2109 1250, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís - MA. CEP- 65.020-070. Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

ANEXOS

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLAMAÇÃO E RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES RENAIS CRÔNICOS NÃO DIALÍTICOS, SÃO LUÍS-MA

Pesquisador: Elaine Viana Hortegal

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 63593516.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.015.866

Apresentação do Projeto:

As alterações no perfil de morbimortalidade da população mundial evidenciaram aumento da doença renal crônica (DRC), considerada um dos maiores desafios da saúde pública deste século, com todas as suas implicações econômicas e sociais. Segundo os critérios da National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI), seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m² ou maior que 60 mL/min/1,73m² associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses, sendo classificada em cinco estágios, baseados na TFG, em ordem crescente de gravidade. A inflamação é altamente prevalente nesta população, sendo ativada através de múltiplos mecanismos e, em associação com o estresse oxidativo, promove consequências patológicas como a disfunção endotelial, indução de calcificação vascular, alterações do estado nutricional, anemia, disfunção imune e aceleração da aterosclerose, relacionada com morbidade e mortalidade cardiovascular. Com o objetivo de verificar a associação entre marcadores de inflamação e risco cardiovascular em pacientes renais crônicos não dialíticos, será realizado o presente estudo, a ser desenvolvido entre outubro de 2016 a dezembro de 2020 no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da UFMA. Cerca de 300 pacientes são atendidos no ambulatório

Endereço: Rua Benê de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

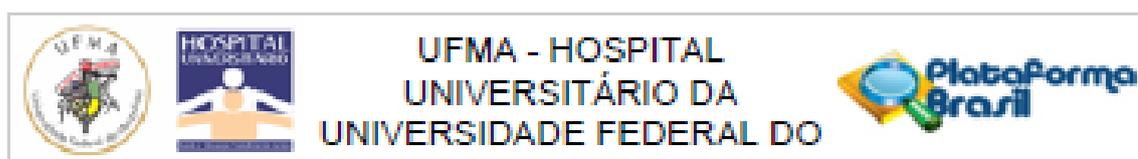
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SÃO LUÍS

Telefone: (98)2108-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.015.000

de doenças renais. O tamanho da amostra será de conveniência, formada por todos aqueles que aceitarem participar desse projeto. Neste estudo serão coletados dados demográficos, socioeconômicos, clínicolaboratoriais e antropométricos. Os exames laboratoriais de interesse serão: glicemia, hemograma e níveis séricos de uréia, albumina, proteína total, ferritina, colesterol total e frações, creatinina, potássio, fósforo e cálcio, realizados no laboratório de análises clínicas do HUUFMA, na rotina do paciente. Também será verificada doença de base, comorbidades e pressão arterial. Para análise do acompanhamento farmacoterapêutico, a prescrição dos pacientes será registrada no prontuário dos mesmos onde todos os profissionais terão acesso. Para detecção de citocinas, será utilizado o Kit CBA (BD) para a quantificação de citocinas em uma mesma amostra. Seis populações de beads com distintas intensidades de fluorescência são conjugadas com um anticorpo de captura específico para cada citocina, misturadas para formar o CBA e lidas no canal FL3 do citômetro de fluxo FACScalibur (BD). As populações de beads serão visualizadas de acordo com as suas respectivas intensidades de fluorescência: da menos brilhante para a mais brilhante. No CBA, as beads de captura das citocinas são misturadas com o anticorpo de detecção conjugado com o fluorocromo PE, e depois incubadas com as amostras para formar o ensaio "em sanduíche". Os tubos para aquisição serão preparados com: 50 L de amostra, 50 L da mistura de beads e 50 L do reagente de detecção Th1/Th2 PE (Human Th1/Th2 PE Detection Reagent/1 vial, 4mL). O mesmo procedimento foi realizado para a obtenção da curva-padrão. Os tubos serão homogenizados e incubados por três horas, em temperatura ambiente, no escuro. Os resultados serão gerados em gráficos e tabelas utilizando-se o software FCAP (BD). A avaliação nutricional antropométrica será realizada por meio de dados de: peso corporal; estatura; pregas cutâneas tricipital (PCT), subescapular (PCSE), suprailíaca (PCSI) e bicipital (PCB); circunferência do braço (CB), da cintura (CC) e do quadril (CQ). O estado nutricional será avaliado segundo o Índice de massa corporal (IMC). Para melhor avaliar a reserva de tecido muscular, devido à correção da área óssea, será calculada a área muscular do braço corrigida (AMBc). A avaliação da composição corporal será realizada através do percentual de gordura e avaliação da massa muscular determinado pelas pregas cutâneas, bioimpedância, absorciometria de dupla energia (DEXA) e BodPod. A função muscular será avaliada por meio da dinamometria e teste de desempenho (marcha e sentar e levantar). Durante a abordagem ao paciente haverá explicação dos objetivos e procedimentos da pesquisa e a solicitação da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após a autorização do mesmo, será preenchido o questionário sócio-demográfico. As entrevistas, quando aplicáveis, serão realizadas durante a consulta médica e/ou da equipe multiprofissional. Estudantes dos Cursos de Enfermagem, Medicina e Nutrição da UFMA, participaram do projeto. Os

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

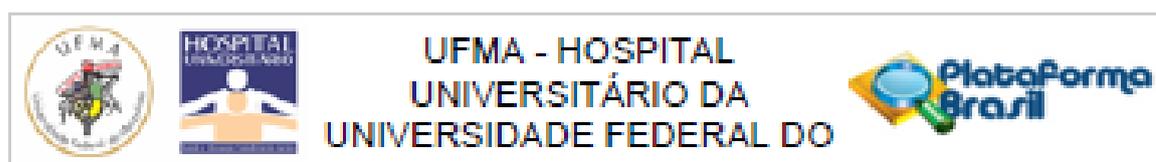
CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Protocolo: 2.015.006

dados coletados serão armazenados em um banco de dados específico e para assegurar a qualidade na entrada dos dados, os mesmos serão digitados duas vezes por pessoas diferentes. As duas digitações serão comparadas. Será realizada análise descritiva para caracterização dos pacientes. As variáveis categóricas serão apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as quantitativas por meio de média e desvio padrão (média \pm DP). Será testada a normalidade das variáveis pelo teste Shapiro-Wilk. Para avaliar a correlação entre a FPM e IMM será utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, conforme adequado. Para avaliação da associação entre as variáveis de interesse, será realizado o teste qui-quadrado. Posteriormente, serão realizadas análises univariada e multivariada, além de outros testes como uso de gráficos acíclicos. O nível de significância adotado será de 5%. O software a ser utilizado será o Stata 14.0. Financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre marcadores de inflamação e risco cardiovascular em pacientes renais crônicos não dialíticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores relatam que os riscos para o desenvolvimento de complicações são raros, pois a maioria dos dados serão coletados da rotina de exames físicos e laboratoriais, já estabelecida pelo serviço. Durante a coleta de sangue poderá ocorrer algum hematoma, que será prontamente resolvido pela equipe médica e de enfermagem do serviço, como consta nos procedimentos operacionais padronizados do serviço. Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são raros. Algumas das questões que constam do questionário podem ser inapropriadas e produzir sentimentos indesejáveis, mas caso o paciente necessite, poderá interromper a entrevista a qualquer momento e também contar com o apoio dos profissionais Psicólogos do Serviço que também fazem parte desta pesquisa. Em relação aos benefícios, referem que os testes irão auxiliar na investigação do estado de saúde deste grupo de pacientes e auxiliar novas pesquisas em prol de melhores condutas, visando o bem estar dos indivíduos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, pois pretende verificar a associação entre marcadores Inflamatórios e risco de morbimortalidade cardiovascular em pacientes portadores de doença renal crônica em tratamento conservador (não-dialítico). Os resultados permitiram melhor conhecimento sobre a patologia em questão e adoção de novas condutas assistenciais, visando o bem estar e dos pacientes em

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

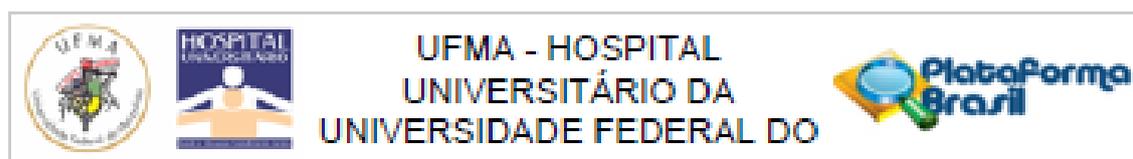
CEP: 65.000-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cnp@huvfma.br



Continuação do Parecer: 2.015.000

acompanhamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na Inteira. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda as declarações de anuência, declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a Instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE INFORMACOES BASICAS DO PROJETO 716216.pdf	02/04/2017 10:27:57		Aceito
Outros	cartarespostaassinda0204.pdf	02/04/2017	Eliane Viana	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

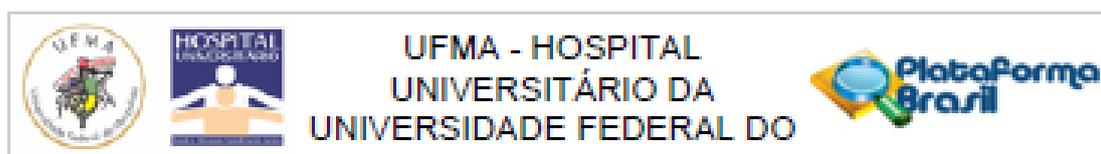
CEP: 65.000-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2100-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.015.005

Outros	cartarespostaasslnada0204.pdf	10:27:25	Hortegal	Acelto
Cronograma	cronograma20171.docx	25/03/2017 14:46:18	Elane Viana Hortegal	Acelto
Outros	cartaresposta.pdf	13/03/2017 20:14:21	Elane Viana Hortegal	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.docx	16/02/2017 23:19:24	Elane Viana Hortegal	Acelto
Outros	TRF.pdf	14/12/2016 22:19:06	Elane Viana Hortegal	Acelto
Outros	tcud.pdf	14/12/2016 22:17:46	Elane Viana Hortegal	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodepesquisaplataformaBrasil.docx	14/12/2016 22:08:58	Elane Viana Hortegal	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	15/08/2016 10:12:10	Elane Viana Hortegal	Acelto
Folha de Rosto	asslnada.pdf	15/08/2016 10:03:49	Elane Viana Hortegal	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	comlc.pdf	11/05/2016 00:25:17	Elane Viana Hortegal	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Anuencia.pdf	11/05/2016 00:20:35	Elane Viana Hortegal	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 13 de Abril de 2017

Assinado por:
Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-670

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98) 2100-1250

E-mail: cep@huvfma.br