

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENVELHECIMENTO HUMANO

LUCIANA DE OLIVEIRA RENNER

ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO E
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM
INDIVÍDUOS SUBMETIDOS A TERAPIA
RENAL SUBSTITUTIVA

Passo Fundo

2023



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
INSTITUTO DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENVELHECIMENTO HUMANO

LUCIANA DE OLIVEIRA RENNER

**ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO E HIPERPARATIREOIDISMO
SECUNDÁRIO EM INDIVÍDUOS SUBMETIDOS A TERAPIA RENAL
SUBSTITUTIVA**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Envelhecimento Humano, do Instituto da Saúde,
da Universidade de Passo Fundo.

Orientador(a): Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira
Coorientador(a): Prof. Dra. Ciciliana Maila Zilio Rech

Passo Fundo

2023

FOLHA DE APROVAÇÃO



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

“ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA”

Elaborada por

LUCIANA DE OLIVEIRA RENNER

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
“Mestre em Envelhecimento Humano”

Aprovada em: 28/08/2023
Pela Banca Examinadora

Profa. Dra. Ana Luisa Sant'Anna Alves
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Presidente da Banca Examinadora
Coordenadora PPGEH

Profa. Dra. Ciciliana Malla Zilio Rech
Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS
Coorientadora

Profa. Dra. Lia Mara Wibelinger
Universidade de Passo Fundo – UPF/PPGEH
Avaliadora Interna

Documento assinado digitalmente
JULIO CESAR STOBBE
Data: 27/09/2023 18:18:0300
Verifique em <https://validar.jc.gov.br>

Prof. Dr. Júlio César Stobbe
Universidade Federal Fronteira Sul – UFFS
Avaliador Externo

Prof. Dr. Luciano De Oliveira Siqueira
Universidade de Passo Fundo – UPF
Membro acadêmico

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

R415e

Renner, Luciana de Oliveira.

Estresse oxidativo, inflamação e hiperparatireoidismo secundário em indivíduos submetidos a terapia renal substitutiva [recurso eletrônico] / Luciana de Oliveira Renner - 2023.

82 f.: il.: PDF.

Dissertação (mestrado em Envelhecimento Humano) – Instituto de Saúde da Universidade de Passo Fundo, Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Luciano de Oliveira Siqueira.

Coorientadora: Profa. Dra. Ciciliana Maila Zilio Rech.

1. Doença Renal Crônica. 2. Doença Cardiovascular. 3. Distúrbio Mineral e Ósseo. I. Título. II. Siqueira, Luciano de Oliveira. III. Rech, Ciciliana Maila Zilio

CDU 616.6

Bibliotecário Responsável: Lucas Oliveira da Silva CRB10/2237

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço aos participantes deste estudo, os portadores de doença renal crônica em terapia dialítica, pessoas tão sofridas, mas corajosas e resilientes em enfrentar as adversidades relacionadas à doença.

À direção e aos funcionários do Hospital São Vicente de Paulo em especial aos da Unidade de Terapia Renal Substitutiva e do Laboratório de Análises Clínicas pela colaboração no momento das coletas.

Ao meu orientador, professor Luciano, por acreditar nas minhas ideias, por me auxiliar em todas as mudanças que foram necessárias durante a elaboração deste estudo, especialmente pela paciência e parceria. Aos alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo pela ajuda na coleta de dados e realização dos testes laboratoriais.

Agradeço à minha família, principalmente minha mãe por me incentivar e dar todo suporte logístico nos momentos que precisei me ausentar em função do trabalho. Ao meu marido, pesquisador nato, que sempre se mantém curioso e com sede de saber. Você é meu maior exemplo de profissional e professor.

E por fim, mas não menos importante, a minha filha Valentina por ser minha maior fonte de inspiração.

EPÍGRAFE

**"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana."
- Carl Jung**

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva da função dos néfrons, e possui como consequência a perda da capacidade de depurar o sangue, e assim, manter a homeostase. Esta doença tem atingido níveis exponenciais de crescimento com importante impacto econômico e social. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nesta população. Portadores de doença renal crônica exibem comumente os fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, obesidade) e fatores de risco não tradicionais como inflamação, estresse oxidativo e hiperparatireoidismo secundário. Diante destes fatos, esta dissertação teve por objetivo investigar a presença de estresse oxidativo, inflamação e hiperparatireoidismo secundário em portadores de doença renal crônica em processo de envelhecimento que realizam terapia renal substitutiva. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal constituído de 73 portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo- RS. Os sujeitos incluídos no estudo apresentavam mais de 50 anos e estavam em terapia renal substitutiva há mais de 6 meses. Foram realizadas análises de parâmetros bioquímicos: creatinina, ureia, cálcio, fósforo, PTH intacto, 25 dihidroxivitamina D, fosfatase alcalina, hemograma; parâmetros inflamatórios: albumina e ferritina; e parâmetros de estresse oxidativo: óxido nítrico, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e grupamentos SH proteicos e não proteicos. Os resultados gerados por essa pesquisa estão apresentados em uma produção científica intitulada “Estresse oxidativo, inflamação e hiperparatireoidismo secundário em pacientes dialíticos”. Nela não foi possível determinar que indivíduos com hiperparatireoidismo secundário exibiam maiores níveis de estresse oxidativo e inflamação quando comparados aos sem hiperparatireoidismo. Os dados obtidos nesse estudo mostraram que os portadores de DRC em diálise peritoneal exibiram maiores níveis de estresse oxidativo e menores níveis de albumina quando comparados aos em hemodiálise sugerindo maior risco cardiovascular nesta população. Também foi realizada uma outra produção científica com título “Relação dos produtos finais da glicação avançada na hipertensão de pacientes diabéticos: uma revisão sistemática”, onde verificou-se que períodos prolongados de hiperglicemias aumentam a formação de AGEs. O eixo AGE-RAGE está envolvido no aumento da rigidez arterial, da inflamação e alterações endoteliais, aumentando assim o risco de hipertensão em pacientes diabéticos. Assim, os AGEs devem ser considerados como fatores de risco cardiometabólicos e são geradores de estresse oxidativo e inflamação.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Distúrbio mineral e ósseo; Produtos finais da glicação avançada; Doença cardiovascular; Inflamação.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the progressive loss of function of the nephrons, which results in the loss of the ability to purify the blood and thus maintain homeostasis. This disease has reached exponential levels of growth with an important economic and social impact. Cardiovascular disease is the main cause of mortality in this population. Patients with chronic kidney disease commonly exhibit traditional cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, smoking, dyslipidemia, sedentary lifestyle) and non-traditional risk factors such as inflammation, oxidative stress and secondary hyperparathyroidism. In view of these facts, the aim of this dissertation was to investigate the presence of oxidative stress, inflammation and secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease who are aging and undergoing renal replacement therapy. This was an observational, descriptive, cross-sectional study of 73 patients with chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy at the São Vicente de Paulo Hospital in Passo Fundo, RS. The patients included in the study were over 50 years old and had been undergoing renal replacement therapy for more than 6 months. Biochemical parameters were analyzed: creatinine, urea, calcium, phosphorus, intact PTH, 25 dihydroxyvitamin D, alkaline phosphatase, blood count; inflammatory parameters: albumin and ferritin; and oxidative stress parameters: nitric oxide, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and protein and non-protein SH groups. The results generated by this research are presented in a scientific production entitled "Oxidative stress, inflammation and secondary hyperparathyroidism in dialysis patients". In it, it was not possible to determine that individuals with secondary hyperparathyroidism exhibited higher levels of oxidative stress and inflammation when compared to those without hyperparathyroidism. The data obtained in this study showed that CKD patients on peritoneal dialysis had higher levels of oxidative stress and lower albumin levels when compared to those on hemodialysis, suggesting a greater cardiovascular risk in this population. Another scientific study entitled "The relationship between advanced glycation end products and hypertension in diabetic patients: a systematic review" found that prolonged periods of hyperglycemia increase the formation of AGEs. The AGE-RAGE axis is involved in increased arterial stiffness, inflammation and endothelial alterations, thus increasing the risk of hypertension in diabetic patients. Thus, AGEs should be considered cardiometabolic risk factors and are generators of oxidative stress and inflammation.

Keywords: Chronic kidney disease; Mineral and bone disorders; Advanced glycation end products; Cardiovascular disease; Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação e risco de progressão da doença renal crônica por taxa de filtração glomerular e albuminúria	16
Figura 2 - DRC e Fatores de Risco Não Tradicionais da DCV	18
Figura 3 - Cronologia das alterações nos mediadores de DMO-DRC ao longo da progressão da DRC	20
Figura 4 - Geração de estresse oxidativo	21
Figura 5 - Principais reações bioquímicas da formação de AGE	23
Figura 6 - Papel patogênico dos AGEs e eixo AGE-RAGE na Doença Renal Crônica	25
Figura 7 – Abordagens terapêuticas para redução dos AGEs e RAGE	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de doença renal crônica	15
Quadro 2 - Fatores de risco para doença renal crônica.....	17

LISTA DE ABREVIATURAS

JAN. Janeiro

FEV. Fevereiro

MAR. Março

ABR. Abril

MAI. Maio

JUN. Junho

JUL. Julho

AGO. Agosto

SET. Setembro

OUT. Outubro

NOV. Novembro

DEZ. Dezembro

LISTA DE SIGLAS

AGES	Produtos Finais da Glicação Avançada
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CP	Cateter Peritoneal
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DMO-DRC	Doença Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DRPA	Doença Renal Policística do Adulto
EO	Estresse Oxidativo
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAV	Fístula Arteriovenosa
FGF-23	Fator de Crescimento Fibroblástico-23
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GNC	Glomerulonefrite Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
HTPS	Hiperparatireoidismo Secundário

HSVP	Hospital São Vicente de Paulo
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
ODR	Osteodistrofia Renal
PERMCATH	Cateter Venoso Central de Longa Permanência
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RS	Rio Grande do Sul
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 <i>Doença Renal Crônica</i>	15
2.2 <i>Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica.....</i>	19
2.3 <i>Estresse Oxidativo</i>	21
2.4 <i>Produtos Finais da Glicação Avançada.....</i>	23
3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I	30
4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA II	31
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
REFERÊNCIAS	34
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ EM ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO	40
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva da função dos néfrons e possui como consequência, a perda da capacidade de filtrar o sangue, e assim, manter a homeostase. Associa-se a elevada morbimortalidade com elevado impacto socioeconômico, evidenciando-se como um desafio de saúde pública em uma esfera mundial (AGUIAR *et al.*, 2020). Os efeitos dessa patologia refletem-se na saúde do paciente. Aguiar *et al.*, (2020) em seu estudo apontam que com o passar do tempo a degradação progressiva da função renal produz um acúmulo de substâncias tóxicas com distúrbios bioquímicos e múltiplos sintomas a depender do estágio da DRC, podendo evoluir com necessidade de diálise ou transplante.

Estima-se que 10% da população mundial seja acometida por esta condição, representando mais de 800 milhões de indivíduos (JANGER *et al.*, 2019). Conforme o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), divulgado em 2022, o número total estimado de pacientes em tratamento dialítico no país em julho de 2021 foi de 148.363, 2,5% maior do que em julho de 2020 (SALDANHA *et al.*, 2022).

A doença cardiovascular é a principal causa de morte na população em terapia renal substitutiva. Baseado em estudo de Rayner *et al.*, (2004) a taxa de mortalidade anual de pacientes com doença renal em estágios mais avançados é de 20%, sendo que mais de 50% das mortes são por complicações cardiovasculares e, portanto, a taxa de mortalidade cardiovascular é de 5 a 20 vezes maior do que na população em geral.

Portadores de doença renal crônica comumente exibem os fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, obesidade) e fatores de risco não tradicionais como inflamação, estresse oxidativo e hiperparatireoidismo secundário (RODRIGUEZ-ITURBE; CORREA-ROTTER, 2010).

A inflamação e o estresse oxidativo participam ativamente na gênese da aterosclerose na população dialítica. Portadores de doença renal crônica terminal exibem altos níveis de marcadores inflamatórios sendo considerados

doentes inflamados pela própria doença, combinados com uremia, acidose metabólica e aumento do catabolismo proteico. Esses são fatores que promovem o aumento do estresse oxidativo com redução da capacidade antioxidante, que resulta no dano endotelial e evolução do processo aterosclerótico (STENVINKEL, 2003).

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação frequentemente observada nos pacientes com DRC. Ele promove uma doença de alto remodelamento ósseo contribuindo para perda óssea, anemia, calcificação vascular e valvar, além de miocardiopatia. Estudos envolvendo pacientes em diálise têm demonstrado que o hiperparatireoidismo é preditor independente da mortalidade (NEVES *et al.*, 2008).

Avaliar se indivíduos dialíticos com hiperparatireoidismo secundário exibem níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em relação aos demais com DRC é importante na tentativa de entender a gênese da aterosclerose e promover intervenções que previnam agravos e reduzam mortalidade.

O objetivo geral deste estudo foi investigar a presença de estresse oxidativo, inflamação e hiperparatireoidismo secundário em portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva.

Para este estudo foram criadas duas hipóteses, sendo uma delas a de que o hiperparatireoidismo secundário não interfere nos níveis de inflamação e estresse oxidativo de portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva (H0). A outra hipótese é de que o hiperparatireoidismo secundário interfere nos níveis de inflamação e estresse oxidativo de portadores de doença renal crônica em terapia renal substitutiva (H1).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica vem sendo considerada uma epidemia mundial, em virtude do exponencial aumento dos casos registrados nas últimas décadas (GLASSOCK; WINEARLS, 2008). Dados do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos estimam que 1 em cada 7 americanos adultos ou seja 14% da população adulta dos Estados Unidos (o que equivale a 35,5 milhões de pessoas) teriam DRC, com variados graus de severidade, sendo 34% destas pessoas maiores de 65 anos (CDC, 2023).

Por definição, a doença renal crônica é a anormalidade na função ou estrutura dos rins, por mais de 3 meses e com repercussão na saúde do indivíduo (KDIGO, 2012). A tabela 1 mostra os critérios que definem a DRC.





Quadro 1 - Critérios de doença renal crônica

Variável	Descrição
Marcadores de dano renal	Albuminúria (≥ 30 mg/24h ou razão albuminúria/creatinúria ≥ 30 mg/g) Anormalidades de sedimento urinário Anormalidades eletrolíticas ou outras devido a doenças tubulares Anormalidades detectadas por histologia Anormalidades estruturais detectadas em exame de imagem História de transplante renal
Diminuição da taxa de filtração glomerular	< 60 mL/min/1,73 m ²

De acordo com a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a DRC é classificada baseada na causa, na categoria de taxa de filtração glomerular (G1-G5) e categoria de albuminúria (A1-A3). Estas ferramentas são fundamentais para determinar a severidade e risco de progressão da doença.

Figura 1 - Classificação e risco de progressão da doença renal crônica por taxa de filtração glomerular e albuminúria

				Categorias de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30 mg/g	30 mg/g – 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	G3a	Leve/moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

	Risco baixo		Risco intermediário		Risco alto		Risco muito alto
---	-------------	---	---------------------	---	------------	---	------------------

Fonte: Adaptado KDIGO 2012

Para classificação das categorias acima, testes laboratoriais são utilizados na prática clínica. A estimativa da taxa de filtração glomerular pode ser obtida através de várias fórmulas, onde utiliza-se marcadores de filtração como creatinina sérica ou cistatina C. A presença de albuminúria pode ser obtida através de amostra de urina ou coleta de urina de 24 horas.

A DRC (independente do grau) é mais comum em indivíduos acima de 65 anos, porém a maior chance de progressão para doença renal crônica terminal (G5) está nas faixas etárias mais baixas. Inúmeros são os fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crônica, mas diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica continuam sendo as principais causas de doença renal crônica

no mundo (HILL *et al.*, 2016). O quadro a seguir mostra os principais fatores de risco para o aparecimento da DRC.

Quadro 2 - Fatores de risco para doença renal crônica

<ul style="list-style-type: none"> • Doenças genéticas (doença renal policística autossômica dominante, doença de Fabry, Síndrome de Alport, síndrome hemolítica urêmica atípica ...)
<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades congênitas (anormalidades dos rins e trato urinário, refluxo vesicoureteral ...)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão arterial sistêmica
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade
<ul style="list-style-type: none"> • Prolongada exposição a nefrotóxicos (quimioterápicos, anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos, metais pesados, irradiação ...)
<ul style="list-style-type: none"> • Clima (excessiva exposição ao sol e desidratação)
<ul style="list-style-type: none"> • Infecções e inflamação crônica (hepatites virais, malária, infecções bacterianas, doenças autoimunes, HIV...)
<ul style="list-style-type: none"> • Malignidade
<ul style="list-style-type: none"> • Episódios de injúria renal aguda
<ul style="list-style-type: none"> • Baixo número de néfrons ao nascimento (devido baixo peso ao nascer ou prematuridade)
<ul style="list-style-type: none"> • Uropatia obstrutiva

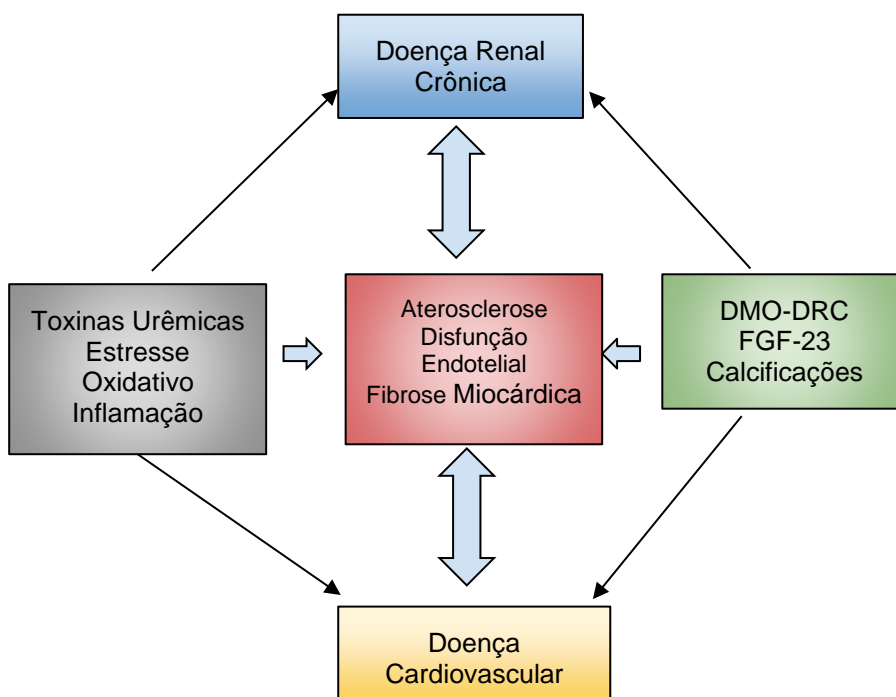
Adaptado Ramagnani *et al.* 2017

A doença renal crônica é geralmente assintomática até suas fases mais avançadas (G4, G5). À medida que os néfrons perdem sua capacidade funcional, alterações metabólicas começam a acontecer interferindo nos mais diversos sistemas dos pacientes. Destacam-se a anemia, acidose metabólica, os distúrbios hidroeletrólíticos, a doença mineral e óssea e a doença cardiovascular (ROMAGNANI *et al.*, 2017).

A maior causa de morbimortalidade em pacientes com doença renal crônica é a doença cardiovascular. A cada redução de 10 unidades na TFG ocorre um aumento de 10% no risco relativo de morte ou complicação cardiovascular não fatal nesta população (ANAVEKAR *et al.*, 2004).

O desenvolvimento de aterosclerose acelerada nesta população envolve diversos fatores, sendo alguns similares ao da população geral, os chamados fatores de risco tradicionais como: hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo e idade avançada. Porém, estes não são suficientes para explicar este fenômeno. Cada vez mais, fatores de risco não tradicionais como o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC), a inflamação crônica e o estresse oxidativo contribuem para a gênese da aterosclerose (YAO *et al.*, 2004; COZZOLINO, 2018).

Figura 2 - DRC e Fatores de Risco Não Tradicionais da DCV



Fonte: Cozzolino *et al.*, 2018.

2.2 *Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica*

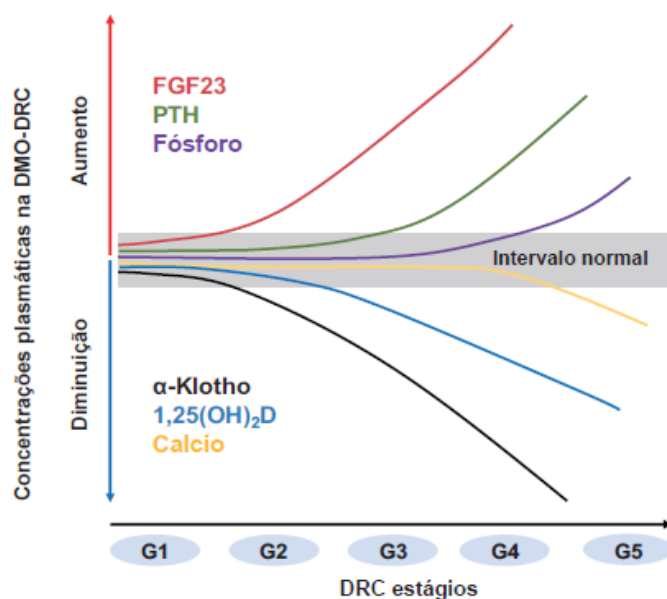
O termo doença mineral e óssea da doença renal crônica (DMO-DRC) foi proposto pelo KDIGO em 2006 para caracterizar as alterações no metabolismo do cálcio, fósforo, PTH, fator de crescimento de fibroblastos 23 e vitamina D presentes no curso da doença renal crônica. Ele veio em substituição ao termo osteodistrofia renal (ODR), hoje reservado para as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia (MOE *et al.*, 2006; KDIGO, 2017).

As osteodistrofias renais associadas ao distúrbio mineral e ósseo podem ser divididas em 2 grandes grupos: as de alto remodelamento ósseo, que compreende a osteíte fibrosa e a osteodistrofia urêmica mista; e as de baixo remodelamento ósseo, representadas pela osteomalácia e doença óssea adinâmica. A osteíte fibrosa é a forma mais comum de DMO, e consequentemente de hiperparatireoidismo secundário. Os altos níveis de PTH promovem um desequilíbrio entre a ação dos osteoclastos e ação dos osteoblastos, havendo assim maior reabsorção que formação óssea (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2003)

O DMO-DRC pode ser considerado um distúrbio sistêmico que afeta múltiplos órgãos e sistemas e se associa ao aumento de risco por doenças cardiovasculares, fraturas e outras complicações como dor, deformidades ósseas e retardo no crescimento das crianças. Também é fator de risco para calcificações vasculares, miocardiopatia hipertrófica, doença isquêmica do coração e insuficiência cardíaca (CARBONARA *et al.*, 2020).

Os rins desempenham papel importante no metabolismo mineral e ósseo e mesmo em fases iniciais da DRC, alterações no metabolismo mineral e ósseo já podem ser observadas (YAMADA; NAKANO, 2023). Nestas fases a maioria dos pacientes é assintomática, sendo o diagnóstico laboratorial mais utilizado como monitoramento da doença.

Figura 3 - Cronologia das alterações nos mediadores de DMO-DRC ao longo da progressão da DRC



Adaptado Yamada, 2023.

A progressão da DRC leva à hiperfosfatemia. Esta condição normalmente só é vista em estágios mais avançados (G4, G5), pois inicialmente o organismo lança mão de mecanismos compensatórios na tentativa de manter os níveis séricos de fósforo dentro da normalidade. A compensação se dá pelo aumento da secreção do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e do paratormônio (PTH), que são responsáveis por promover a fosfatúria pelos néfrons remanescentes (OLIVEIRA *et al.*, 2010). Ao mesmo tempo o FGF-23 inibe a enzima 1 alfa hidroxilase, reduzindo diretamente a produção de calcitriol que permite a transcrição do gene do PTH por ação direta e também a diminuição da absorção intestinal de cálcio, levando a hipocalcemia. Com o declínio da função renal, os mecanismos compensatórios se tornam falhos, havendo hiperfosfatemia, hipocalcemia e diminuição de calcitriol, sendo isso um potente estímulo ao hiperparatireoidismo.

Altas concentrações de PTH aumentam o risco de morte por doença cardiovascular e fraturas em pacientes com doença renal crônica independente se dialítica ou não. O PTH induz diretamente a hipertrofia ventricular esquerda através da ativação dos cardiomiócitos (SCHLÜTER; PIPER, 1998). Ele ainda

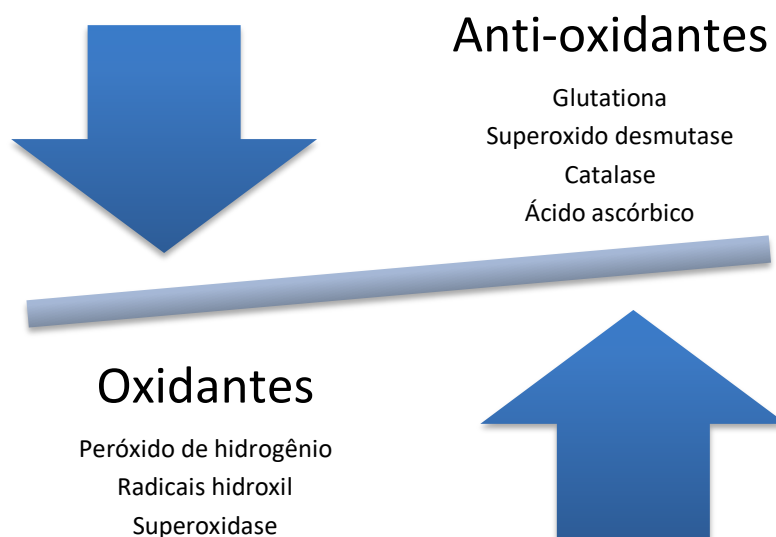
age nos receptores de PTH dos osteoblastos ativando os osteoclastos e aumentando na circulação o cálcio e fósforo, o que determina risco de hipercalemia, hiperfosfatemia e calcificação cardiovascular (COEN, 2008).

2.3 Estresse Oxidativo

A geração de compostos oxidantes é um processo natural do organismo que em proporções adequadas exerce papel importante na geração de ATP, combate a inflamação e reparo tecidual. Por outro lado, uma imprópria ou mal adaptada ativação destes agentes oxidantes pode contribuir para o dano celular e tecidual (HANDELMAN, 2000).

O estresse oxidativo é definido como o dano tecidual resultante do desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes e mecanismos de defesa antioxidantes do organismo (SIES, 1997). Portanto, ele pode ser produzido tanto pelo excesso de agentes oxidantes, quanto pela ineficiência do sistema de defesa antioxidante.

Figura 4 - Geração de estresse oxidativo



Este dano tecidual contribui para a aterosclerose, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, neoplásicas e o envelhecimento em si (SERRA *et al.*, 2009).

A associação de estresse oxidativo e envelhecimento renal tem sido bastante estudada. A partir da quarta década de vida ocorre uma diminuição de cerca de 10% do número de néfrons funcionantes simplesmente pela senescência. Este envelhecimento se associa a redução de produção de óxido nítrico pelos capilares peritubulares contribuindo para isquemia túbulo-intersticial, atrofia tubular e fibrose intersticial. A menor disponibilidade de óxido nítrico acelera o estresse oxidativo e as alterações estruturais e hemodinâmicas características do envelhecimento renal (ADLER, 2004).

Estágios avançados de doença renal crônica cursam com grande quantidade de radicais livres, constituindo-se um estado pró-oxidante. Fatores que contribuem para o aumento da atividade pró-oxidante nesta população, destacam-se idade avançada, diabetes mellitus, uremia *per se*, inflamação crônica e fatores associados à terapia renal substitutiva (compatibilidade de membranas de diálise, exposição a endotoxinas e administração de ferro parenteral) (ROMAGNANI *et al.*, 2017, KOOMAN *et al.*, 2014). Inúmeras deficiências nos mecanismos antioxidantes destes pacientes têm sido encontradas (redução de vitamina C, E, selênio...) favorecendo o ataque de EROs e consequente dano celular (ANAVEKAR *et al.*, 2004; COZZOLINO, 2018).

O paciente com DRC caracteriza-se por apresentar elevados níveis de biomarcadores inflamatórios (MOE *et al.*, 2006) e também desnutrição (STENVINKEL *et al.*, 2000, STENVINKEL; ALVESTRAND, 2002). O estado inflamatório e a desnutrição se associam ao estresse oxidativo tanto pela produção de EROs, como pelo fato de a albumina ter importantes propriedades antioxidantes.

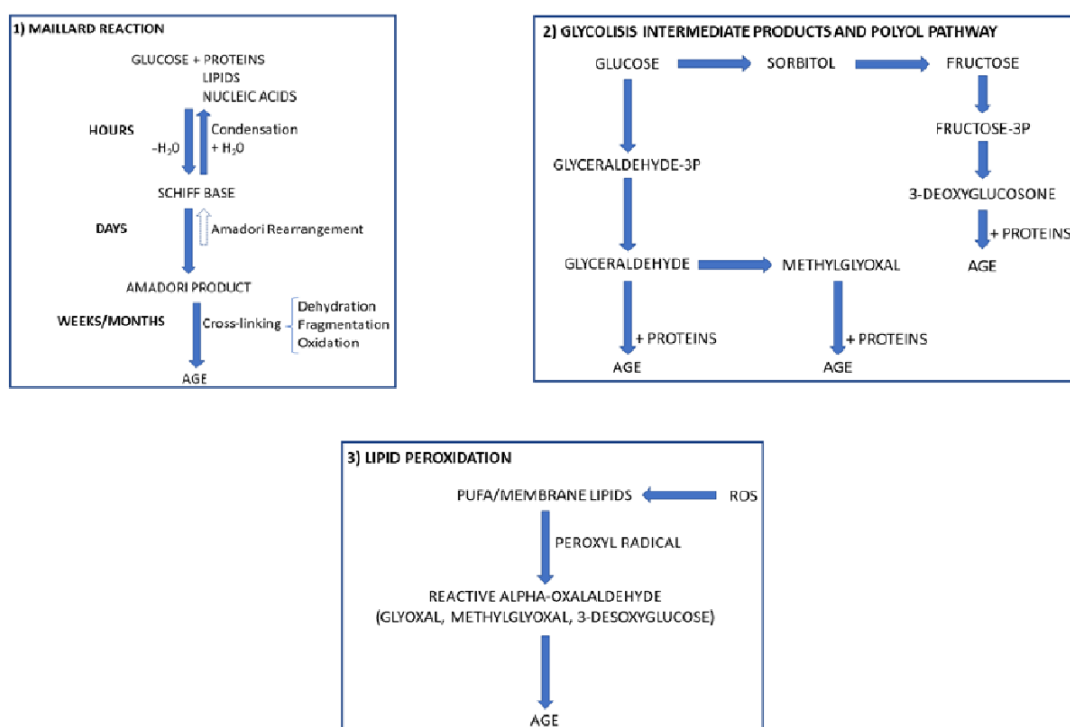
O estado inflamatório, o estresse oxidativo exacerbado, a desnutrição presentes nos pacientes com doença renal crônica constituem um importante fator de risco cardiovascular, devendo serem monitorados e combatidos na tentativa de reduzir a morbimortalidade dessa população (STENVINKEL, 2003).

2.4 Produtos Finais da Glicação Avançada

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) são um grupo de compostos formados pela reação não enzimática de açúcares redutores e metabólitos relacionados a proteínas e aminoácidos (RABBANI, THORNALEY, 2018). Os AGEs se acumulam no organismo ao longo da vida de um indivíduo, sendo acelerado em pacientes com doenças como diabetes mellitus, doença renal e doença cardiovascular (FORBES; SOLDATOS; THOMAS, 2005).

Em humanos eles têm 2 fontes: a endógena e a exógena. De acordo com DOZIO *et al.*, (2021), a formação endógena se dá, em sua maior parte, por uma complexa sequência de reações chamada reação de Maillard; pela via do polioli e pelo aumento do estresse oxidativo, conforme apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Principais reações bioquímicas da formação de AGE



Adaptado: Dozio, et al, 2021

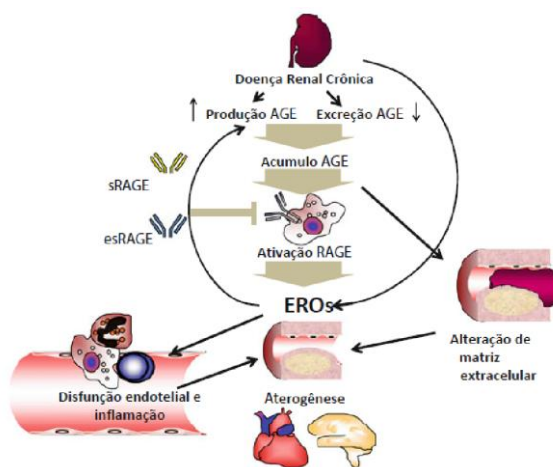
A glicose leva a formação de AGE através da reação de Maillard (1) e a via do polioli (2). Esta última ocorre em condições de excesso de glicose, sendo convertida em frutose. Também podem ser formados por espécies reativas de carbonila geradas por peroxidação lipídica em condições de estresse oxidativo e outras reações com resíduos nucleofílicos (3).

A dieta é considerada a principal fonte exógena de AGE e pode exercer importante influência no desenvolvimento de diversos quadros patológicos, especialmente do diabetes (VLASSARA, 2005). A formação de AGE nos alimentos depende da composição dos nutrientes e da maneira como o alimento é processado, sendo que preparos que utilizam altas temperaturas e baixa umidade (fritar, assar ou grelhar), e alimentos ricos em lipídeos são os principais contribuintes do conteúdo dietético de AGE (GOLDBERG *et al.*, 2004).

Pacientes com DRC dialítica tem uma terceira fonte de formação de AGE a ser considerada, a presença de α -oxoaldeído presente no líquido de diálise peritoneal. Este composto contribui para glicação e formação de AGE nestes pacientes (KIM, Y.-L., *et al.*, 2013).

O acúmulo de AGE em pacientes com doença renal crônica ocorre por dois mecanismos: o aumento da produção e a redução da excreção (GUGLIUCCI; MENINI, 2014). A uremia promove um aumento na formação de AGE, pois é considerada um estado inflamatório e com alto estresse oxidativo. Estes pacientes também não conseguem excretar esta produção excessiva havendo assim acúmulo de AGE nos tecidos, perpetuando o estresse oxidativo e dano tecidual. Eles ainda são capazes de interagir com os receptores de AGE (RAGE) e outros receptores liberando citocinas e inflamação (THALLAS-BONKE *et al.*, 2013). Além disso, a interação AGE-RAGE aumenta a produção de EROs, estimula vias proliferativas, fibróticas e trombóticas levando a mais inflamação tecidual (FISHMAN *et al.*, 2018). Assim, ficamos diante de um ciclo vicioso, que aumenta o acúmulo de AGE, toxinas urêmicas e estresse oxidativo, gerando dano tecidual e aumentando o risco cardiovascular nesta população (Figura 6).

Figura 6 - Papel patogênico dos AGEs e eixo AGE-RAGE na Doença Renal Crônica



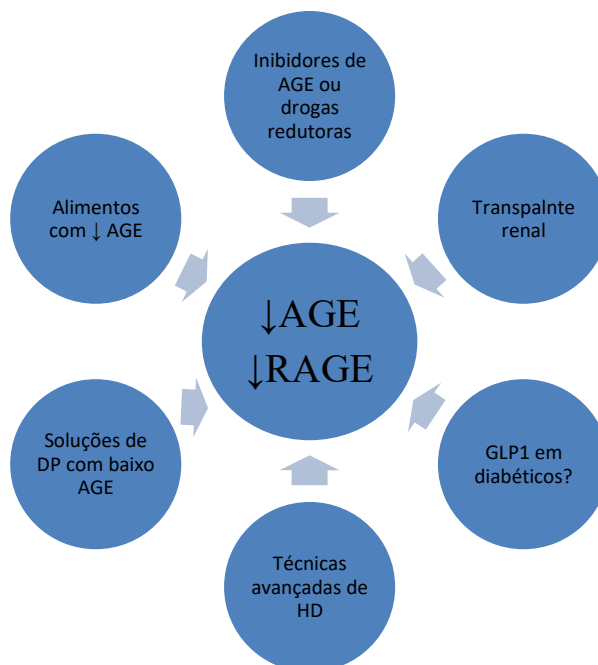
Fonte: Gugliucci; Menini, 2014

Diante destes achados, inúmeras medidas têm sido propostas na tentativa de reduzir o acúmulo de AGE e a interação AGE-RAGE nos pacientes com doença renal crônica.

- Nutrição: Os AGE estão presentes na alimentação e sofrem influência da maneira como são processados. Pacientes com DRC apresentam alteração tanto na produção como na excreção destes produtos, devendo assim restringir a ingesta de AGE.
- Soluções de diálise peritoneal com baixos produtos finais da glicação avançada: as soluções de diálise peritoneal padrão são a base de glicose e esterilizadas pelo calor, produzindo assim AGE. Isso poderia ser minimizado através do uso de soluções neutras já disponíveis no mercado. (KIM, Y.-L., 2013).
- Técnicas avançadas de hemodiálise: muitas técnicas têm sido estudadas na tentativa de reduzir o acúmulo de AGE em pacientes hemodialíticos. Diálise de alto fluxo, membranas de polisulfona e o uso de água ultrapura resultam em menor produção de AGE (SUSANTITAPHONG; SIRIBAMRUNGWONG; JABER, 2013).

- Drogas redutoras de AGE: até o momento, as evidências clínicas sobre intervenções para inibir a formação de AGE são fracas e pouco convincentes.
- Transplante renal: por ser o tratamento definitivo da DRC, teoricamente haveria reversibilidade do acúmulo de AGE nestes pacientes (CROWLEY *et al.*, 2013).
- Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP-1): as células mesangiais ocupam importante papel na manutenção da arquitetura e funcionamento glomerular. AGE induzem apoptose e disfunção mesangial, contribuindo em parte, para hiperfiltração glomerular, vista precocemente na nefropatia diabética. Os GLP-1 podem inibir os efeitos nocivos AGE-RAGE através de seus receptores expressos nas células mesangiais (ISHIBASHI *et al.*, 2011).

Figura 7 – Abordagens terapêuticas para redução dos AGEs e RAGE



3 PRODUÇÃO CIENTÍFICA I

Conteúdo omitido por questões de originalidade e produção científica.

4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA II

Conteúdo omitido por questões de originalidade e produção científica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portadores de com doença renal crônica dialítica exibem taxas de mortalidade mais elevadas que a população geral, principalmente relacionadas à doença cardiovascular. Além dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares, o estresse oxidativo, a inflamação, a DMO-DRC, a anemia e as toxinas urêmicas são fatores não tradicionais associados à mortalidade em pacientes com DRC.

A análise dos resultados do presente estudo não mostrou que portadores de doença renal crônica em terapia dialítica com hiperparatireoidismo secundário exibiam maiores níveis de estresse oxidativo e inflamação quando comparados aos sem hiperparatireoidismo. Os resultados evidenciaram uma população na qual a maioria são do sexo masculino, em hemodiálise e que aqueles com idade mais avançada exibiam níveis mais baixos de PTH. A etiologia da doença renal mais frequente foi diabetes mellitus seguida de hipertensão arterial. Estes dados reforçam a necessidade de se manter medidas preventivas nesta população tentando retardar e até mesmo reduzir a necessidade de terapia renal substitutiva.

Indivíduos em diálise peritoneal exibiram maiores níveis de estresse oxidativo e menores níveis de albumina quando comparados aos indivíduos em hemodiálise sugerindo maior risco cardiovascular nesta população. Isso mostra a exigência de analisar os fatores envolvidos nestes achados, bem como monitorar e adotar medidas que minimizem ou melhorem as condições destes pacientes.

Diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica são as duas principais causas de doença renal crônica, além disso constituem importantes fatores de risco tradicionais de doença cardiovascular. Os produtos finais de glicação avançada são toxinas urêmicas que estão elevadas na DRC devido ao aumento de sua produção por estresse oxidativo, diminuição da excreção renal e consumo na dieta. Nossa revisão sistemática procurou analisar os mecanismos bioquímicos envolvidos na relação entre AGEs, DM e HAS. Estas patologias apresentam mecanismos comuns intimamente relacionados à doença renal crônica e risco cardiovascular como: aumento da formação de AGEs, ativação

do receptor para produtos finais da glicação avançada (RAGE), aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunção endotelial e ativação do sistema renina- angiotensina-aldosterona. Períodos prolongados de hiperglicemia aumentam a formação endógena de AGEs. O eixo AGE-RAGE está envolvido no aumento da rigidez arterial, da inflamação e em alterações endoteliais, fatores estes que aumentam o risco de desenvolvimento de hipertensão em indivíduos diabéticos.

Meu mestrado teve início em meio a pandemia pela COVID-19 e inúmeros foram os desafios: aulas online, aprendizado à distância, técnicas didáticas novas e contato com áreas que não faziam parte do meu dia a dia. Nestes dois anos de estudo pude aprender sobre pesquisa, metodologias científicas, fortalecendo minha formação como professora, sendo hoje capaz de conduzir meus alunos na iniciação científica de forma mais eficaz. Mas foi a interdisciplinaridade que mais me fascinou. Profissionais de diversas áreas trocando conhecimento e experiências me tiraram de um mundo fechado que a medicina acaba nos colocando ao longo dos anos. A interdisciplinaridade, embora internalizada dentro de mim nas minhas ações diárias, se consolidou e hoje não vejo como não fazer parte do cuidado dos meus pacientes. Soma-se a isso o aprendizado sobre o envelhecimento, as ações do cuidado, a visão global do assunto, mostrando que o envelhecimento saudável começa lá na infância e que depende de esforços contínuos ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

ADLER, S. *et al.* Oxidant stress leads to impaired regulation of renal cortical oxygen consumption by nitric oxide in the aging kidney. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 52-60, 2004.

AGUIAR, L. K. de, *et al.* Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia** [Internet]. 2020; v. 23:e200101. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200101> Acesso em: 10 jul. 2023.

ALVARENGA, L. de A. *et al.* Pacientes em diálise peritoneal e em hemodiálise: Existe diferença em relação ao estado nutricional?. **HU Revista** [Internet]. 9º de janeiro de 2019, 2[citado 12º de julho de 2023]; v. 43, n. 4, p. 325-30. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2821> Acesso em: 12 jul 2023.

ALMADEN, Y., *et al.* High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, p. :1845-52, 1998.

ARAÚJO, S. M. *et al.* The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. **Kidney International Supplements**, v. 63, p. S54-6, 2003.

ANAVEKAR, N. S. *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 13, p. 1285-95, 2004.

BLUM, M. *et al.* Low oxide nitric production in patients with chronic renal failure. **Nephron**, New York, v. 79, n. 3, p. 265-268, 1998.

CARBONARA, C., *et al.* Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies. **Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas - REBRABO**, v. 42, n. 2, p. 138-146, 2020.

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2023.

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. **Centers for Disease Control and Prevention**, US Department of Health and Human Services; 2021.

COEN, G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 74, n. 10, p. 1229-1231, 2008.

COZZOLINO, M. Cardiovascular disease in dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, (suppl_3):iii28-iii34, 2018.

CROWLEY, L. E. *et al.* Tissue advanced glycation end product deposition after kidney transplantation. **Nephron Clinical Practice**, v. 124, n. 1-2, p. 54–9, 2013.

DA COSTA, R. E. A. R.; COELHO, M. R.; NETO, M. P. L. Deficiência de Vitamina D no Diabetes Mellitus: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n.57, p. e3994, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/Asus/Downloads/3994-Artigo-43649-2-10-20200813.pdf Acesso em: 13 jul de 2023.

DOZIO, E. *et al.* Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Focus on Advanced Glycation End Products as Mediators and Markers of Oxidative Stress. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 405, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040405> Acesso em: 18 jul de 2023.

FILIOPOULOS, V. *et al.* Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. **The International journal of artificial organs**, v. 32, n. 12, p. 872-882, 2009.

FISHMAN, S. L. *et al.* The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. **Molecular Medicine**, v. 24, n. 1, p. 59, 2018.

FORBES, J. M.; SOLDATOS, G.; THOMAS, M. C. Below the radar: advanced glycation end products that detour "around the side". Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 26, n. 4, p. 123-34, 2005.

GLASSOCK, R. J.; WINEARLS, C. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? **Nephron Clinical Practice**, v. 110, n. 1, p. c39-47, 2008.

GONÇALVES, J. G. *et al.* Demographics and clinical features of elderly patients undergoing regular dialysis in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 4, p. e9806, 2021.

GOLDBERG, T. *et al.* Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 8, p. 1287-91, 2004.

GUGLIUCCI, A.; MENINI, T. The axis AGE-RAGE-soluble RAGE and oxidative stress in chronic kidney disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 824, p. 191-208, 2014.

HANDELMAN, G. J.; Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. **Blood Purification**, v. 18, n. 4, p. 343–349, 2000.

HILL, N. R. *et al.* Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, e0158765 (2016).

ISHIBASHI, Y. *et al.* Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 60, n. 9, p. 1271–7, 2011.

JAGER, K. J. *et al.* A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 1, p. 1803–1805, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz174> Acesso em: 10 jul. 2023.

JAQUETO, M. *et al.* Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis? **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 3, p. 288-295, 2016.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, p. S1-S150, 2012.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **Kidney International Supplements** (2011), v. 7, n. 1, p. 1-59, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675420/> Acesso em: 10 jul 2023.

KIM, Y.- L., *et al.* Systemic and local impact of glucose and glucose degradation products in peritoneal dialysis solution. **Journal of Renal Nutrition**, v. 23, n. 3, p. 218–22, 2013.

KOOMAN, J. P. *et al.* Chronic kidney disease and premature ageing. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 12, p. 732-42, 2014. Epub 2014 Oct 7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2014.185> Acesso em: 13 jul de 2023.

KUCZERA, P. *et al.* Treatment Based on Cinacalcet Reduces Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. **Nephron**, v. 139, n. 4, p. 286-292, 2018. doi: 10.1159/000489278. Epub 2018 Jun 7.

LIAKOPOULOS, V. *et al.* Oxidative Stress in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: A Current Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. p. 3494867, 2017.

MALBERTI, F. *et al.* Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiological study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 6, p. 1242-8, 2001.

MARUYAMA, Y. *et al.* The Different Association between Serum Ferritin and Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients Using Japanese Nationwide Dialysis Registry. **PLoS One**, ;v. 10, n. 11, p. e0143430, 2015.

MENON, V. *et al.* C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 68, n. 2, p. 766-72, 2005.

MOE, S. *et al.*; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease improving global outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 69, n. 11, p. 1945-53, 2006.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 42, n. 4, Suppl 3, p. S1-201, 2003.

NERBASS, Fabiana B. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise 2021. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 00, n. 00, p. 00-00, nov. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/FPDbGN5DHWjvMmRS98mH5kS/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 10 jul 2023.

NEVES, C. L. *et al.* O Hiperparatireoidismo Secundário e a Doença Cardiovascular na Doença Renal Crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**. São Paulo, 2008; v. 30, n. 1, suppl. 1, p. 18-22. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v30n1s1a05.pdf Acesso em: 10 jul 2023.

OLIVEIRA, R. B. *et al.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? **Clinical Journal of the American Society Nephrology**, v. 5, n. 2, p. 286-291, 2010.

PEREIRA, E. *et al.* Escolha do método dialítico – variáveis clínicas e psicossociais relacionadas ao tratamento. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 38, n. 2, p. 215-224, 2016.

RABBANI, N. ; THORNALLEY, P. J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. **Kidney International**, [s.l.], v. 93, n. 4, p. 803-813, 2018. Epub 2018 Feb 22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>. Acesso em: 20 jul de 2023.

RAYNER, H. C. *et al.* Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 1, p. 108-20, 2004.

RIGONI, M. *et al.* Survival and time-to-transplantation of peritoneal dialysis versus hemodialysis for end-stage renal disease patients: competing-risks regression model in a single Italian center experience. **Journal of Nephrology**, v. 30, n. 3, p. 441-447, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-016-0366-6>. Acesso em: 13 jul 2023.

RODRIGUEZ-ITURBE, B.; CORREA-ROTTER, R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. **Expert Opinion Pharmacotherapy**, v. 11, n. 16, p. 2687-98, 2010.

ROMAGNANI, P. *et al.* Chronic kidney disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n.1, p. 17088, 2017, Nov 23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168475/> Acesso em: 10 jul 2023.

SERRA, J. A. *et al.* Systemic Oxidative Stress Associated with the Neurological Diseases of Aging. **Neurochemical Research**, v. 34, n. 12, p. 2122-32, 2009.

STENVINKEL, P. *et al.* Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 15, n. 7, p. 953-60, 2000.

STENVINKEL, P.; ALVESTRAND, A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. **Seminars in Dialysis**, v. 15, n. 5, p. 329-337, 2002.

STENVINKEL, P. Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 13, n. 2, p. 144-8, 2003.

SALDANHA, F. B. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise 2021. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 00, n. 00, p. 00-00, nov. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/FPDbGN5DHWjvMmRS98mH5kS/?format=pdf&lang=pt> Acesso em: 11 jul 2023.

SARKIS, K. S. *et al.* Nutritional evaluation in secondary hyperparathyroidism patients. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 22, p. 197-202, 2007.

SCHLÜTER, K. D. ; PIPER, H. M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. **Cardiovascular Research**, v. 37, n. 1, p. 34-41, 1998.

SIES, H. Oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1997.

SUASSUNA, P. G. de A.; SANDERS-PINHEIRO, H.; DE PAULA, R. B. Uremic cardiomyopathy: a new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 206, 2018.

SUSANTITAPHONG, P.; SIRIBAMRUNGWONG, M.; JABER, B. L. Convective therapies versus low-fl ux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 2859–74, 2013.

THALLAS-BONKE, V. *et al.* Targeting the AGE-RAGE axis improves renal function in the context of a healthy diet low in advanced glycation endproduct content. **Nephrology** (Carlton), v. 18, n. 1, p. 47–56, 2013.

VLASSARA, H. Advanced glycation in health and disease. Role of the modern environment. **Annals of the New York Academy of Sciences Journal**. v. 1043, p. 452-60, 2005.

WU, C. C., *et al.* Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **The Tohoku Journal Experimental Medicine**, v. 223, n. 3, p. 153-9, 2011.

YAO Q. *et al.* Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. **Scandinavian Journal Urology and Nephrology**, v. 38, n. 5, p. 405-16, 2004.

YAMADA, S.; NAKANO, T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**. 2023 May 30. doi: 10.5551/jat.RV22006. Epub ahead of print.

**ANEXO A - PARECER DO COMITÊ EM ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO**

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM IDOSOS SUBMETIDOS A TERAPIA

Pesquisador: Luciano de Oliveira Siqueira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 61426422 8 0000 5342

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.786.050

Apresentação do Projeto:

O projeto ASSOCIAÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMAÇÃO E HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM IDOSOS SUBMETIDOS A TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA constitui estudo observacional monocêntrico a ser desenvolvido em hospital de Passo Fundo, em cooperação com a Universidade de Passo Fundo (UPF), pelo que foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa em humanos (CEP) da UPF para apreciação.

Em resposta ao terceiro parecer do CEP com pendências foi apresentada a seguinte documentação:

- Nova versão de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Nova versão do projeto de pesquisa;
- Informações Básicas do Projeto, arquivo gerado a partir do preenchimento da Plataforma Brasil

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Investigar a associação de estresse oxidativo, inflamação e hiperparatireoidismo secundário em pacientes idosos em terapia renal substitutiva.

Objetivos Específicos

- Identificar o perfil dos pacientes idosos em terapia renal substitutiva quanto aos aspectos sociodemográficos.
- Determinar o nível de estresse oxidativo de pacientes idosos tratados em diálise peritoneal e hemodiálise, com e sem hiperparatireoidismo, mediante biomarcadores de dano oxidativo e

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo

Bairro: São José **CEP:** 99.052-900

UF: RS **Município:** PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.786.050

antioxidantes pré-dialise.

- Analisar o perfil inflamatório de pacientes idosos tratados em dialise peritoneal e hemodiálise, com e sem hiperparatireoidismo, mediante determinação de biomarcadores plasmáticos de inflamação pré-dialise

- Determinar o perfil de biomarcadores minerais e ósseos plasmáticos de pacientes idosos tratados em dialise peritoneal e hemodiálise com e sem hiperparatireoidismo

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Riscos:

O paciente poderá ter desconforto referente basicamente ao procedimento de obtenção do acesso venoso o qual já está familiarizado em razão da constante realização de sessões de HD. A coleta será realizada por profissionais capacitados que darão toda assistência necessária antes, durante e após a coleta. Os pacientes e coletadores utilizarão equipamentos de proteção individual (EPIs). Após concordância, o paciente será convidado a sentar numa cadeira estofada e ergonomicamente adequada, o braço será estendido em um apoio de braço acolchoado e impermeável com temperatura controlada para não provocar desconforto. Com uma seringa com capacidade de 5ml e agulha de canhão 25X8 serão colhidos 5ml do sangue em tempo que não exceda 1 minuto para que não cause desconforto durante a coleta. O material de coleta (seringas e agulhas) serão descartados em caixa de papelão para prevenir acidentes conforme protocolo e regulamentação pré-estabelecida na RDC 306 de 7 de dezembro de 2004. A amostra de sangue coletada será armazenada a -4°C somente por tempo necessário para a análise laboratorial e não excederá tempo superior de 1 mês. O armazenamento por esse período é curto e temporário, mas caracteriza a formação de um biorepositório conforme Resolução CNS Nº 441 de 2001 e Portaria MS Nº 2.201 de 2011. No entanto, o fato de formar um biorepositório não implica em maiores comprometimentos no processo de participação no projeto, mas uma maneira de formalizar a informação de que amostras de seu sangue ficarão congeladas de forma segura, codificada, sem identificação somente pelo período necessário para análise que pode ser de no mínimo 1 dia e no máximo 7 dias. Após as análises, as amostras com identificações serão apagadas, com subsequente descarte segundo resolução da diretoria colegiada RDC Nº 306, de dezembro de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Todo o processo de participação na pesquisa desde o convite, esclarecimentos sobre a

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo

Bairro: São José **CEP:** 99.052-900

UF: RS **Município:** PASSO FUNDO

Telefone: (51)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.786.050

pesquisa e coleta de sangue não excederá mais que vinte minutos.

Os riscos de participar deste projeto constam de desconforto pela picada que serão minimizados com realização do procedimento por profissional habilitado, capacitado e certificado. Em caso de sangramento e hematoma, ofereceremos tratamento com Hirudoid®, gelo e pressão no local. Por conter uma preparação com enzimas mucopolissacaridasas, alfaamilases e alfaquimotripsina em sua fórmula, a pomada Hirudoid® será utilizada pois é indicada para tratar hematomas após traumas, contusões ou cirurgias, bem como evitar a inflamação das veias superficiais (flobites ou tromboflebites) após injeções ou realização de exames de sangue.

Riscos psicológicos como cansaço, constrangimento, desconforto, medo ou vergonha serão minimizados com a clareza de que o processo é totalmente voluntário e que o paciente pode se desligar do estudo a qualquer momento. Caso o paciente venha sofrer os riscos descritos acima, será encaminhado para um serviço especializado na clínica de psicologia da UPF.

Os resultados dos experimentos, assim como os dados clínicos/laboratoriais coletados dos prontuários médicos serão analisados, armazenados e publicados de forma anônima, e sua completa destruição ocorrerá após dois anos do término da pesquisa. Os pesquisadores se comprometem a zelar pelo sigilo absoluto dos resultados bem como a identidade dos participantes.

- Benefícios.

Aos participantes deste projeto não serão fornecidos nenhum benefício financeiro ou similar. Propõe-se a realização dos testes/exames laboratoriais de forma gratuita (sem custo) cujos resultados serão fornecidos de forma individual e anônima após as análises. Aos participantes, será dada toda orientação necessária para interpretação dos resultados das análises bem como o adequado encaminhamento clínico quando necessário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A doença renal crônica representa um problema de saúde pública mundial, tendo em vista seu aumento exponencial nos últimos anos. Indivíduos com doença renal crônica apresentam elevada morbimortalidade, sendo a doença cardiovascular a principal determinante desta mortalidade. Fatores de risco cardiovascular tradicionais como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo e sedentarismo estão presentes nos pacientes com doença renal crônica, porém não justificam por si

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8167 **E-mail:** ccp@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.796.050

só a elevada mortalidade cardiovascular nesta população quando comparados com a população geral. O estresse oxidativo, a inflamação e o hiperparatireoidismo secundário tem sido identificados como promotores de aterosclerose nestes pacientes. Este estudo tem por objetivo identificar a associação entre hiperparatireoidismo secundário, estresse oxidativo e inflamação em pacientes idosos submetidos a terapia renal substitutiva. Trata-se de um estudo transversal de caráter experimental em pacientes idosos portadores de doença renal crônica terminal com e sem hiperparatireoidismo secundário, em terapia dialítica, que concordarem em participar do estudo após assinatura do termo de consentimento livre esclarecido. Esperamos assim melhorar a assistência aos pacientes com doença renal crônica, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a sua mortalidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram todos apresentados e estão adequados após os ajustes realizados em resposta ao parecer anterior do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa em humanos (CEP) da Universidade de Passo Fundo (UPF) considerou relevante o projeto de pesquisa e, com os ajustes solicitados anteriormente agora atendidos pelos pesquisadores, aprova a sua realização.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1996287.pdf	09/11/2022 16:03:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclefinal.pdf	09/11/2022 16:02:52	LUCIANA DE OLIVEIRA RENNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Luciana.pdf	09/11/2022 15:47:47	Luciano de Oliveira Siqueira	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_luciana.pdf	09/08/2022 20:20:16	Luciano de Oliveira Siqueira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_posq_ nao_iniciada.pdf	09/08/2022 18:59:01	Luciano de Oliveira Siqueira	Aceito

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo
Bairro: São José **CEP:** 99.052 900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ VICE-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO - VRPPG/ UPF



Continuação do Parecer: 5.706.050

Outros	anuencia.pdf	09/08/2022 15:17:50	LUCIANA DE OLIVEIRA RENNEN	Aceito
--------	--------------	------------------------	-------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PASSO FUNDO, 30 de Novembro de 2022

Assinado por:
Felipe Cittolin Abal
(Coordenador(a))

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - 4º andar Centro Administrativo
Bairro: São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
Instituto de Saúde
Programa de Pós-graduação em Envelhecimento
Humano

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa sobre doença óssea em pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica e suas possíveis associações com estresse oxidativo e inflamação, de responsabilidade dos pesquisadores Luciano de Oliveira Siqueira, Ciciliana Maila Zilio Rech e Luciana de Oliveira Renner.

Esta pesquisa justifica-se pela necessidade de avaliarmos as repercussões da doença óssea nos pacientes em terapia renal substitutiva em associação com o estresse oxidativo e inflamação, uma vez que estas três entidades se relacionam a doença cardiovascular que é a principal causa de morte na doença renal crônica.

O objetivo desta pesquisa é correlacionar os níveis de PTH (paratormônio) com os níveis de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação. O hiperparatireoidismo secundário desenvolvido por pacientes com doença renal crônica em terapia renal substitutiva cursa com piora da qualidade de vida, aumento de fraturas, hospitalizações, dores ósseas, prurido e calcificações vasculares e extra vasculares. Estes achados contribuem para aumento do risco de doença cardiovascular e conseqüentemente morte nesta população. Sabe-se que pacientes em diálise são considerados mais inflamados que a população geral e que apresentam um estado pró oxidante. Determinar se existe correlação entre estes agentes é importante para criar medidas que minimizem o dano cardíaco e melhorem a qualidade de atendimento e de vida desta população.

Ao aceitar participar da pesquisa, certificamos que o risco de quebra de anonimato será nulo, pois o formulário será utilizado numeração de RG codificado em ordem crescente de coleta sem identificação do nome do paciente.

A sua participação na pesquisa se dará mediante autorização do uso dos dados do prontuário, e coleta de amostras de sangue. Após o convite para participar do projeto, você será encaminhado para uma sala reservada com a presença somente o entrevistador. Você será convidado a entrar na sala adequadamente preparada com uma cadeira estofada e ergonomicamente preparada para suas necessidades. A cadeira será impermeável para higienização com álcool 70° antes e depois da entrevista. Em uma planilha de acrílico transparente com folhas A4 procederemos o preenchimento do formulário padrão onde faremos perguntas para saber sua idade, altura, peso, tempo de diálise, doença de base, medicações de uso contínuo para anemia e doença óssea assim como possíveis sintomas relacionados a doença óssea

renal. O tempo de entrevista não excederá 5 minutos de duração. Após a entrevista, será colhida uma amostra de sangue para análises laboratoriais.

Nesta pesquisa você poderá ter desconforto refere-se basicamente ao procedimento de coleta de sangue. A coleta será realizada por profissionais capacitados que darão toda assistência necessária antes, durante e após a coleta. O treinamento e coleta será orientado por profissional capacitado, os pacientes e coletadores utilizarão equipamentos de proteção individual (EPIs). Após sua concordância, você será convidado a sentar numa cadeira estofada e ergonomicamente adequada, o braço será estendido em um apoio de braço acolchoado e impermeável com temperatura controlada para não provocar desconforto. A cadeira e o apoio de braço são impermeáveis para higienização com álcool 70° antes e depois da coleta como forma de prevenir contaminação por COVID 19. Com um garrote de borracha a 10 centímetros da fossa antecubital iremos fazer uma pressão até a pressão sistólica para não provocar desconforto. O garrote será colocado em cima da roupa para que a pele não seja puxada. Em caso de desconforto poderemos readequar o posicionamento do garrote e iniciar novamente o processo. Com uma seringa com capacidade de 10ml e agulha de canhão 25X8 colheremos 8ml de sangue em tempo que não exceda 1 minuto para que não cause desconforto durante a coleta. Ao término da coleta dos 8ml de sangue, removeremos o garrote e imediatamente a seringa com o sangue coletado. Uma gaze estéril embebida em álcool 70°C será usada para comprimir o local da coleta e formação do trombo plaquetário. Após 2 minutos de pressão, será adicionado uma bandagem adesiva para manutenção do trombo plaquetário. O material de coleta (seringas e agulhas) serão descartados em caixa de papelão para prevenir acidentes conforme protocolo e regulamentação pré-estabelecida na RDC 306 de 7 de dezembro de 2004. O sangue colhido visa fazer a analisar biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação. A amostra de sangue coletada será armazenada a -4°C somente por tempo necessário para a análise laboratorial e não excederá tempo superior de 1 mês. O armazenamento por esse período é curto e temporário, mas caracteriza a formação de um biorepositório conforme Resolução CNS N° 441 de 2001; Portaria MS N° 2.201 de 2011. No entanto, o fato de formar um biorepositório não implica em maiores comprometimentos no processo de participação no projeto, mas uma maneira de formalizar a informação de que amostras de seu sangue ficarão congeladas de forma segura, codificada, sem identificação somente pelo período necessário para análise que pode ser de no mínimo 1 dia e no máximo 30 dias. Após as análises, as amostras com identificações serão apagadas, com subsequente descarte segundo resolução da diretoria colegiada RDC N° 306, de dezembro de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Todo procedimento de coleta de sangue não excederá 5 minutos. Todo o processo de participação na pesquisa desde o convite, esclarecimentos sobre a pesquisa e coleta de sangue não excederá mais que vinte minutos.

Os riscos de participar deste projeto constam de desconforto pela picada que serão minimizados pedindo para você olhar para o lado posto do local da coleta e a realização do procedimento por profissional habilitado, capacitado e certificado. Em caso de sangramento e hematoma, ofereceremos tratamento

com Hirudoid®, gelo e pressão no local. Por conter uma preparação com enzimas mucopolissacaridasas, alfaamilases e alfaquimotripsina em sua fórmula, a pomada Hirudoid será utilizada pois é indicada para tratar hematomas após traumas, contusões ou cirurgias, bem como evitar a inflamação das veias superficiais (flebites ou tromboflebites) após injeções ou realização de exames de sangue.

Riscos psicológicos como cansaço, constrangimento, desconforto, medo ou vergonha serão minimizados com a clareza de que o processo é totalmente voluntário e você pode se desligar do estudo a qualquer momento. Para evitar qualquer tipo de constrangimento, todo processo será realizado em sala reservada. Caso você sofrer os riscos descritos acima, será encaminhado para um serviço especializado de psicologia da UPF.

Ao participar da pesquisa, você terá os seguintes benefícios: a) Os benefícios diretos do participante é a realização dos testes/exames laboratoriais de forma gratuita (sem custo) cujos resultados serão fornecidos de forma individual e anônima após as análises. Acesso aos resultados mediante a publicação dos resultados; você terá a garantia de receber esclarecimentos sobre qualquer dúvida relacionada a pesquisa e poderá ter acesso aos seus dados em qualquer etapa do estudo.

O caráter de sua participação é voluntário e não será fornecido nenhum benefício financeiro ou similar nem acarretará em custos adicionais. O benefício nesta pesquisa é auxiliar o conhecimento médico no manejo e tratamento de intercorrências médicas semelhantes à sua.

Caso tenha dúvidas, o pesquisador se compromete a esclarecer imediatamente.

Sua participação nessa pesquisa não é obrigatória e você pode desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento. As suas informações serão gravadas e posteriormente destruídas. Os dados relacionados à sua identificação não serão divulgados para nenhum fim.

Os resultados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos e periódicos, mas você terá a garantia do sigilo e da confidencialidade dos dados cedidos.

Caso você tenha dúvidas sobre o comportamento dos pesquisadores ou sobre as mudanças ocorridas na pesquisa que não constam no TCLE, e caso se considera prejudicado (a) na sua dignidade e autonomia, você pode entrar em contato com o pesquisador Luciano de Oliveira Siqueira (54) 3316-8499, mail luciano@upf.br, ou também pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da UPF, pelo telefone (54) 3316-8157, no horário das 08h às 12h e das 13h30min às 17h30min, de segunda a sexta-feira.

Dessa forma, se você concorda em participar da pesquisa como consta nas explicações e orientações acima, coloque seu nome no local indicado abaixo.

Desde já, agradecemos a sua colaboração e solicitamos a sua assinatura de autorização nas três páginas deste termo, que será também assinado pelo pesquisador responsável em duas vias, sendo que uma ficará com você e outra com o pesquisador.

Passo Fundo, ____ de _____ de ____.

OBSERVAÇÃO: O PRESENTE DOCUMENTO, EM CONFORMIDADE COM A RESOLUÇÃO 466/12 DO CNS, SERÁ ENVIADO EM DUAS VIAS DE IGUAL TEOR, FICANDO UMA VIA EM PODER DO PACIENTE E OUTRA COM OS PESQUISADORES

Participante: _____

Pesquisador (a): _____

Assinatura: _____

Assinatura: _____



UPF

UNIVERSIDADE
DE PASSO FUNDO

UPF Campus I - BR 285, São José
Passo Fundo - RS - CEP: 99052-900
(54) 3316 7000 - www.upf.br