



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Dyego Jose de Araujo Brito

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a
progressão da doença renal e aterosclerótica em portadores de
doença renal crônica não-dialítica**

Rio de Janeiro

2023

Dyego Jose de Araujo Brito

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da
doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-
dialítica**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo
Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

B862	Brito, Dyego José de Araújo. Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-dialítica / Dyego José de Araújo Brito. – 2023. 157 f. Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Magnésio – Sangue – Teses. 2. Magnésio – Urina – Teses. 3. Insuficiência renal crônica – Teses. 3. Aterosclerose – Teses. I. Araújo, Denizar Vianna. II. Salgado Filho, Natalino. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título. CDU 616.61
------	---

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo
CRB/7 7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Dyego Jose de Araujo Brito

**Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da
doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-
dialítica**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em: 27 de janeiro de 2023.

Coorientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho
Universidade Federal do Maranhão

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. José Hermogenes Rocco Suassuna
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Edison Régio de Moraes Souza
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Bernardete Jorge Leal Salgado
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Gyl Eanes Barros Silva
Universidade Federal do Maranhão

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que contribuem com o meu crescimento científico, profissional, pessoal e espiritual, em especial minha mãe, esposa e filhos.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

A Deus, que durante toda a minha vida tem me acompanhado e iluminado, sendo o maior dos Amigos e o melhor dos Mestres. Obrigado por me dar a chance de viver e aprender.

A minha mãe, Analina de Araújo Brito, meu maior exemplo de amor, dedicação, determinação e perseverança.

À Karina Grüber Ribeiro Brito, minha amada esposa, por sua paciência e amor demonstrados nos momentos mais difíceis dessa caminhada, por cuidar tão bem do nosso lar e dos nossos dois presentes de Deus: Pedro e Helena.

Aos meus filhos, Pedro e Helena Brito, a melhor parte de mim, minha tradução mais completa, linda e livre da palavra amor.

Ao orientador, Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo, pela confiança e valorosas contribuições para o produto desta tese.

Ao coorientador, Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, mestre na ciência e na vida, minha referência em dedicação e competência em tudo o que faz.

À Profa. Dra. Joyce Santos Lages, pela forma amiga e generosa com que sempre me incentivou e ajudou, por confiar no meu trabalho e contribuir para meu desenvolvimento pessoal e profissional.

À Profa. Dra. Alcione Miranda dos Santos, querida mestre e amiga, pelo seu saber, espírito crítico e disponibilidade em sempre ajudar nos momentos mais decisivos.

Ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UERJ, pela oportunidade e conhecimento partilhado, e a todos os professores que fizeram parte dessa caminhada, em especial à Profa Dra Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa por sua dedicação e entusiasmo por cada um dos pós-graduandos do HU-UFMA.

Aos amigos do grupo MAG-PROGRESS, companheiros de tantos finais de semana de coleta de dados, em especial Sheyla Dias, Elisangela Milhomem, Andrea Fontenele, Elton Freitas, Maria Célia, Rosália, Enedino Fontes, Emanuel Catarino, Alessandra Muniz e Carla Déa. Amigos que fizeram parte da minha formação e que

vão continuar presentes na minha vida. Juntos conseguimos suavizar a longa e difícil jornada em momentos tão desafiadores.

Ao Serviço de Nefrologia do HUUFMA, pelo eterno aprendizado, onde me realizei como profissional e ser humano. Saudades dos momentos que passamos juntos.

À Joelina Santos e Emanuel Santos, muito mais que amigos, minha segunda família, obrigado pela proteção e carinho que se traduzem em amor.

Aos pacientes atendidos pelo projeto, verdadeiros guerreiros de uma sociedade quase sempre injusta e desigual, a quem dedicamos nossa vida enquanto profissionais para suavizar as dificuldades e acolher nos momentos difíceis.

A todos que cruzaram a estrada da minha vida, deixando suas marcas e pegadas... os nomes de vocês talvez não estejam citados aqui, mas com certeza estão gravados eternamente no meu coração.

Escrever quase sempre equivale a flertar com a solidão, conversar com os silêncios e passar horas ouvindo o bater das teclas ou o quase inaudível ruído do lápis a acariciar uma folha de papel. Mas, principalmente, escrever é sentir-se livre para (re)criar universos, brincar com as palavras, lamentar, clamar, denunciar ou mesmo calar-se diante do inefável.

José Neres (poeta maranhense)

RESUMO

BRITO, Dyego José de Araújo. **Associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-dialítica**. 2023. 157 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) acarreta a diminuição e o desequilíbrio em alguns elementos divalentes, tais como o magnésio (Mg^{2+}). Várias evidências sugerem que o baixo nível de Mg^{2+} sérico pode ser um fator de risco para doença renal e eventos cardiovasculares, porém ainda há uma lacuna sobre o papel do Mg^{2+} urinário nestes desfechos. Dessa forma, o presente estudo investigou os efeitos dos níveis de Mg^{2+} sérico e urinário de pacientes portadores de DRC na fase não-dialítica, em relação à progressão da doença renal e aterosclerótica. Foi desenvolvido um estudo de coorte, com amostra de 124 indivíduos com TFG 15-59mL/min/1,73m² acompanhados no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Os pacientes foram avaliados em 3 fases: t1 (inclusão), t2 (12 meses) e t3 (24 meses), no que diz respeito aos aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem. Os pacientes apresentaram média de idade de 59,6 (12,1) anos e 66 (53,2%) pertenciam ao sexo feminino. Em relação à etiologia da DRC, destaca-se que a principal causa foi a HAS (n=51; 41,1%), seguida de DM (n=28; 22,6%). A maioria dos casos eram de indivíduos no estágio 3A da DRC (n=53; 42,7%). Em relação à albuminúria, 70 (56,5%) pacientes tinham níveis <30mg/24h. Os marcadores de distúrbio mineral-ósseo (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina) apresentaram-se normais, porém se destaca a alta prevalência de pacientes com PTH aumentado (n=51; 41,1%). O controle glicêmico estava comprometido em cerca de metade dos casos. No que diz respeito à análise da dislipidemia, observou-se maiores prevalências de HDLc baixo (n=57; 46,0%) e hipertrigliceridemia isolada (n=44; 35,5%). Foram identificados 74 (59,7%) pacientes com escore de calcificação coronariana (ECC) >0, 56 (45,2%) com espessamento médio-intimal de carótidas (EMIC) e 70 (56,5%) com calcificações na parede das carótidas. Na análise multivariada foi observado que o tercil mais baixo do Mg^{2+} sérico foi associado apenas com a progressão da albuminúria de 24h ($\beta=78.473$, $p=0,028$), enquanto os tercís mais elevados do Mg^{2+} urinário (24h), tiveram associação com a TFG ($\beta=5.264$, $p=0,011$), albuminúria de 24h ($\beta=104.185$, $p=0,005$), ECC ($\beta=354.147$, $p=0,005$) e EMIC ($\beta=0.063$, $p=0,046$). Em comparação com a dosagem sérica, o Mg^{2+} urinário mostrou maior número de associações com os indicadores de progressão da doença renal e aterosclerótica na amostra avaliada, podendo ser utilizado na prática clínica para acompanhamento de pacientes com elevado risco cardiovascular.

Palavras-chave: Magnésio. Doença Renal Crônica. Aterosclerose

ABSTRACT

BRITO, Dyego José de Araújo. **Association of serum and urinary magnesium with progression of renal and atherosclerotic disease in patients with non-dialytic chronic kidney disease.** 2023. 157 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

The reduction in the glomerular filtration rate (GFR) causes decreasing and unbalancing in some divalent elements, such as magnesium (Mg^{2+}). Several evidence suggest that low serum Mg^{2+} levels may be a risk factor for kidney disease and cardiovascular events, but there is still a gap about the role of urinary Mg^{2+} in these outcomes. Thus, the present study investigated the effects of serum and urinary Mg^{2+} levels in non-dialytic CKD patients, in relation to the progression of kidney and atherosclerotic disease. A cohort study was developed with a sample of 124 individuals with GFR 15-59mL/min/1.73m² monitored at the Prevention Center of Kidney Diseases at the University Hospital of the Federal University of Maranhão. The patients were evaluated at 3 steps: t1 (inclusion), t2 (12 months) and t3 (24 months), about clinical, laboratory and imaging aspects. The patients showed mean age of 59.6 (12.1) years and 66 (53.2%) were female. Regarding the etiology of CKD, the main cause was hypertension (n=51; 41.1%), followed by diabetes (n=28; 22.6%). Most cases were patients with CKD stage 3A (n=53; 42.7%). Seventy (56.5%) patients had albuminuria levels <30mg/24h. Mineral-bone disorder markers (calcium, phosphorus and alkaline phosphatase) were normal, but there was a high prevalence of patients with increased PTH (n=51; 41.1%). Glycemic control was compromised in about half of the cases. Regarding dyslipidemia, there was a higher prevalence of low HDLc (n=57; 46.0%) and isolated hypertriglyceridemia (n=44; 35.5%). Seventy four (59.7%) patients were identified with a coronary calcification score (CCS) >0, 56 (45.2%) with carotid intima-media thickening (CIMT) and 70 (56.5%) with carotid walls showing calcifications. In the multivariate analysis, it was observed that the lowest tertile of serum Mg^{2+} was associated with progression of albuminuria ($\beta=78,473$, $p=0.028$), while the highest tertiles of urinary Mg^{2+} (24h) were associated with GFR ($\beta=5.264$, $p=0.011$), albuminuria ($\beta=104.185$, $p=0.005$), coronary calcification ($\beta=354.147$, $p=0.005$) and carotid thickness ($\beta=0.063$, $p=0.046$). Compared to serum levels, urinary Mg^{2+} showed a greater number of associations with indicators of progression of renal and atherosclerotic disease in the evaluated sample, and can be used in clinical practice for monitoring of patients with high cardiovascular risk.

Keywords: Magnesium. Chronic Kidney Disease. Atherosclerosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Avaliação da hipomagnesemia.....	30
Figura 2 –	Composição da amostra do estudo.....	79
Figura 3 –	Rotina de avaliação dos pacientes nas três fases do estudo.....	80
Figura 4 –	Evolução dos valores da TFG, albuminúria, ECC e EMIC de acordo com os tercis de magnésio sérico. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	97
Figura 5 –	Evolução dos valores da TFG, albuminúria, ECC e EMIC de acordo com os tercis de magnésio urinário. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	97

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Níveis estratificados do escore de cálcio coronariano dos 124 pacientes na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	93
Gráfico 2 –	Estágios da DRC dos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	94
Gráfico 3 –	Níveis de albuminúria de 24h dos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	95
Gráfico 4 –	Níveis estratificados do ECC nos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	95
Gráfico 5 –	Presença de espessamento de carótidas nos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Classificação das proteínas segundo papel desempenhado no manejo renal do magnésio.....	24
Quadro 2 –	Critérios para definição da DRC.....	39
Quadro 3 –	Categorias da TFG e albuminúria.....	39
Quadro 4 –	Características de um marcador ideal de filtração glomerular para medida da TFG.....	40
Quadro 5 –	Equações estimativas da TFG em adultos.....	44
Quadro 6 –	Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria de acordo com o tipo de coleta.....	45
Quadro 7 –	Prognóstico da DRC avaliado pela TFG e albuminúria.....	47
Quadro 8 –	Fatores associados com o aumento ou redução da concentração sérica de magnésio na DRC.....	52
Quadro 9 –	Etapas envolvidas na formação da placa aterosclerótica.....	57
Quadro 10 –	Tipos histológicos de placas ateromatosas.....	60
Quadro 11 –	Variáveis laboratoriais, métodos de dosagem e valores de referência para o laboratório do HU-UFMA.....	83
Quadro 12 –	Equação utilizada no estudo para estimativa da TFG.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos 124 pacientes portadores de DRC acompanhados pelo estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	89
Tabela 2 – Avaliação dos níveis séricos e urinários de magnésio dos 124 pacientes portadores de DRC na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	91
Tabela 3 – Exames laboratoriais dos 124 pacientes portadores de DRC na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	92
Tabela 4 – Análise univariada e multivariada da associação entre a TFG e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	98
Tabela 5 – Análise univariada e multivariada da associação da albuminúria de 24h com as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	99
Tabela 6 – Análise univariada e multivariada da associação do escore de cálcio coronariano com as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	101
Tabela 7 – Análise univariada e multivariada da associação entre espessura médio-intimal de carótidas e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASK	<i>African American Study of Kidney Disease and Hypertension</i>
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
AGHU	Aplicativo de Gestão dos Hospitais Universitários
AMPc	3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico
AngioTC	Angiotomografia computadorizada
ApoA-I	Apolipoproteína A-I
ApoA-IV	Apolipoproteína A-IV
ApoB	Apolipoproteína B
ApoE	Apolipoproteína E
ARIC	<i>African Americans-Atherosclerosis Risk in Communities</i>
ATC	Angioplastia transluminal coronária
ATP	Adenosina trifosfato
ATR1	Receptor tipo 1 da Angiotensina II
AVC	Acidente vascular cerebral
Ca ²⁺	Cálcio (íon)
CaSR	<i>Calcium-sensing receptor</i>
CC	Circunferência da cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration</i>
Cl ⁻	Cloreto (íon)
CLCKb	<i>Chloride channel KB</i>
CNNM2	Ciclina M2
CPDR	Centro de Prevenção de Doenças Renais
Cr ⁵¹ -EDTA	Ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr ⁵¹
DAC	Doença arterial coronariana
DAPA-CKD	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease</i>
DCE	Depuração de creatinina endógena
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRC	Doença Renal Crônica
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ECC	Escore de cálcio coronariano
ECG	Eletrcardiograma
EGF	<i>Epidermic grow factor</i>
ELAM-1	<i>Endothelial leukocyte adhesion molecule-1</i>
EMIC	Espessura médio-intimal de carótidas
EO	Estresse oxidativo
FEMg	Fração de excreção do magnésio

FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDLc	<i>High Density Lipoprotein cholesterol</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HU-UFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
IBP	Inibidor de bomba de prótons
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IDLc	<i>Intermediate-density lipoprotein cholesterol</i>
IL-1	Interleucina-1
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
INF- γ	Interferon-gama
ITB	Índice tornozelo-braquial
K ⁺	Potássio (íon)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	<i>Kidney Injury Molecule-1</i>
Kir4.1	<i>Inwardly rectifying potassium channel subunits 4.1</i>
Kv1.1	<i>Voltage-gated K⁺ channel 1.1</i>
LDLc	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
LDLmox	<i>Low-density lipoprotein</i> minimamente oxidada
LDLox	<i>Low-density lipoprotein</i> oxidada
MCP-1	<i>Monocyte chemotactic protein-1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
Mg ²⁺	Magnésio (íon)
Na ⁺	Sódio (íon)
NaCl	Cloreto de sódio
NaK-ATPase	Sódio-Potássio-ATPase
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Protein</i>
NKCC2	Co-transportador sódio-potássio-2 cloreto
PAS	Pressão arterial sistólica
PASb	Pressão arterial sistólica do braço
PASt	Pressão arterial sistólica do tornozelo
PCR	Proteína C reativa
PCRus	Proteína C reativa ultrassensível
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase

PTH	Paratormônio
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RNA _m	<i>Ribonucleic acid messenger</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
RNMC	Ressonância nuclear magnética cardiovascular
ROMK	<i>Renal outer medulla K⁺</i>
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCL12A1	<i>Solute carrier family 12 member 1</i>
SCL12A3	<i>Solute carrier family 12 member 3</i>
SLC41A3	<i>Solute carrier family 41 member 3</i>
SGLT2	<i>Sodium Glucose cotransporter 2</i>
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SuPAR	<i>Soluble Urokinase Receptor</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCD1	Túbulo contornado distal inicial
TCD2	Túbulo contornado distal final
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC ^{99m} -DTPA	Ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc ^{99m}
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicérides
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRPM6	<i>Transient receptor potential melastatin</i> subtipo 6
TRPM7	<i>Transient receptor potential melastatin</i> subtipo 7
TRPV5	<i>Transient receptor potential vanilloid 5</i>
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UH	Unidade <i>Housfield</i>
USIV	Ultrassonografia intravascular
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
VLDL _c	<i>Very low-density lipoprotein cholesterol</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
1.1	Magnésio.....	21
1.1.1	<u>Homeostase do magnésio.....</u>	21
1.1.2	<u>Manejo renal do magnésio.....</u>	23
1.1.3	<u>Distúrbios do magnésio.....</u>	26
1.1.3.1	Hipomagneemia.....	26
1.1.3.2	Hipermagneemia.....	31
1.1.4	<u>Níveis de magnésio, progressão da Doença Renal Crônica e complicações cardiovasculares.....</u>	33
1.2	Doença Renal Crônica.....	36
1.2.1	<u>Definição e epidemiologia.....</u>	36
1.2.2	<u>Diagnóstico e classificação.....</u>	38
1.2.3	<u>Marcadores da Doença Renal Crônica.....</u>	40
1.2.3.1	Taxa de filtração glomerular.....	40
1.2.3.1.1	Uso de marcador exógeno para medida da TFG.....	41
1.2.3.1.2	Uso de marcador endógeno para medida da TFG.....	42
1.2.3.2	Albuminúria.....	44
1.2.4	<u>Monitoramento e progressão da DRC.....</u>	46
1.2.5	<u>Balanço do magnésio da DRC.....</u>	51
1.2.5.1	Diálise.....	53
1.2.5.2	Transplante.....	54
1.2.5.3	DRC não-dialítica.....	55
1.3	Aterosclerose.....	55
1.3.1	<u>Definição da aterosclerose.....</u>	55
1.3.2	<u>Fisiopatologia da aterosclerose.....</u>	56
1.3.3	<u>Fatores de risco para aterosclerose.....</u>	60
1.3.3.1	Hipertensão arterial sistêmica.....	60
1.3.3.2	Hiperinsulinemia e Diabetes <i>Mellitus</i>	61
1.3.3.3	Dislipidemia.....	62

1.3.3.4	Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	62
1.3.3.5	Síndrome metabólica.....	63
1.3.3.6	Tabagismo.....	64
1.3.4	<u>Investigação de Aterosclerose Subclínica</u>	64
1.3.4.1	Tomografia computadorizada coronariana.....	65
1.3.4.1.1	Escore de cálcio.....	66
1.3.4.1.2	Angiotomografia coronária.....	67
1.3.4.2	Métodos ultrassonográficos.....	67
1.3.4.2.1	Ultrassonografia bidimensional das carótidas.....	67
1.3.4.2.2	Ultrassonografia intravascular.....	68
1.3.4.3	Ressonância nuclear magnética cardiovascular.....	69
1.3.4.4	Avaliação da função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo.....	69
1.3.4.5	Cineangiocoronariografia.....	70
1.3.5	<u>Aterosclerose e Doença Renal Crônica</u>	70
1.3.6	<u>Aterosclerose e status do magnésio</u>	72
2	OBJETIVOS	76
2.1	Geral	76
2.2	Específicos	76
3	MATERIAL E MÉTODOS	77
3.1	Delineamento do estudo	77
3.2	Descrição do local do estudo	77
3.3	Composição da amostra	78
3.4	Coleta de dados	80
3.4.1	<u>Variáveis demográficas e sociais</u>	81
3.4.2	<u>Variáveis clínicas</u>	81
3.4.3	<u>Avaliação antropométrica</u>	81
3.4.4	<u>Avaliação da pressão arterial e Índice tornozelo-braquial (ITB)</u>	82
3.4.5	<u>Avaliação laboratorial</u>	82
3.4.6	<u>Exames de imagem</u>	84
3.4.6.1	Ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas.....	84
3.4.6.2	Tomografia computadorizada de artérias coronarianas.....	84
3.5	Definições	85
3.6	Análise estatística	86

3.7	Aspectos éticos.....	88
4	RESULTADOS.....	89
4.1	Primeira fase do estudo.....	89
4.2	Período de seguimento dos pacientes.....	93
5	DISCUSSÃO.....	104
	CONCLUSÕES.....	117
	REFERÊNCIAS	118
	APÊNDICE A – Artigo publicado na revista International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.....	148
	APÊNDICE B – Artigo publicado na revista International Journal of Science and Research Methodology.....	149
	ANEXO A - Comprovação de submissão de artigo científico.....	150
	ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética.....	151

INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg^{2+}) é o quarto cátion mais abundante no corpo e o segundo mais frequente no meio intracelular, desempenhando um papel de destaque em muitas funções celulares, incluindo transferência, armazenamento e uso de energia; metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras; manutenção da função normal da membrana celular; e a regulação da secreção do hormônio da paratireoide. Sistemicamente, destacam-se a redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica (GLASDAM *et al.*, 2016).

A baixa ingestão de magnésio, associada a alterações na redistribuição interna e na excreção levam a quadros de deficiência, cuja incidência é de aproximadamente 2% na população geral (AHMED; MOHAMMED, 2019). Os níveis reduzidos de Mg^{2+} estão relacionados com estresse oxidativo, estado pró-inflamatório, disfunção endotelial, agregação plaquetária, resistência à insulina, hiperglicemia, aterosclerose e progressão de doença renal (SAKAGUCHI *et al.*, 2015).

A importância do magnésio é bem conhecida apesar de ainda não ter recebido a atenção necessária, tanto da literatura médica quanto da prática clínica, quando comparado a outros eletrólitos como sódio, potássio, cálcio e fósforo. Embora sua associação com complicações clínicas potencialmente graves seja cada vez mais relatada (PHAM *et al.*, 2007; MARTIN *et al.*, 2009; FAIRLEY *et al.*, 2015), os níveis séricos e urinários de Mg^{2+} não costumam ser rotineiramente avaliados, em especial em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). A maioria dos estudos disponíveis têm mostrado apenas a relação entre os níveis séricos de Mg^{2+} com os resultados renais e cardiovasculares a longo prazo (FANG *et al.*, 2016; XIONG *et al.*, 2019; TAMURA *et al.*, 2019; LEENDERS; VERVLOET, 2019), porém também é necessário conhecer se há impacto da associação dos níveis urinários com os mesmos desfechos.

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos dos níveis séricos e urinários de magnésio na progressão da doença renal e aterosclerótica em pacientes portadores de DRC na fase não-dialítica.

A relevância deste trabalho pode ser atribuída por agregar conhecimento sobre o impacto do íon magnésio na progressão das principais complicações

clínicas associadas à morbi-mortalidade de renais crônicos em fase não-dialítica, podendo apresentar-se como marcador precoce, contribuindo com o diagnóstico de tais complicações e colaborar para o planejamento de estudos de intervenção focados na redução do risco renal e cardiovascular neste grupo de pacientes.

O trabalho apresenta ainda importantes contribuições secundárias, tais como revelar a prevalência de albuminúria, calcificação coronariana e espessamento de carótidas nos pacientes renais crônicos com TFG entre 15-59mL/min/1,73m² e outras variáveis independentes que, assim como o magnésio, podem ter associação independente ou não com a progressão da doença renal e aterosclerótica.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Magnésio

1.1.1 Homeostase do magnésio

O íon magnésio (Mg^{2+}) é o quarto elemento mais abundante no corpo humano (Calcio>Potássio>Sódio>Magnésio) e o segundo cátion mais abundante no meio intracelular, perdendo apenas para o potássio (K^+), e desempenha um papel importante na função celular (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). O Mg^{2+} participa de várias reações anabólicas e catabólicas, estando envolvido em mais de 600 reações enzimáticas do organismo, inclusive as que estão relacionadas com a transferência de grupos fosfato, reações que necessitam de ATP e também nas etapas relacionadas com replicação e transcrição de DNA e tradução de RNAm. Além disso, o Mg^{2+} se faz necessário para o metabolismo energético celular, principalmente na via glicolítica e de ácidos nucleicos, está presente na síntese de proteínas e apresenta suma importância na estabilização de membranas, condução nervosa, transporte de íons e atividade de canais de Ca^{2+} (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015).

O corpo humano contém 760mg de magnésio no nascimento e essa quantidade aumenta para 5g por volta dos 4-5 meses de vida. Na fase adulta, a quantidade corporal total de magnésio varia entre 20 e 28g (FIORENTINI *et al.*, 2021). A distribuição compartimental é feita da seguinte forma: 53% no tecido ósseo, 27% no tecido muscular, 19% em tecidos moles, 0,5% nos eritrócitos e 0,3% no plasma. O Mg^{2+} plasmático está dividido em 55% na forma ionizada e 45% ligados às proteínas plasmáticas ou quebrado como ânions divalentes, tais como fosfato e sulfato (MARINO, 2000). Sua concentração plasmática varia entre 1,6 e 2,5mg/dL. O fato de o Mg^{2+} ser abundante íon intracelular aliado à baixa quantidade plasmática torna sua medição no plasma uma forma pouco avançada para avaliar o seu real estado de deficiência ou sobrecarga no organismo. Em condições de

deficiência, as maiores perdas orgânicas de magnésio ocorrem nos ossos (ALDAY MUÑOZ *et al.*, 2005).

A ingestão típica de magnésio é de aproximadamente 300-400 mg/dia, sendo este proveniente de alimentos como cereais, grãos, nozes, legumes, vegetais verdes e alguns tipos de carne e mariscos (GLASDAM *et al.*, 2016). A absorção de Mg^{2+} é inversamente proporcional a sua ingestão, podendo variar de 25% em dietas ricas em Mg a 75% quando ingeridas dietas pobres em magnésio (REDDY *et al.*, 2018). A absorção intestinal do Mg^{2+} ocorre através de uma via transcelular saturável e uma via passiva paracelular insaturável. A maioria do Mg^{2+} é absorvida pelo intestino delgado e, em menor escala, pelo cólon. A absorção transcelular é permitida pelos canais permeáveis ao Mg^{2+} chamados de melastatina com potencial de receptor transitório (*transient receptor potential melastatin*) ou somente TRPM, sendo que seus principais subtipos são o TRPM6 e o TRPM7 (WORKINGER; DOYLE; BORTZ, 2018). O subtipo TRPM6 é encontrado principalmente no intestino delgado, cólon e rins, sendo que neste último órgão, estes canais estão presentes na porção apical das células epiteliais do túbulo distal. Sua expressão gênica torna-se aumentada em situações de hipomagnesemia, sendo de vital importância para reabsorção ativa de Mg^{2+} . Mutações no TRMP6 resultam em hipomagnesemia com hipocalcemia secundária (SCHLINGMANN, 2002). Em relação ao subtipo TRPM7, este se encontra mais distribuído pelo organismo e sua atividade envolve a entrada de Mg^{2+} na musculatura lisa vascular, tendo as suas funções reguladas pela ação da aldosterona e também da angiotensina II. O TRMP7 também desempenha um papel importante na absorção intestinal de Mg^{2+} pois camundongos heterozigotos deficientes em TRMP7 desenvolvem hipomagnesemia devido à diminuição da absorção intestinal de Mg^{2+} , enquanto a excreção renal é baixa para compensar a diminuição da absorção intestinal (ZOU *et al.*, 2019).

Após ser absorvido, o Mg^{2+} é transportado para os meios extracelular e intracelular ou é armazenado para constituição tecidual, como é o caso do ósseo. A porção de magnésio não absorvida pelo intestino é eliminada nas fezes (WORKINGER; DOYLE; BORTZ, 2018). Entretanto, alguns fatores podem interferir nesta absorção, sendo que as principais causas estão relacionadas ao estado nutricional do indivíduo, a quantidade de magnésio na dieta e a presença de fatores promotores e inibidores da absorção na dieta. Com isso, a ingestão excessiva de

sais de oxalato, fosfato e fibras podem reduzir a absorção do Mg^{2+} devido a sua complexação com esses elementos (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997).

Os rins são os principais órgãos envolvidos na regulação do Mg^{2+} (DUARTE, 2003), sendo capaz de eliminar 100% do íon filtrado em caso de sobrecarga (BASSO *et al.*, 2000). Sua excreção pela via urinária é de 1,4 mg/Kg/dia enquanto que a fecal é de 0,5 mg/Kg/dia (FIORENTINI *et al.*, 2021).

Uma série de fatores estão envolvidos na mudança dos níveis corporais de magnésio, incluindo ingestão de alimentos, status de magnésio existente, mobilização dos ossos e músculos, diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM), além da influência de uma variedade de hormônios (por exemplo, PTH, calcitonina, glucagon) (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2002; VETTER; LOHSE, 2002) e medicações (por exemplo, diuréticos e quimioterápicos) (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012; OUN *et al.*, 2018). A perda renal de Mg^{2+} pode ocorrer em pacientes que estão sob tratamento diurético de longo prazo, bem como aqueles com DM. A deficiência resultante de Mg^{2+} leva a maiores necessidades nutricionais e o inevitável aumento da absorção para restabelecer a homeostase (WORKINGER *et al.*, 2018).

1.1.2 Manejo renal do magnésio

Os rins desempenham um papel importante na homeostase do Mg^{2+} . Em condições fisiológicas, 70 a 80% do Mg^{2+} plasmático é filtrado a partir dos glomérulos, sendo que mais de 95% deste íon é reabsorvido ao longo do sistema tubular por vários processos de transporte coordenados (BLAINE *et al.*, 2015), restando apenas 3-5% que serão excretados na urina. Além de sua posição no néfron, os mecanismos que regulam a homeostase renal do Mg^{2+} também podem ser classificados através do envolvimento no transporte do íon (GIMÉNEZ-MASCARELL *et al.*, 2018), conforme observado no Quadro 1.

Os principais locais onde ocorrem a reabsorção renal do Mg^{2+} são o túbulo proximal (10-20%), a porção ascendente espessa da alça de Henle (65-70%) e o túbulo contornado distal (10%). Nenhum mecanismo significativo de absorção do

Mg²⁺ foi descrito, até o momento, em porções posteriores ao túbulo distal (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Quadro 1 – Classificação das proteínas segundo papel desempenhado no manejo renal do magnésio

CATEGORIA	PAPEL NO MANEJO DO MAGNÉSIO	PROTEÍNAS
1	Transporte direto do Mg ²⁺	Claudina-16 _a ; Claudina-19 _a ; TRPM6 _b ; CNNM2 _{b,c} ; SLC41A3 _{b,c}
2	Regulação de um transportador/canal de Mg ²⁺	Claudina-14 _a ; EGF _b ; CNNM2 _{b,c}
3	Contribuição para homeostase do Mg ²⁺ por mecanismos indiretos	NKCC2 _a ; Claudina-10 _a ; ROMK _{a,b} ; PCBD _{a,b} ; HNF1B _{a,b} ; Barttin _{a,b} ; Na/K-ATPase _{a,b} /FXRD2 _{a,b} ; CaSR _{a,b} ; CLCK _{b,a,b} ; Kir4.1 _b ; Kv1.1 _b ; NCC _b

a Proteínas expressas na porção ascendente espessa da Alça de Henle

b Proteínas expressas no Túbulo contornado distal

c Proteína cujo papel está em debate

Acredita-se que a absorção de Mg²⁺ no túbulo proximal seja um processo passivo que é ativado pela reabsorção de sais de Na⁺. Essa reabsorção ativa promove absorção de água iso-osmótica, criando um gradiente químico de Mg²⁺ transepitelial, no qual a concentração de Mg²⁺ é maior no lúmen do que no fluido peritubular. O gradiente químico é a força motriz para a absorção de Mg²⁺, desde que o epitélio tenha uma quantidade significativa do íon. A reabsorção máxima de Mg²⁺ é substancialmente menor que a reabsorção de Na⁺ ou Ca²⁺ (CURRY; YU, 2018). A reabsorção de Mg²⁺ nos túbulos proximais de ratos muito jovens é proporcionalmente muito maior que em ratos adultos, atingindo 70% da carga filtrada, valor próximo aos valores de reabsorção de Na⁺ e Ca²⁺ (LELIEVRE-PEGORIER, 1983). A base molecular para essa diferença não é clara. A reabsorção proximal de Mg²⁺ é levemente diminuída pelo aumento do volume do líquido extracelular e não é afetada pelos hormônios peptídicos, como PTH, calcitonina e glucagon (ROUFFIGNAC, 1990).

O processo de reabsorção do Mg²⁺ na alça ascendente espessa de Henle é facilitado pela paracelina-1/clauidina-16 e clauidina-19 pertencentes à família das proteínas claudinas. Existem duas condições necessárias para a reabsorção do íon nesta porção, a primeira é uma tensão transepitelial positiva de lúmen e a segunda é a permeabilidade paracelular para os cátions divalentes. Na porção ascendente espessa da alça de Henle, o Na⁺, o K⁺ e o Cl⁻ entram na célula através do

cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2) na membrana luminal (HOU; GOODENOUGH, 2010). O Na^+ então sai da célula através da Na/K-ATPase presente na membrana basolateral. Nesta troca, o K^+ que entrou na célula é secretado no lúmen através dos canais ROMK (*Renal Outer Medulla K+*). O Cl^- deixa a célula através da membrana basolateral através dos canais de Cl^- . Com a reabsorção contínua de NaCl, é criado um gradiente de tensão positiva no lúmen. Isso é necessário para a permeabilidade paracelular de cátions divalentes como Mg^{2+} e Ca^{2+} (AHMED; MOHAMMED, 2019). Além disso, na alça ascendente espessa de Henle, mutações em genes humanos (claudina-10, -14, -16 e -19), que definem a via paracelular da absorção de Mg^{2+} , têm demonstrado causar desordens humanas raras. Nesta porção, onde não há transporte transcelular de Mg^{2+} e Ca^{2+} significativo, o transporte paracelular é de vital importância e é impulsionado por um potencial luminal positivo (GIMÉNEZ-MASCARELL, 2018).

O túbulo distal (formado pelo túbulo contornado distal inicial [TCD1], túbulo contornado distal final [TCD2] e túbulo de conexão) reabsorve de 5 a 10% de Mg^{2+} filtrado, o que representa mais de 50% da carga entregue a esse segmento. Este transporte provavelmente ocorre em TCD1 e TCD2 (HOUILLIER, 2014). Devido às características do TCD (incluindo uma permeabilidade muito baixa da via paracelular aos solutos), o transporte de Mg^{2+} é transcelular e ativo. Nesta porção, estão expressos três dos oito tipos diferentes de fatores de transporte de magnésio identificados em eucariotos (TRPM6, SLC41A3 e CNNM-2) (GIMÉNEZ-MASCARELL, 2018). O TRPM6 medeia a captação de Mg^{2+} do fluido tubular, que depende do gradiente de voltagem estabelecido pela saída de K^+ via canais ROMK e Kv1.1 (*voltage-gated K+ channel 1.1*). O transporte de Mg^{2+} via TRPM6 pode ser ativado pelo fator de crescimento epidérmico (EGF) e insulina. Após a ativação dos receptores do EGF e insulina, uma cascata de sinalização intracelular incluindo PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*), Akt (também chamada *Protein kinase B*) e Rac1 (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) resulta no aumento da expressão e atividade de TRPM6 na membrana. No espaço intracelular, o Mg^{2+} é ligado à parvalbumina e/ou calbindina-D28k que podem atuar como transportadores nestas porções. Na membrana basolateral, é possível que a saída do Mg^{2+} seja facilitada pelo SLC41A3 (*solute carrier family 41 member 3*), o qual pode ser regulado por influência do CNNM2 (ciclina M2) que atua como sensor do íon. A saída do Mg^{2+} para o lúmen tubular depende do gradiente de Na^+ definido por Na/K-ATPase, sendo que a

atividade da Na/K-ATPase é, por sua vez, dependente da reciclagem do K⁺ via Kir4.1 (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

O uso de medicações que estimulam a diurese, de hormônios tireoidianos e de aldosterona, assim como o consumo de cafeína e a expansão do volume extracelular decorrente ao aumento dos níveis de íons Na⁺ favorecem a excreção renal de Mg²⁺ devido ao maior fluxo de sangue que circula pelos rins. Entretanto, em relação ao paratormônio, dietas restritas em Mg²⁺ e deficiência na produção ou atuação deste hormônio causam diminuição na excreção renal do íon, já que o PTH provoca alterações no potencial de membrana e na permeabilidade celular, de forma a aumentar sua reabsorção tubular (COLE; QUAMME, 2000; VORMANN, 2003). A ação de outros hormônios como, por exemplo, calcitonina, hormônio antidiurético, 1,25-hidroxicalciferol, entre outros, também estimulam a reabsorção de Mg²⁺ por meio da alça de Henle e também pelo túbulo distal. Os mecanismos de atuação destes hormônios ainda não estão muito bem elucidados, porém podem estar relacionados ao aumento de AMPc a nível intracelular (EFRATI *et al.*, 2005).

A acidose metabólica crônica provoca perdas de Mg²⁺ pelos rins devido à diminuição da expressão do canal TRPM6 no túbulo distal, o que minimiza a reabsorção deste íon. Entretanto, a alcalose metabólica crônica apresenta efeito contrário através do aumento da expressão deste canal (NIJENHUIS *et al.*, 2006).

1.1.3 Distúrbios do magnésio

1.1.3.1 Hipomagnesemia

A hipomagnesemia é uma condição clínica comum, definida quando os níveis séricos de magnésio encontram-se abaixo de 1,6mg/dL (TOPF; MURRAY, 2003).

A maioria dos pacientes com hipomagnesemia são assintomáticos, sendo que os sintomas geralmente não surgem até que a concentração sérica de magnésio fique abaixo de 1,2mg/dL (ASSADI, 2010).

A hipomagnesemia pode ser resultante da ingestão inadequada de magnésio, redistribuição do compartimento extracelular para o intracelular (tratamento de

cetoacidose diabética, síndrome de realimentação e síndrome da fome óssea), aumento das perdas gastrointestinais (diarreia crônica, síndrome de má absorção, esteatorreia, vômitos e aspiração nasogástrica) ou renais (AGUS, 2016; PHAM *et al.*, 2014). O aumento da perda renal de Mg^{2+} pode ter origem em fatores genéticos ou distúrbios renais adquiridos (LIAMIS *et al.*, 2021). Perda renal adquirida de Mg^{2+} pode ser decorrente da inibição da reabsorção na porção ascendente espessa da alça de Henle ou no túbulo contornado distal na presença de expansão do volume do líquido extracelular, uso de diuréticos tiazídicos (NIJENHUIS *et al.*, 2005), antibióticos aminoglicosídeos (SCOGGIO *et al.*, 2021), tacrolimus (FAROUK; REIN, 2020) ou inibidores da bomba de prótons (GOMMERS *et al.*, 2022).

Vários distúrbios tubulares renais hereditários estão associados à perda urinária excessiva de Mg^{2+} (COLE; QUAMME, 2000; RIVEIRA-MUNOZ *et al.*, 2007):

- a) Síndrome de Gitelman: é uma doença autossômica recessiva causada principalmente por mutações do gene SLC12A3 que codifica o cotransportador de NaCl sensível a tiazídicos no túbulo contornado distal. Pacientes com essa síndrome geralmente apresentam sintomas como hipomagnesemia, hipocalemia, alcalose metabólica, hipocalciúria e perda urinária de Mg^{2+} (CRUZ *et al.*, 2001; RIVEIRA-MUNOZ *et al.*, 2007);
- b) Síndrome de Bartter: é uma doença autossômica recessiva (tipos 1 a 4) ou dominante (tipo 5), que pode causar hipomagnesemia leve de maneira semelhante à dos diuréticos de alça. A síndrome clássica de Bartter (tipo III) é causada por mutações dos canais de cloreto. As formas infantis da síndrome de Bartter (tipo I e tipo II) são fatais e compartilham os mesmos achados clínicos e bioquímicos. A forma pré-natal da síndrome de Bartter tipo I é causada por mutações no gene SLC12A1 que codifica o cotransportador Na-K-2Cl e o tipo II é causada por mutação no gene que codifica o canal ROMK. A síndrome de Bartter tipo IV é a combinação da variante infantil da síndrome de Bartter e surdez neurosensorial, que é causada por mutação do gene BSND. A síndrome de Bartter tipo V foi descrita em associação com quatro diferentes mutações ativadoras do CaSR (K29E, L125P, C131W, A843E) que foram associados com achados clássicos da síndrome (BRENNAN *et al.*, 1998; KONRAD *et al.*, 2000);

c) Hipomagnesemia familiar com hipercalcúria e nefrocalcinose: é uma doença autossômica recessiva rara que evolui para a insuficiência renal. Foram identificadas mutações no gene CLDN16 e no cromossomo 3q27, que codifica a proteína claudina-16 que também é conhecida como paracelina-1. Os indivíduos que apresentam estas mutações têm diminuição na permeabilidade iônica, o que impede a reabsorção do Mg^{2+} no túbulo distal reto. Apesar do concomitante prejuízo na reabsorção do Ca^{2+} , estes pacientes mantêm a concentração sérica normal provavelmente por utilizar rotas alternativas de recuperação de Ca^{2+} no rim e no intestino. Há também relatos de indivíduos com mutação no gene CLDN19 que apresentam fenótipo semelhante aos pacientes acima descritos e problemas oculares graves (CHEN *et al.*, 2009; RICCARDI; BROWN, 2010; DIMKE *et al.*, 2010);

d) Síndrome hipomagnesemia com hipocalcemia secundária: o gene TRPM6 responsável pela codificação do canal TRPM6 foi identificado como responsável pela síndrome autossômica recessiva com hipomagnesemia e hipocalcemia secundária. Os relatos clínicos sugerem que a hipomagnesemia é decorrente da diminuição da absorção de Mg^{2+} no intestino e não necessariamente por perda urinária. Quanto à hipocalcemia, esta é secundária, uma vez que os pacientes se beneficiam com a administração do Mg^{2+} . Destaca-se que a homeostase do Ca^{2+} é dependente da concentração plasmática do Mg^{2+} . As manifestações clínicas da síndrome de hipomagnesemia com hipocalciúria secundária aparecem logo após o nascimento e estão relacionadas à hipomagnesemia e à hipocalcemia como os espasmos, a tetania e as convulsões generalizadas (DIMKE *et al.*, 2010; SEYBERTH; SCHLINGMANN, 2011);

e) Hipomagnesemia autossômica recessiva isolada: é uma forma rara de hipomagnesemia que foi inicialmente descrita em dois irmãos que apresentavam baixas concentrações do magnésio plasmático devido ao aumento da sua excreção urinária, mas sem alterações na concentração do Ca^{2+} plasmático. Os indivíduos apresentavam retardo psicomotor e convulsões. Os estudos genéticos revelaram a mutação

no gene do fator de crescimento epidérmico (EGF), e, por isso, a secreção autócrina/parácrina do EGF estava prejudicada. Os receptores EGF regulam a inserção dos canais TRPM6 na membrana luminal do túbulo contornado distal. Então, a inibição dos receptores EGF por falta de substrato resulta em magnesiúria devido à diminuição da expressão dos canais TRPM6 (DIMKE *et al.*, 2010; SEYBERTH; SCHLINGMANN, 2011);

f) Hipomagnesemia dominante isolada: os pacientes apresentam perda renal de Mg^{2+} e hipocalciúria devido a mutações na estrutura da Na/K-ATPase. A Na/K-ATPase possui 3 subunidades denominadas: α , β e γ . As subunidades α e β são catalíticas e a γ é moduladora. O gene FXD2 é o responsável pela codificação da subunidade γ e a mutação G41R causa alteração na afinidade ao Na^+ e K^+ que modificam a polarização da membrana apical, o que pode diminuir o transporte do Mg^{2+} . Entretanto, o papel exato da subunidade γ da Na/K-ATPase na regulação do transporte tubular do Mg^{2+} ainda não está totalmente estabelecido (DIMKE *et al.*, 2010; SEYBERTH; SCHLINGMANN, 2011).

A maioria dos casos de hipomagnesemia é diagnosticada por meio de exames laboratoriais de rotina, pois o paciente, na maioria dos casos, é assintomático ou apresenta poucos sintomas, tais como confusão mental, astenia, náuseas e anorexia (PHAM *et al.*, 2014).

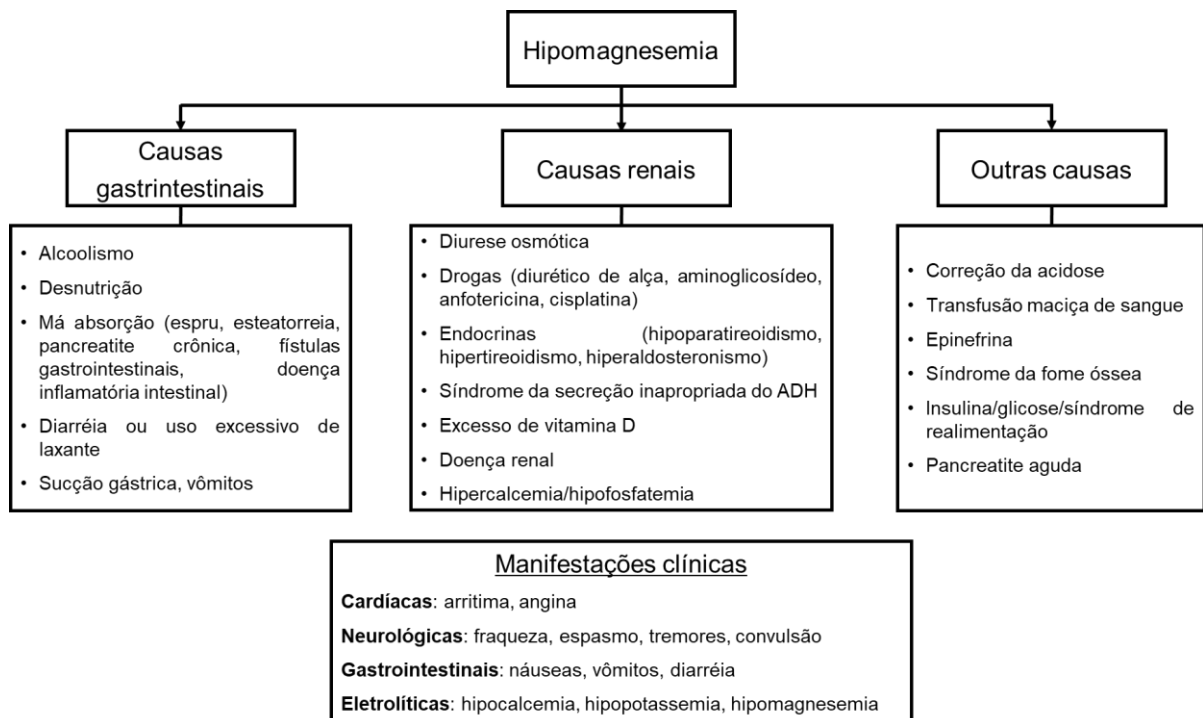
Quando os sintomas ficam mais evidentes, normalmente os níveis de magnésio plasmático apresentam valores muito baixos, ocorrendo alterações relacionados ao sistema cardiovascular, nervoso e endócrino/metabólico. A gravidade dos sintomas pode, em geral, não se correlacionar com os níveis séricos de magnésio, o que é observado com frequência na prática clínica (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; AHMED; MOHAMMED, 2019).

Dentre as alterações cardiovasculares, destacam-se as arritmias supraventriculares diversas; todavia, quando há um tipo específico de taquicardia ventricular polimórfica, que é a *torsade de pointes*, deve-se lembrar da necessidade de administração do sulfato de Mg^{2+} , mesmo que os níveis plasmáticos do íon estejam normais. Em relação aos sintomas neurológicos, destacam-se as parestesias, crises convulsivas, hiperreflexia e miopatia difusa. Já as alterações

metabólicas mais frequentes são as associações com hipopotassemia e alcalose metabólica (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

Importante destacar que a dosagem plasmática normal de magnésio não afasta a hipomagnesemia, entretanto, se os fatores e doenças predizerem alta probabilidade de hipomagnesemia, deve-se complementar a investigação diagnóstica com a magnesiúria de 24h (VENDRAME *et al.*, 2009).

Figura 1 – Avaliação da hipomagnesemia (VENDRAME *et al.*, 2009)



Com relação ao tratamento, destaca-se que o principal regulador da reabsorção tubular de Mg^{2+} é o nível sérico do íon. Dessa forma, elevações abruptas da concentração sérica de magnésio inibem o estímulo tubular para a reabsorção, podendo ocorrer perda de até metade do Mg^{2+} infundido por meio da excreção renal. Além disso, a captação celular de Mg^{2+} é lenta e a restauração completa necessita de correção sustentada da hipomagnesemia (VENDRAME *et al.*, 2009).

1.1.3.2 Hipermagnesemia

A hipermagnesemia é um problema incomum na ausência de insuficiência renal ou administração de magnésio, sendo definido quando os níveis plasmáticos ultrapassam o valor de 2,5mg/dL. Quando ocorre, a elevação da concentração plasmática de magnésio é geralmente leve e o paciente é assintomático. No entanto, os sintomas clínicos podem ser observados quando a concentração plasmática de magnésio excede 4,8mg/dL (VENDRAME *et al.*, 2009).

A eficiência da resposta renal a uma carga de magnésio é tal que a hipermagnesemia é observada praticamente em apenas três situações: quando a função renal está comprometida; quando uma grande carga de magnésio é administrada, seja por via intravenosa, oral ou como enema; ou quando há absorção aumentada do trato intestinal devido à constipação, colite, gastrite ou úlcera gástrica (NISHIKAWA *et al.*, 2018; ISHIDA *et al.*, 2020). A própria hipermagnesemia aumenta as ações de bloqueio neuromuscular do Mg^{2+} , aumentando ainda mais a absorção gastrointestinal do íon e a hipermagnesemia resultante (NISHIKAWA *et al.*, 2018).

a) Insuficiência renal: A hipermagnesemia pode ser observada em 10 a 15% dos pacientes hospitalizados, geralmente no cenário de insuficiência renal. Os níveis plasmáticos de magnésio aumentam à medida que a função renal diminui, uma vez que não há sistema regulador de Mg^{2+} além da excreção urinária (FELSENFELD *et al.*, 2015). Pacientes com DRC estágio 5 costumam apresentar concentração plasmática de magnésio de 2,4 a 3,6mg/dL. Nos pacientes dialíticos, a concentração plasmática de magnésio é determinada principalmente pela ingestão. Isso foi demonstrado em um estudo transversal de pacientes em hemodiálise que responderam a um questionário alimentar; a correlação entre a ingestão dietética estimada e o magnésio sérico foi de 0,87 (WYSKIDA *et al.*, 2012). Além disso, o mesmo estudo mostrou que a hipermagnesemia ocorreu mesmo com uma ingestão de magnésio de 281mg/dia, que é consideravelmente menor do que a ingestão média na população geral. A hipermagnesemia grave e sintomática também pode ser induzida quando o magnésio exógeno é administrado na forma de antiácidos ou

laxantes em doses terapêuticas usuais. Como resultado, esses medicamentos costumam ser contraindicados em pacientes com insuficiência renal (LAMERIS *et al.*, 2012; BOKHARI *et al.*, 2018);

b) Infusão de magnésio: O magnésio parenteral é comumente usado para diminuir a excitabilidade neuromuscular em mulheres grávidas com pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia. A concentração plasmática usual alcançada é de 6,0 a 8,4mg/dL, mas podem ocorrer níveis mais elevados. Existem poucos estudos prospectivos de complicações associadas a este regime, mas foram descritas hipocalcemia materna (uma vez que a hipermagnesemia pode suprimir a liberação do PTH) e hipercalemia, assim como complicações ao neonato, tais como hipermagnesemia, hipercalemia, hipocalcemia, hipotonia e um aumento da taxa de internações na unidade de terapia intensiva neonatal (MONIF; SAVORY, 1972; KAPLAN *et al.*, 2006; GREENBERG *et al.*, 2013; TANAKA *et al.*, 2018);

c) Ingestão oral: A ingestão oral maciça pode ocasionalmente exceder a capacidade de excreção renal, particularmente se houver insuficiência renal subjacente (NISHIKAWA *et al.*, 2018; HORINO *et al.*, 2019). Uma elevação na concentração plasmática de magnésio é muito mais provável na presença de distúrbios gastrointestinais (úlceras ativas, gastrite, colite) que podem aumentar a absorção de Mg^{2+} . Em um estudo retrospectivo de internações hospitalares, oito casos de hipermagnesemia grave (concentração de magnésio no plasma acima de 6mg/dL) foram observados durante um período de cinco anos. Esses pacientes eram de idade mais avançada, tomando quantidades normais de magnésio como catártico ou antiácido, não apresentavam insuficiência renal significativa, mas apresentavam doença gastrointestinal ativa (CLARK; BROWN, 1992);

d) Enemas de magnésio: Quantidades substanciais de Mg^{2+} podem ser absorvidas no intestino grosso após um enema. Em indivíduos normais, por exemplo, 400 a 800 mmol de sulfato de Mg^{2+} por reto podem elevar a concentração plasmática do íon para até 7,2 a 19,2 mg/dL. Entre os pacientes com insuficiência renal, a administração de um enema de magnésio pode ser fatal (SCHELLING, 2000).

A hipermagnesemia leve pode ocorrer em uma variedade de outras situações clínicas, tais como hiperparatireoidismo primário, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, cetoacidose diabética, estados hipercatabólicos, síndrome leite-álcali, entre outros (VENDRAME *et al.*, 2009).

A maioria dos sintomas relacionados à hipermagnesemia podem ser divididos em três categorias: efeitos neuromusculares, efeitos cardiovasculares e hipocalcemia. Estes sintomas, em geral, guardam relação com o nível da magnesemia (KESTENBAUM; HOUILLIER, 2019):

- a) Hipermagnesemia leve (4,8 a 7,2 mg/dL): Náuseas, rubor, dor de cabeça, letargia, sonolência e diminuição dos reflexos tendinosos profundos;
- b) Hipermagnesemia moderada (7,2 a 12 mg/dL): Sonolência, hipocalcemia, ausência de reflexos tendinosos profundos, hipotensão, bradicardia e alterações no eletrocardiograma (ECG);
- c) Hipermagnesemia grave (>12 mg/dL): Paralisia muscular levando a quadriplegia flácida, apnéia e insuficiência respiratória, bloqueio cardíaco completo e parada cardíaca. Na maioria dos casos, a insuficiência respiratória precede o colapso cardíaco.

A maioria dos casos de hipermagnesemia sintomática podem ser prevenidas. A reposição de magnésio para pacientes com insuficiência renal deve ser feita sob monitoramento, principalmente quando a administração é por via parenteral. A abordagem da terapia depende da função renal, concentração de magnésio e sintomas clínicos, envolvendo desde a suspensão da reposição, passando pela administração de diuréticos, infusão parenteral de Ca^{2+} e a realização de terapia hemodialítica para casos mais graves (HIROSE *et al.*, 2002; RUDE, 2006).

1.1.4 Níveis de magnésio, progressão da Doença Renal Crônica e complicações cardiovasculares

A deficiência de magnésio é uma preocupação emergente de saúde pública (ROSANOFF; WEAVER; RUDE, 2012). Várias linhas de evidência sugerem que o baixo nível sérico pode ser um fator de risco para incidência de doença renal e

complicações cardiovasculares (TIN; GRAMS; MARUTHUR, 2015). A deficiência de magnésio está relacionada com estresse oxidativo, estado pró-inflamatório, disfunção endotelial, agregação plaquetária, resistência à insulina, hiperglicemia (MAZUR *et al.*, 2007) e a progressão de doença renal (SAKAGUCHI *et al.*, 2015).

Em pacientes com DRC, níveis séricos mais baixos de magnésio têm sido associados ao aumento do risco de morte súbita, geralmente associado à arritmia cardíaca (DE ROIJ VAN ZUIJDEWIJN *et al.*, 2015). A relação entre concentração sérica de magnésio e arritmia cardíaca não-fatal em pacientes renais crônicos ainda não foi adequadamente avaliada, como já verificado nos indivíduos sem DRC. No *Framingham Heart Study* que avaliou uma população sem doença cardiovascular prévia, foi observado que indivíduos com o quartil mais baixo de magnésio sérico ($\leq 0,73$ mmol/L) apresentaram um risco aproximadamente 50% maior de fibrilação atrial comparado ao quartil mais alto de magnésio sérico ($\geq 0,82$ mmol/L; HR 1,52 [1,00-2,31]). No segundo e terceiro quartis, a incidência de fibrilação atrial não foi significativamente diferente em comparação com o quartil mais alto (KHAN *et al.*, 2013). Nessa mesma linha, o *African Americans-Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), estudo de coorte prospectivo de base comunitária, evidenciou que o risco de fibrilação atrial foi maior no quintil mais baixo de magnésio sérico ($< 0,78$ mmol/L) comparado ao quintil médio ($\geq 0,80$ - $0,83$; HR 1,34 [1,16-1,54]). Nos outros quintis de Mg^{2+} sérico, o risco de fibrilação atrial não diferiu significativamente em comparação com o quintil médio (MISIALEK *et al.*, 2013).

Outro mecanismo envolvido na mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC é o remodelamento cardíaco e a insuficiência cardíaca congestiva. Os efeitos do Mg^{2+} sobre esses mecanismos também sugerem uma relação causal entre magnésio sérico e mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC. Publicações prévias mostraram uma associação entre magnésio sérico baixo e índice de massa ventricular esquerda mais alto em pacientes com DRC (JOAO MATIAS *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2014). Da mesma forma, estudos observacionais prospectivos realizados em populações não portadoras de DRC, também evidenciaram a relação entre menores concentrações séricas de Mg^{2+} com um maior risco de insuficiência cardíaca e aumento do índice de massa ventricular esquerda (LUTSEY *et al.*, 2014; WANNAMETHEE *et al.*, 2018).

As lesões induzidas pela deficiência de Mg^{2+} na parede das artérias de pequeno e médio calibre são caracterizadas por edema e espessamento da camada

íntima e elasticidade interna fragmentada, às vezes com gotículas lipídicas (NIELSEN, 2018). Dessa forma, a deficiência de Mg^{2+} aumenta a lesão do endotélio vascular, aumenta a concentração de LDLc (*low density lipoprotein cholesterol*) com a modificação oxidativa e, portanto, promove o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose (SHERER *et al.*, 2001). Ainda não foi demonstrado pela literatura uma associação consistente entre a concentração sérica de Mg^{2+} e o perfil lipídico. Uma metanálise publicada por Simental-Mendia *et al.* (2017), incluindo ensaios controlados e randomizados em indivíduos com ou sem DM não evidenciou um efeito estatisticamente significativo da suplementação oral de Mg^{2+} no perfil lipídico. No entanto, esta mesma metanálise mostrou, em subgrupos com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, efeito redutor nos níveis de LDLc e triglicérides, respectivamente. O efeito sobre as concentrações de triglicérides foi confirmado em um estudo publicado posteriormente por Rodriguez-Moran *et al.* (2018), que demonstraram efeito benéfico da suplementação oral de Mg^{2+} nas concentrações de triglicérides em indivíduos com a síndrome metabólica.

Os níveis de Mg^{2+} também apresentam impacto na pressão arterial e na função endotelial. Evidências mostram que a maior concentração sérica de Mg^{2+} está associada à melhora da disfunção endotelial em pacientes com DRC, verificada pelo aumento da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (KANBAY *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2016). Em pacientes sem DRC, o magnésio sérico está inversamente associado à incidência de hipertensão (PEACOCK *et al.*, 1999). Mecanismos de estudos *in vitro* que podem explicar a associação entre Mg^{2+} e pressão arterial incluem efeitos do íon sobre a contratilidade de células musculares lisas vasculares na parede arterial e os efeitos sobre a função endotelial, influenciando os processos de vasodilatação e vasoconstrição. Nas células do músculo liso vascular, o Mg^{2+} inibe o influxo de Ca^{2+} através dos canais do tipo L, o que reduz o tônus vascular (ALTURA *et al.*, 1987). No nível endotelial, a vasodilatação induzida pela acetilcolina (via liberação de fatores vasorrelaxantes, incluindo o óxido nítrico) é dependente do Mg^{2+} e aumenta proporcionalmente às concentrações do íon *in vitro* (MU *et al.*, 2018).

A calcificação vascular é um importante processo fisiopatológico na DRC e um forte preditor de mortalidade cardiovascular (RENNENBERG *et al.*, 2009). Um estudo *in vitro* mostrou que o Mg^{2+} inibe fortemente a apoptose de células musculares lisas vasculares induzida por fosfato, um processo chave de calcificação

vascular (TIN *et al.*, 2015). Esse achado pode sugerir que o Mg^{2+} também interfira em outras condições patológicas nas quais a toxicidade do fosfato está envolvida, como a progressão da DRC (SAKAGUCHI; IWATANI; HAMANO, 2015). Estudos observacionais mostram que as concentrações séricas de magnésio se associam inversamente à calcificação vascular avaliada pelo escore de calcificação coronariana (TAMASHIRO *et al.*, 2001; SAKAGUCHI *et al.*, 2016). Da mesma forma, menores níveis de magnésio foram associados com aumento da espessura medio-intimal de carótidas em pacientes com DRC dialíticos e não-dialíticos (SALEM *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2014). Além de calcificação coronariana e espessura medio-intimal de carótidas, menores níveis de magnésio sérico também foram relacionados com maior velocidade de onda de pulso em pacientes com DRC estágio 5, incluindo aqueles tratados com hemodiálise (SALEM *et al.*, 2012; YORIFUJI *et al.*, 2018).

1.2 Doença Renal Crônica

1.2.1 Definição e epidemiologia

Em 1836, no *Guy's Hospital*, na Inglaterra, Richard Bright iniciou os primeiros estudos sobre a DRC, analisando as características morfológicas dos rins de um paciente autopsiado, portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (KEITH; KEYS, 1954). Atualmente, a DRC assumiu importância global, em virtude do exponencial aumento dos casos registrados nas últimas décadas.

A DRC é uma síndrome clínica secundária às alterações definitivas da função e/ou estrutura renal e se caracteriza por sua evolução lenta, progressiva e irreversível. Outro aspecto importante é que a DRC representa maior risco de complicações e mortalidade, principalmente de origem cardiovascular (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A DRC é muito prevalente na população adulta geral. Dados americanos estimam uma prevalência crescente, com valores atuais em torno de 13% em adultos (CORESH *et al.*, 2007). No Brasil, as estimativas de prevalência da doença

são incertas e dependem do método empregado na definição pelos diferentes estudos, os quais apontam uma estimativa de que 3 a 6 milhões de pessoas sejam portadoras de algum estágio da DRC (LUGON, 2009; MARINHO *et al.*, 2017). O censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) informou que o número total estimado de pacientes em diálise foi de 144.779, com taxas estimadas de prevalência e incidência de pacientes por milhão da população na casa de 684 e 209, respectivamente (NERBASS *et al.*, 2022). Além de ser altamente prevalente, a DRC está associada a maior risco de morbi-mortalidade, como evidenciado por dados globais de 2013 os quais mostraram que a redução da taxa de filtração glomerular foi associada a 4% das mortes no mundo (equivalente a 2,2 milhões de mortes), das quais 0,96 milhão foram relacionadas à doença renal estágio 5 (THOMAS *et al.*, 2017). Ainda segundo o censo da SBN, a taxa de mortalidade bruta dos pacientes em diálise no Brasil foi de 25,7% (NERBASS *et al.*, 2022).

Os principais grupos de risco para a DRC são portadores de HAS, DM, idosos, pacientes com doença cardiovascular, familiares de pacientes portadores de DRC, pacientes em uso crônico de medicamentos nefrotóxicos (ROMÃO JÚNIOR, 2004). Todo paciente pertencente a grupos de risco para DRC deve ser submetido a exames anuais para averiguar a presença de lesão renal e para estimar o nível de função renal por meio da determinação da taxa de filtração glomerular, para o devido controle e prevenção da DRC (BASTOS *et al.*, 2010).

Mais de 80% dos pacientes que recebem tratamento para o estágio final da DRC residem em países com uma grande população idosa que tem acesso mais fácil aos serviços de saúde. A incidência, prevalência e progressão da doença também variam dentro de cada país, de acordo com a etnia e classe social. Pessoas no quartil socioeconômico mais baixo possuem um risco 60% maior de progressão mais rápida da DRC do que aqueles no quartil mais alto (WEBSTER *et al.*, 2017).

O principal efeito social da DRC é o enorme custo financeiro e perda de produtividade com progressão até seu estágio final. Esta situação é ainda pior na maioria dos países em desenvolvimento. O conhecimento de pacientes e profissionais sobre a doença é marcadamente inferior em países de baixa e média renda quando comparados às nações industrializadas, o que provavelmente serve como uma barreira para o acesso aos cuidados adequados, mesmo quando disponíveis (PERICO; REMUZZI, 2015).

A DRC tem importantes implicações prognósticas e muitos sistemas de saúde não suportam um número cada vez maior de pessoas progredindo para DRC estágio 5 com necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) (MURPHREE; THELEN, 2010). Apesar de representar menos de 0,1% da população total em muitos países de alta renda, os pacientes em TRS consomem 1-2% de todos os gastos com cuidados de saúde. As estimativas sugerem que mais de US\$ 1 trilhão são gastos em cuidados com o estágio 5 da DRC em todo o mundo. Dessa forma, são claros os motivos clínicos e econômicos para elaboração de medidas oportunas e adequadas ao sistema de saúde para limitar a progressão da DRC (WOUTERS *et al.*, 2015).

1.2.2 Diagnóstico e classificação

O diagnóstico de DRC é realizado na presença de taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73m² ou superior a 60 mL/min/1,73m², na presença de lesão estrutural por um período mínimo de 3 meses (Quadro 2). Alguns indicadores de lesão estrutural são albuminúria, alterações na imagem renal, hematúria/leucocitúria, distúrbios hidroeletrolíticos persistentes, alterações histológicas na biópsia renal e transplante renal prévio (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002). A albuminúria é definida pela presença de níveis iguais ou superiores a 30mg de albumina na urina de 24h ou mais de 30mg/g de albumina em uma amostra de urina isolada ajustada pela creatinina urinária (KDIGO, 2013).

As últimas diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2013) recomendam classificar a DRC baseando-se na causa, no estágio da TFG e na albuminúria, o que possibilita a identificação do risco de desfechos adversos, tais como a DRC progressiva, doença renal estágio 5, doença renal aguda, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular (BASTOS *et al.*, 2010).

Tradicionalmente, a classificação da DRC de acordo com a etiologia se baseia na presença ou ausência de doenças sistêmicas subjacentes, como DM, HAS e doenças autoimunes; e também na localização anatomopatológica das anormalidades renais que podem acometer os glomérulos, o túbulo-interstício ou a vasculatura renal (KDIGO, 2013). A classificação da DRC de acordo com a categoria da TFG e a albuminúria está apresentada no Quadro 3.

Quadro 2 – Critérios para definição da DRC (KDIGO, 2013)

CRITÉRIO TEMPORAL	CRITÉRIO FUNCIONAL	CRITÉRIOS ESTRUTURAIS (independente do nível de TFG)
Alterações presentes por pelo menos 3 meses	TFG < 60mL/min/1,73m ² (estágios de TFG G3A-G5)	Albuminúria: ≥30mg (urina de 24h) ou ≥ 30mg/g de creatinina (amostra isolada)
		Anormalidades no sedimento urinário: hematúria, cilindros
		Alterações tubulares: acidose tubular renal, diabetes <i>insipidus</i> , síndrome de Fanconi, cistinúria, perda renal de K ⁺ , perda renal de Mg ²⁺ .
		Anormalidades detectadas pelo exame histológico: glomerulopatias, vasculites, doenças tubulo-intersticiais, doenças císticas e congênitas
		Anormalidades detectadas pelo exame de imagem: doença policística, displasia renal, hidronefrose, estenose de artéria renal, tumores renais, redução do parênquima renal e hiperecogenicidade.
		História de transplante renal

Legenda: gramas (g), horas (h), magnésio (Mg²⁺), metro quadrado (m²), miligramas (mg), mililitros (mL), minutos (min), potássio (K⁺), taxa de filtração glomerular (TFG)

Quadro 3 – Categorias da TFG e albuminúria (KDIGO, 2013)

Categorias da TFG (mL/min/1,73m ²)		
G1	Normal ou alta	≥90
G2	Levemente reduzido	60-89
G3a	Levemente ou moderadamente reduzido	45-59
G3b	Moderadamente ou gravemente reduzido	30-44
G4	Gravemente reduzido	15-29
G5	Falência renal	<15
Categorias da albuminúria		
A1	Normal a levemente aumentada	<30mg/24h, <30mg/g ou < 3mg/mmol
A2	Moderadamente aumentada	30-300mg/24h, 30-300mg/g ou 3-30mg/mmol
A3	Gravemente aumentada	>300mg/24h, >300mg/g ou >30mg/mmol

Legenda: gramas (g), horas (h), magnésio (Mg²⁺), metro quadrado (m²), miligramas (mg), mililitros (mL), milimol (mmol), minutos (min), taxa de filtração glomerular (TFG)

1.2.3 Marcadores da Doença Renal Crônica

1.2.3.1 Taxa de Filtração Glomerular

A taxa de filtração glomerular é a melhor medida do funcionamento renal em indivíduos normais ou pacientes com doença renal. Ela representa a soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes. Os glomérulos filtram aproximadamente 180 litros de plasma por dia, correspondendo a 125mL a cada minuto (NUNES, 2007).

A redução da TFG pode ser causada por perda do número de néfrons ou diminuição global da função destas unidades funcionais, por fenômenos fisiológicos ou farmacológicos. Não há uma correlação linear exata entre a perda de massa renal e a perda de função renal. O rim se adapta à redução do número de néfrons por meio da hiperfiltração compensatória dos néfrons normais remanescentes (STEVENSON; LEVEY, 2005).

A filtração glomerular varia com a idade, sexo e massa muscular. Níveis inferiores a 60mL/min/1,73m² representam diminuição de cerca de 50% da função e, abaixo deste nível, aumenta a prevalência das complicações da DRC (LEVIN, 2008).

Na prática clínica, não é possível medir a TFG diretamente, mas sim estimá-la pelo *clearance* urinário de um marcador ideal de filtração. O *clearance* representa um volume de plasma do qual toda a substância é removida por unidade de tempo. As características de um marcador ideal estão listadas no Quadro 4.

Quadro 4 – Características de um marcador ideal de filtração glomerular para medida da TFG

a) Taxa constante de produção ou infusão
b) Livrementemente filtrado pelos glomérulos
c) Ausência de reabsorção e secreção tubular
d) Não sofre alterações moleculares durante a passagem pelo rim
e) Ausência de metabolismo ou excreção extra-renal

1.2.3.1.1 Uso de marcador exógeno para medida da TFG

O marcador exógeno considerado padrão-ouro é a inulina, que é um polímero da frutose com 5.200 daltons. É fisiologicamente inerte, não se liga a proteínas plasmáticas, não é secretada, absorvida, sintetizada nem metabolizada pelo rim. Dessa maneira, toda a inulina filtrada é excretada na urina. A inulina é uma substância escassa e dispendiosa. A técnica é trabalhosa e desconfortável para o paciente, eliminando-a assim do uso rotineiro na prática clínica (SOVERI *et al.*, 2014; SPEECKAERT *et al.*, 2021).

Vários outros métodos alternativos de *clearance* foram validados, incluindo substâncias radioativas e não radioativas, com técnica de administração em bolus, *clearance* plasmático, em vez de urinário, e uso de gamacâmara. O uso de substâncias radiativas na avaliação de função renal traz consigo as limitações impostas pela natureza dessas substâncias. A depuração do ácido etilenodiaminotetra-acético-Cr⁵¹ (Cr⁵¹-EDTA) e a do ácido dietilenotriaminopenta-acético-Tc^{99m} (Tc^{99m}-DTPA) são os métodos que envolvem isótopos radiativos mais usados para medida da TFG, sendo considerados seguros (SPEECKAERT *et al.*, 2021). A determinação da TFG por Cr⁵¹-EDTA apresenta grau elevado de correlação com a de inulina (GASPARI; PERICO; REMUZZI, 1998; VAN BIESEN *et al.*, 2006).

No caso dos contrastes radiológicos não radiativos, as determinações têm sido feitas por HPLC (cromatografia líquida de alta performance), por fluorescência, após irradiação com raios-X ou por eletroforese capilar (PEREIRA; NISHIDA; KIRSZTAJN, 2006). Quando usados para determinação da TFG, os contrastes radiológicos podem ser aplicados pela técnica da injeção única, ou menos frequentemente da infusão contínua. Pode ser medido o ritmo de desaparecimento da substância do plasma, após injeção endovenosa, ou o ritmo de depuração renal, que implica a coleta de períodos de diurese, cronometrados (FRENNBY *et al.*, 1995). O iotalamato (contraste iônico) e o iohexol (contraste não iônico) são ambos livremente filtrados pelos glomérulos, não sofrendo reabsorção nem secreção. São muito precisos e apresentam alto coeficiente de correlação com a inulina (SEEGMILLER; ECKFELDT; LIESKE, 2018).

1.2.3.1.2 Uso de marcador endógeno para medida da TFG

Os métodos mais comumente utilizados para estimar a TFG são concentração da creatinina sérica, depuração da creatinina endógena (DCE) ou estimativa da TFG por equações baseadas em marcadores séricos.

A creatinina é um derivado de aminoácido com 113 dáltons oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de proteínas animais. É gerada no músculo a partir de uma reação não enzimática da creatina e fosfocreatina. A sua produção e liberação pelo músculo são praticamente constantes. A geração é diretamente proporcional à massa muscular, que varia de acordo com a idade, sexo e etnia, sendo afetada por condições que causam perda muscular. A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo e não reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Entretanto, aproximadamente 10% a 40% da creatinina urinária é derivada da secreção tubular de cátions orgânicos no túbulo proximal, sendo mais significativa quanto menor estiver a TFG (ROSNER; BOLTON, 2006; STEVENS *et al.*, 2006).

A DCE é usualmente medida em coleta de urina de 24 horas, podendo ser também avaliada em intervalos menores, porém com resultados menos acurados (ROSNER; BOLTON, 2006). Deve ser ajustada para superfície corporal de $1,73\text{m}^2$ para comparação com valores normais. As principais limitações da técnica são a coleta inadequada da urina, levando geralmente a subestimar o valor da DCE e o aumento da secreção tubular de creatinina que ocorre quando a TFG diminui, levando a superestimar o valor desta. Alguns pacientes com doença avançada podem ter a DCE duas vezes maior que a TFG. Outro fator que pode afetar a acurácia da DCE é o aumento do *clearance* extra-renal da creatinina na DRC avançada. Nessa situação, ocorre um aumento de bactérias intestinais com atividade de creatininase. Como resultado, a creatinina plasmática diminui, elevando falsamente o valor da DCE (STEVENS *et al.*, 2006).

Nos últimos anos, diversas proteínas plasmáticas de baixo peso molecular vêm sendo estudadas com o intuito de se identificar um melhor marcador de TFG. Em 1985, demonstrou-se que a cistatina C é ao menos equivalente à creatinina sérica, como marcador de função renal (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002).

A cistatina C é uma proteína catiônica não glicosilada, cuja massa molecular é de 13.359 daltons, sendo uma constituinte da superfamília das cistatinas, que, por sua vez, é composta por 12 proteínas. É um potente inibidor de proteases cisteínicas, composta de 120 aminoácidos dispostos em uma cadeia polipeptídica simples, cuja sequência foi determinada em 1981. Estudos subsequentes demonstraram que a cistatina C é produzida num ritmo constante por todas as células nucleadas e está presente nos líquidos biológicos (BENOIT; CICCIA; DEVARAJAN, 2020).

A cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos (em virtude de seu baixo peso molecular em combinação com uma carga elétrica positiva) e, segundo estudos iniciais, sua concentração sérica independe da idade, sexo, dieta, massa muscular e peso corporal. Dessa forma, não foi relatada diferença relevante entre os valores de referência para o sexo feminino e o masculino. Em crianças saudáveis, a concentração de cistatina C se estabiliza no segundo ano de vida e o valor de referência é idêntico ao dos adultos (KANDASAMY; SMITH; WRIGHT, 2013; FERGUSON; KOMENDA; TANGRI, 2015).

A cistatina C é quase completamente catabolizada no túbulo proximal, assim como outras proteínas de baixo peso molecular. Por ser reabsorvida e metabolizada a nível tubular, a cistatina C não retorna à circulação em sua forma intacta e sua concentração urinária é praticamente indetectável (FERGUSON; KOMENDA; TANGRI, 2015).

Vale salientar que, também no caso da cistatina C, como vem acontecendo com a creatinina sérica, foram desenvolvidas fórmulas nos últimos anos com o objetivo de melhor avaliar a função renal, estimando a TFG. As equações mais frequentemente utilizadas encontram-se no Quadro 5.

Algumas fórmulas que envolvem a cistatina C apresentaram melhor desempenho que equações utilizando a creatinina (HOEK; KEMPERMEN; KREDIET, 2003; GRUBB *et al.*, 2005) ou foram similares (RULE *et al.*, 2006; MACISAAC *et al.*, 2006). Para alguns, a combinação das dosagens séricas de creatinina e cistatina C em fórmulas foi a melhor opção, particularmente quando foram levados em conta dados demográficos (RIGALLEAU *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2007; STEVENS *et al.*, 2008; TIDMAN; SJOSTROM; JONES, 2008). Porém, ainda não há consenso em relação à superioridade das fórmulas que envolvem a cistatina C, nem mesmo o uso combinado com a creatinina, considerando-se que,

possivelmente, elas não são adequadas para uso em diferentes populações (URBANIAK *et al.*, 2008).

Quadro 5 – Equações estimativas da TFG em adultos

Equação simplificada MDRD padronizada por ensaio de diluição isotópica e espectrometria de massa (LEVEY *et al.*, 1999)

TFGe (ml/min/1,73m²) = 175 x creatinina sérica (mg/dl)^{-1.154} x idade (anos)^{-0.203} x (0.742 se mulheres) x (1.210 se afroamericanos)

Equação CKD-EPI (LEVEY *et al.*, 2009) utilizando a creatinina

TFGe (ml/min/1,73 m²) = 141 x min (creatinina sérica/κ, 1)^α x máx (creatinina sérica/κ, 1)^{-1.209} x 0.993^{Idade} x (1.018 se mulheres) x (1.159 se afroamericanos)

Onde: mín indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1; κ = 0.7 (mulheres) ou 0.9 (homens); α = - 0.329 (mulheres) ou -0.411 (homens); idade(anos).

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando a cistatina

TFGe (ml/min/1,73 m²) = 133 x min (cistatina C sérica/0.8, 1)^{-0.499} x máx (cistatina C sérica/0.8, 1)^{1.328} x 0.996^{Idade} x [0.932 (se mulheres)]

Onde: min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e máx indica o máximo de creatinina sérica ou 1; idade (anos).

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando creatinina e cistatina

TFGe (ml/min/1,73 m²) = 135 x min (creatinina sérica/κ, 1)^α x máx (creatinina sérica/κ, 1)^{-0.601} x máx (cistatina C sérica/0.8, 1)^{-0.711} x 0.995^{Idade} x (0.969 se mulheres) x (1.08 se afroamericanos)

Onde: mín indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1; κ = 0.7 (mulheres) ou 0.9 (homens); α = -0.248 (mulheres) ou -0,207 (homens); idade (anos).

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando a creatinina (sem a raça)

TFGe (ml/min/1,73 m²) = 142 x min (creatinina sérica/κ, 1)^α x máx (creatinina sérica/κ, 1)^{-1.200} x 0.9938^{Idade} x 1.012 (se mulheres)

Onde: mín indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e máx indica o máximo de creatinina sérica ou 1; κ=0.7 (mulheres) ou 0.9 (homens); α= -0.241 (mulheres) ou -0.302 (homens); idade (anos)

Equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012) utilizando creatinina e cistatina (sem a raça)

TFGe (ml/min/1,73 m²) = 135 x min (creatinina sérica/κ, 1)^α x máx (creatinina sérica/κ, 1)^{-0.544} x min (cistatina C sérica/0.8, 1)^{-0.323} x máx (cistatina C sérica/0.8, 1)^{-0.778} x 0.9961^{Idade} x 0.963 (se mulheres)

Onde: mín indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e máx indica o máximo de creatinina sérica ou 1; κ = 0.7 (mulheres) ou 0.9 (homens); α = - 0.219 (mulheres) ou -0.144 (homens); idade (anos)

Legenda: taxa de filtração glomerular estimado (TFGe); mililitro (ml); minuto (min); quilograma (kg); miligrama (mg); decilitro (dl); Modification of Diet in Renal Disease (MDRD); Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

1.2.3.2 Albuminúria

Em condições normais, proteínas de baixo peso molecular e uma pequena quantidade de albumina são filtradas pelos glomérulos, sendo totalmente reabsorvidas no túbulo proximal. Algumas dessas proteínas, incluindo a albumina, podem ser excretadas em pequenas quantidades na urina, sendo detectadas apenas por métodos cromatográficos (RUSSO *et al.*, 2007).

A albuminúria ocorre como manifestação da lesão na barreira de filtração glomerular, tendo sido detectada em diversas condições clínicas patológicas (KHOSLA; SARAFIDIS; BAKRIS, 2006), constituindo-se no exame mais sensível e aplicável, no dia a dia, para detecção precoce da DRC (KIRSZTAJN, 2010). Níveis elevados de albumina urinária também apresentam especial interesse em pacientes portadores de DM, pois a sua presença é um marcador de nefropatia incipiente. Em indivíduos não diabéticos é também um marcador precoce de doença renal e está associado ao maior risco de doença cardiovascular (MENDES; BREGMAN, 2010).

Considera-se normal uma excreção urinária de albumina abaixo de 30mg/dia. Quando a excreção se encontra na faixa de 30-300mg/dia, é chamada de microalbuminúria. Valores superiores a 300mg/dia são chamados de proteinúria ou macroalbuminúria (GUH, 2010). Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria podem ser visualizados Quadro 6.

Quadro 6 – Valores utilizados para definição dos estágios de albuminúria de acordo com o tipo de coleta

	Amostra de 24h (mg/24h)	Amostra isolada (mg/g de creatinina)	Amostra temporal (µg/min)
Normoalbuminúria	<30	<30	<20
Microalbuminúria	30-300	30-300	20-200
Macroalbuminúria	>300	>300	>200

Legenda: miligrama (mg); hora (h); grama (g); micrograma (µg); minuto (min)

Existem basicamente três métodos diferentes para detectar elevação de albumina na urina: a) Medida da relação entre albuminúria e creatininúria em amostra isolada (expressa em mg/g de creatinina); b) Medida da albuminúria obtida dentro de um período de tempo determinado, como por exemplo, 12 horas noturnas ou diurnas (expressa em µg/min); c) Excreção de albumina em urina coletada nas 24 horas (expressa em mg/24h), considerada padrão-ouro na determinação da albuminúria (ZANELLA, 2006).

A determinação da albuminúria em amostra isolada é a forma mais fácil de ser realizada na prática clínica, fornecendo informação bastante confiável. Tem sido demonstrado que este método tem uma sensibilidade de 90% na determinação da microalbuminúria comparada ao método de avaliação que utiliza a urina de 24 horas, mesmo após ajustes para idade e sexo (BENNETT *et al.*, 1995; HOULIHAN *et al.*,

2002). A melhor avaliação é obtida quando a determinação é feita na primeira urina da manhã, evitando-se as variações diurnas que ocorrem com a atividade física.

Em 2006, a microalbuminúria passou a compor critérios da OMS para a definição de síndrome metabólica associada à resistência insulínica, que seria o critério maior e/ou com obesidade centrípeta, HAS, dislipidemia e também ausência do descenso noturno pressórico (BABU; FOGENFELD, 2006). A partir de 2008, passou a compor a lista de biomarcadores confiáveis em relação às doenças cardiovasculares (TOUSOULIS *et al.*, 2008). Já nas diretrizes do grupo de trabalho do KDIGO 2012, voltado para práticas clínicas, avaliação e manejo da DRC, a albuminúria foi inserida nos critérios para classificação prognóstica da doença junto com a TFG (KDIGO, 2013).

Os desfechos da albuminúria têm sido exaustivamente pesquisados e descritos na literatura. Estudos clínicos relataram associação da microalbuminúria com a hipertrofia ventricular esquerda, aumento da espessura médio-intimal de carótidas e doença cardiovascular subclínica em indivíduos com elevado risco cardiovascular (MAHFOUD *et al.*, 2012). Além disso, vários estudos epidemiológicos e experimentais, especialmente em pacientes de risco, destacaram a relação da excreção urinária de albumina com a maior incidência de mortalidade geral e cardiovascular (HILLEGE *et al.*, 2002; SCHMIEDER *et al.*, 2011), principalmente quando associado à redução da função renal (VAN DER VELDE *et al.*, 2011). Em indivíduos de risco elevado, a associação da excreção urinária de albumina com o aumento da mortalidade cardiovascular foi afirmada mesmo com níveis de albuminúria inferiores a 30mg/g de creatinina (MATSUSHITA *et al.*, 2010).

Além disso, tem-se observado que os portadores de albuminúria apresentam doença coronariana mais grave e multiarterial (SUKHIJA *et al.*, 2006). Desta forma, diretrizes internacionais têm orientado a triagem anual de albuminúria não só para pacientes diabéticos, como também para os não diabéticos com risco de doença cardiovascular (THOENES *et al.*, 2007).

1.2.4 Monitoramento e progressão da DRC

A avaliação da função renal de pacientes com DRC deve ser realizada pelo menos anualmente. A frequência exata de monitoramento destes pacientes irá depender da gravidade da DRC e do risco de progressão para estágios mais avançados, o que, por sua vez, pode ser avaliado por meio da determinação da TFG e da albuminúria (KDIGO, 2013), conforme detalhado no Quadro 7.

A taxa de progressão da DRC varia entre os indivíduos. Além de um declínio na TFG e de níveis aumentados de albuminúria, outros fatores associados à progressão da DRC incluem a etiologia da doença, presença de lesão renal aguda, idade, sexo, raça ou etnia, pressão arterial elevada, hiperglicemia, dislipidemia, tabagismo, obesidade, história de doença cardiovascular, exposição contínua a agentes nefrotóxicos, dentre outros (KDIGO, 2013).

Quadro 7 – Prognóstico da DRC avaliado pela TFG e albuminúria (KDIGO, 2013)

			Categorias de albuminúria		
			A1	A2	A3
			<30mg/g ou <3mg/mmol	30-300mg/g ou 3- 30mg/mmol	>300mg/g ou >30mg/mmol
Categorias da TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	≥90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	<15			

Legenda: verde (baixo risco); amarelo (risco moderadamente aumentado); laranja (risco alto); vermelho (risco muito alto).

Alguns pacientes com DRC mantêm níveis estáveis de TFG ao longo de vários anos (DRC estável) ou até mesmo melhoram a TFG (DRC reversa). Em contraste, outros pacientes com DRC perdem a TFG ao longo do tempo (DRC

progressiva) (ZHONG *et al.*, 2017). A DRC progressiva é observada na maioria dos pacientes com DRC, enquanto a reversa é incomum. O acompanhamento por 12 anos no estudo *African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK) mostrou que 3,3% dos pacientes melhoraram a TFG com uma inclinação média de +1,06 mL/min/1,73m²/ano comparado com -2,45mL/min/1,73m²/ano entre os demais pacientes (HU *et al.*, 2012). Em outro pequeno estudo que acompanhou 347 pacientes por 10 anos, identificou que 167 (48,1%) pacientes com DRC 3A/3B não progrediram, enquanto 60 (17,3%) progrediram para o estágio 4 e 120 (34,6%) para o estágio 5 (BAEK *et al.*, 2012).

É importante levar em consideração que pequenas flutuações na TFG são comuns e não são necessariamente indicativas de que a nefropatia esteja progredindo. Portanto, o estabelecimento de progressão da DRC deve ser baseado em três aspectos: a) declínio na categoria da TFG, b) declínio maior ou igual a 25% na TFG, c) declínio na TFG maior do que 5 mL/min/1,73m² por ano (KDIGO, 2013).

Múltiplos estudos têm apontado para a interrelação entre diversos mecanismos que podem contribuir para progressão da DRC, incluindo respostas hemodinâmicas glomerulares à perda de nefrons, proteinúria e respostas pró-inflamatórias e fibróticas. De fato, em pacientes submetidos à nefrectomia unilateral, habitualmente observa-se bom prognóstico do tecido renal remanescente em longo prazo, sugerindo que um único fator patogênico pode ser insuficiente para iniciar e perpetuar o processo de perda progressiva de função renal (KASISKE *et al.*, 1995). Desta forma, somente um modelo de interação entre diversas variáveis (hemodinâmicas, inflamatórias e fibróticas) pode caracterizar evolução da DRC (NENOV *et al.*, 2000).

A DRC progressiva pode ser vista como tendo três fases. Na primeira, há lesão específica relacionada à doença de base e resposta aguda a essa lesão. Na segunda fase, o reparo mal organizado gera fibrose e disfunção tecidual. Nesta fase, embora a fibrose seja um evento patológico e destrutivo, é essencialmente como um processo de reparo autolimitado para restringir a lesão. Na terceira e última fase há perda progressiva e relativamente constante de néfrons remanescentes, com múltiplas lesões novas para cada néfron ou agrupamento de néfrons. Assim, as lesões de base que levam à DRC parecem diferentes daquelas que conduzem à progressão da DRC, uma vez que as taxas de progressão da DRC diferem

dramaticamente entre pacientes com doenças primárias aparentemente idênticas (RUGGENENTI *et al.*, 2012).

O estágio da DRC no início do acompanhamento tem um importante impacto na taxa de progressão da doença. Acredita-se que essa progressão, especialmente o declínio da TFG, siga uma trajetória linear ou possivelmente “log-linear” (ZHONG *et al.*, 2017). Na prática clínica, utiliza-se o modelo de declínio linear no aconselhamento de pacientes sobre quando eles podem atingir o estágio 5 da DRC e precisar de TRS (HUNSICKER *et al.*, 1997). Dados mais recentes sugerem que o padrão natural de progressão da DRC para estágio 5 segue um curso mais imprevisível (SERRANO *et al.*, 2007; ZHANG *et al.*, 2009). Em um estudo de trajetórias individuais de progressão da TFG ao longo de 12 anos de acompanhamento, Li *et al.* (2012) demonstraram que 41,6% dos pacientes com DRC apresentaram uma probabilidade $>0,9$ de ter uma trajetória não-linear ou um período prolongado de não-progressão da DRC, enquanto que em 66,1% dos pacientes a probabilidade desses cursos não lineares foi $>0,5$.

A previsão e definição de DRC progressiva é difícil, principalmente quando o tempo de seguimento é curto. Isso está relacionado à falta de biomarcadores sensíveis e específicos para a predição precoce da progressão da DRC. Os marcadores mais populares para DRC são albuminúria, creatinina sérica e TFG. Como marcador precoce de dano renal, a microalbuminúria pode permitir intervenções mais precoces para DRC (LAMBERS HEERSPINK; ZEEUW, 2010). No entanto, não está claro se a redução da microalbuminúria é necessária para inibir a progressão da DRC e melhorar os resultados clínicos (GLASSOCK, 2010). Por isso, pesquisadores têm buscado, há mais de uma década, novos biomarcadores que auxiliem na tomada de decisão clínica. Nesta perspectiva, *Kidney Injury Molecule* (KIM-1), *Neutrophil Gelatinase-Associated Protein* (NGAL), *Apolipoprotein A-IV* (apoA-IV) e *Soluble Urokinase Receptor* (suPAR) mostraram resultados promissores. Em uma análise retrospectiva de 107 pacientes diabéticos tipo 1 com DRC estágios 1-3 acompanhados por 5-15 anos, 63% dos indivíduos com níveis mais altos de KIM-1 (> 97 pg/ml) progrediram para DRC estágio 5, enquanto apenas 20% dos pacientes com níveis mais baixos progrediu (SABBISSETTI *et al.*, 2014). Como um marcador estabelecido para lesão renal aguda, a NGAL também tem sido associada à incidência e progressão da DRC em adultos. Em um estudo de base comunitária, a NGAL foi avaliada como um fator de risco independente para DRC

incidente. Os participantes com concentrações de NGAL no quartil mais alto tiveram mais que dobradas as chances de evoluir para DRC estágio 3 em comparação com aqueles com NGAL no quartil mais baixo após o ajuste multivariável (BHAVSAR *et al.*, 2012). A apoA-IV humana é uma glicoproteína de 46 kDa sintetizada nos enterócitos intestinais durante a absorção de gordura e incorporada na superfície dos quilomícrons. Níveis basais aumentados de ApoA-IV foram encontrados naqueles pacientes com DRC leve a moderada que progrediram ao longo de 7 anos de acompanhamento em um pequeno estudo de 177 pacientes. Aumento da ApoA-IV sérica em 1mg/dL levou a redução de 11mL/min na TFG, com uma área sob a curva de 0,792 ($p < 0,001$) e uma razão de risco de 1,062 ($p = 0,006$) (BOES *et al.*, 2006). Na coorte *Emory Cardiovascular Biobank* e na coorte *Women's Interagency HIV Study*, níveis mais elevados de suPAR foram associados a um declínio maior na TFG (HAYEK *et al.*, 2015). Os novos biomarcadores precisam ser validados para identificar limiares e pontos de corte para predição da progressão da DRC e eventos adversos por meio de grandes estudos prospectivos multicêntricos adicionais (ZHONG *et al.*, 2017).

Retardar a progressão da DRC e prevenir doenças cardiovasculares são os principais objetivos no tratamento da DRC (VILAYUR; HARRIS, 2009). As principais abordagens para diminuir a taxa de progressão são o tratamento da doença subjacente, se possível; tratamento de causas reversíveis de insuficiência renal, que, se identificadas e corrigidas, podem resultar na recuperação da função renal; e tratamento de fatores secundários que são preditivos de progressão, como pressão arterial elevada e proteinúria, quando o dano renal já ocorreu. Além disso, fortes evidências de estudos murinos sugerem que a fibrose renal em princípio é um alvo tratável e que a possível regressão da fibrose se traduziria em preservação da função renal, embora a regressão da DRC sem intervenção seja rara em humanos (ZHONG *et al.*, 2017).

Medidas farmacológicas para redução do risco de progressão da DRC são mais marcantes na área de inibição do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), na qual se concentram os grandes estudos randomizados e prospectivos. Em consequência da evidência gerada, esta estratégia renoprotetora é amplamente utilizada na prática clínica (CASAS *et al.*, 2005). Atualmente, além dos tradicionais IECA e BRA, desponta uma nova classe de medicamentos para retardar a progressão da DRC, que é a do inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2),

cujos benefícios parecem ser independentes de seus efeitos de redução da glicose no sangue e podem ser mediados por natriurese e diurese osmótica induzida por glicose, levando a uma redução na pressão intraglomerular. No estudo DAPA-CKD, o tratamento a dapagliflozina reduziu substancialmente a incidência de piora da DRC em 39%, em média, comparado com o placebo, quando adicionado ao tratamento padrão, e um número necessário para tratar de 19 para prevenir um evento de desfecho primário após uma mediana de 2,4 anos (HEERSPINK *et al.*, 2020).

1.2.5 Balanço de magnésio na DRC

À medida que a filtração glomerular diminui no avanço da DRC, ocorre um aumento da fração de excreção do Mg^{2+} ($FEMg^{2+}$) para compensar a redução do Mg^{2+} filtrado. Pacientes não-diabéticos com DRC (depuração de creatinina entre 30-115 mL/min/1,73m²) sem uso de diuréticos mostraram uma relação inversa entre o *clearance* de creatinina e o magnésio sérico. Essa mesma relação não foi verdadeira para pacientes diabéticos que tendiam a ter níveis mais baixos de magnésio, possivelmente devido à diminuição da absorção intestinal em virtude da neuropatia autonômica. Em ambos os grupos, os níveis de magnésio sérico permaneceram na faixa da normalidade (DEWITTE *et al.*, 2004).

À medida que a DRC se desenvolve além do estágio 4, há uma tendência à hipermagnesemia, a qual se manifesta mais frequentemente quando o *clearance* de creatinina cai abaixo 15mL/min (COBURN *et al.*, 1969). O grau de absorção intestinal torna-se fundamental na determinação dos níveis séricos de magnésio nesses pacientes, nos quais a ingestão de laxantes ou antiácidos contendo magnésio pode levar à hipermagnesemia (SCHELLING, 2000).

O uso de cloridrato de sevelamer como quelante de fosfato também tem sido associado à hipermagnesemia na DRC (MITSOPOULOS *et al.*, 2005; ROSA-DIEZ *et al.*, 2016). Tem sido postulado que esse efeito pode ser mediado pela ligação do sevelamer aos sais biliares, deixando mais Mg^{2+} livre disponível para absorção. Com efeito contrário, existem medicamentos que têm potencial para causar hipomagnesemia na DRC, sendo os mais destacados os inibidores de bomba de prótons (IBP). As alterações no pH intestinal induzidas pelos IBP reduzem a

atividade do TRPM6 e podem, assim, levar à hipomagnesemia (BAI *et al.*, 2012). Estudos mostraram que pacientes com insuficiência renal em uso concomitante de diuréticos e IBP apresentam risco aumentado para desenvolver hipomagnesemia (SUMUKADAS *et al.*, 2012). A hipomagnesemia se resolve rapidamente após a descontinuação dos IBP, geralmente dentro de 4 dias (HESS *et al.*, 2012). O Quadro 8 mostra fatores associados a níveis altos e baixos de magnésio em vários estados de DRC (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Quadro 8 – Fatores associados com o aumento ou redução da concentração sérica de magnésio na DRC.

Aumento do magnésio	Redução do magnésio
Redução da taxa de filtração glomerular	Drogas (inibidor de bomba de prótons, diuréticos, inibidores da calcineurina)
Drogas (sevelamer)	Soluções hipertônicas (diálise peritoneal)
Concentração do dialisato (>0,75mmol/L)	Hipoalbuminemia em pacientes dialíticos
Uso de suplementos com magnésio	Concentração do dialisato (<0,75mmol/L)
	Diabetes <i>mellitus</i>

Legenda: litros (L), milimol (mmol)

A hipermagnesemia leve a moderada pode ter efeitos benéficos e prejudiciais nos pacientes com DRC. Os benefícios incluem melhora da função endotelial, retardo da calcificação vascular e diminuição do PTH pela ativação do CaSR (VETTER; LOHSE, 2002; FERRE *et al.*, 2012; CUNNINGHAM *et al.*, 2012; MASSY; DRUEKE, 2012). A redução da calcificação vascular está relacionada à ativação do canal TRPM7, estimulação do CaSR ou inibição da calcificação no músculo liso vascular (VETTER; LOHSE, 2002; FERRE *et al.*, 2012). Um importante efeito nocivo da hipermagnesemia é a mineralização óssea prejudicada, possivelmente resultando em osteomalácia, embora as informações de estudos clínicos nem sempre tenham sido uniforme (VETTER; LOHSE, 2002; SCHWILLE *et al.*, 2003; GORGELS *et al.*, 2010). A hipermagnesemia ativa o CaSR na glândula paratireóide e suprime a secreção de PTH, mas seu efeito supressor é duas a três vezes menos potente que o Ca^{2+} (BROWN; MCLEOD, 2001; VETTER; LOHSE, 2002). O magnésio sérico reduz a secreção do PTH principalmente quando uma concentração levemente reduzida de Ca^{2+} está presente; o magnésio sérico também modula a função da

glândula paratireóide através da regulação dos principais receptores celulares CaSR, VDR e FGF23/Sistema *Klotho* (RODRIGUEZ-ORTIZ *et al.*, 2014).

1.2.5.1 Diálise

As concentrações de magnésio sérico em pacientes dialíticos tendem a estar acima do normal, mas permanecem parcialmente dependente do grau de função renal residual (SAKAGUCHI; HAMANO; ISAKA, 2018). A fração ionizada de Mg^{2+} pode variar entre 60% e 70% em pacientes em diálise e os níveis aumentados de fosfato, citrato e sulfato circulantes na insuficiência renal podem se complexar com o magnésio e diminuir sua fração ionizada. Por outro lado, níveis mais baixos de albumina em pacientes em diálise podem levar a uma maior fração ionizada de Mg^{2+} (SAHA *et al.*, 1997). Em geral, a $FEMg^{2+}$ tende a ser menor em pacientes em diálise do que em controles saudáveis (TRUTTMANN *et al.*, 2002). Tanto o Mg^{2+} ionizado quanto o complexado são livremente dialisados. Pacientes dialíticos são altamente dependentes dos níveis de Mg^{2+} no dialisato para determinação do seu equilíbrio. A hipermagnesemia leve foi relatada com concentrações de Mg^{2+} no dialisato de 0,75mmol/L, enquanto as concentrações entre 0,5 e 0,25 mmol/L são associadas à hipomagnesemia. Dois fatores controlam o movimento de Mg^{2+} ultrafiltrado entre o plasma e o dialisato, que são o gradiente de concentração e o efeito Gibbs-Donnan. Cerca de 70% do Mg^{2+} presente no plasma é ultrafiltrável, sendo o restante principalmente ligado à albumina. Se a concentração de Mg^{2+} no dialisado for inferior à a concentração da fração ultrafiltrável no plasma, o íon será removido na hemodiálise. O efeito Gibbs-Donnan descreve a atração que as proteínas aniônicas exercem sobre os cátions. A albumina tem uma leve carga negativa que impede que cátions como o Mg^{2+} se movam através da membrana do dialisador (RIPPE; VENTUROLI, 2008; PUN; MIDDLETON, 2017). Devido a esse efeito, a concentração de Mg^{2+} no dialisato precisa ser pelo menos 3% menor do que a fração ultrafiltrável no plasma para que a remoção ocorra. Assim, pacientes hipoalbuminêmicos têm remoção relativamente aumentada de Mg^{2+} na diálise refletindo o aumento do Mg^{2+} ionizado devido à menor ligação à albumina e diminuição do efeito Gibbs-Donnan. O último fator a considerar é a concentração do tampão no dialisado. Altas

concentrações de bicarbonato aumentarão o pH do sangue, o que aumenta o número de sítios aniônicos na albumina, aumentando a ligação do Mg^{2+} à albumina. A diminuição do Mg^{2+} livre no plasma é de 0,12 mmol/L por unidade de pH (WANG *et al.*, 2002). No que diz respeito à diálise peritoneal, as soluções tradicionais contêm concentrações de Mg^{2+} de 0,75 mmol/L e estão associadas à hipermagnesemia (HUTCHISON *et al.*, 1993; KATOPODIS *et al.*, 2003). O Mg^{2+} é afetado pela ultrafiltração e a excreção aumenta com o uso de soluções hipertônicas (KWONG *et al.*, 1987).

1.2.5.2 Transplante

A hipomagnesemia foi relatada com o uso de inibidores de calcineurina com incidências variando entre 1,5-100% (mediana de 60%). A ocorrência é geralmente maior com tacrolimus em comparação com a ciclosporina. Pacientes transplantados tratados com inibidores de calcineurina aumentaram a $FEMg^{2+}$ e magnesiúria (NIJENHUIS *et al.*, 2004; FAROUK; REIN, 2020). O mecanismo é provavelmente diminuição da expressão renal do fator de crescimento epidérmico (EGF) e TRPM6 (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). O EGF liga-se ao seu receptor e isso ativa o TRPM6 no TCD (THEBAULT *et al.*, 2009; LEDEGANCK *et al.*, 2014). O tacrolimus foi relacionado com a redução da expressão tanto do canal de Ca^{2+} TRPV5 quanto do canal de Mg^{2+} TRPM6 levando a hipercalcúria e hipomagnesemia (NIJENHUIS *et al.*, 2004). Um estudo mostrou que existe uma relação inversa entre EGF e $FEMg^{2+}$ em pacientes transplantados renais tratados com ciclosporina (LEDEGANCK *et al.*, 2014).

O equilíbrio dos níveis de magnésio é importante no pós-transplante por várias razões. Vários estudos já ligaram hipomagnesemia pós-transplante com DM (diabetes de início recente após transplante) (CHEUNGPASITPORN *et al.*, 2016). Há também evidências crescentes de que a suplementação de magnésio pode anular a nefropatia causada pela toxicidade aos inibidores de calcineurina em modelos animais (ASAI *et al.*, 2002). Vários modelos mostraram que o Mg^{2+} previne a fibrose associada aos inibidores de calcineurina, recrutamento de macrófagos e monócitos e atenua a redução na produção de óxido nítrico renal induzida por ciclosporina (YUAN *et al.*, 2005).

1.2.5.3 DRC não-dialítica

Na DRC estágios 1-3, o aumento na FEMg^{2+} compensa a perda da filtração glomerular e, como consequência, os níveis de magnésio são regulados dentro da faixa normal (MASSY *et al.*, 2016). Nos estágios mais avançados da DRC (estágios 4 e 5), mecanismos compensatórios tornam-se inadequados e a FEMg^{2+} aumenta como resultado da reabsorção tubular prejudicada. Isso se torna ainda mais acentuado quando a TFG cai abaixo de 10 mL/min. Assim, o aumento compensatório na FEMg^{2+} é insuficiente para evitar um aumento na concentração sérica de magnésio (Massry *et al.*, 1984; Francisco e Rodríguez, 2013).

1.3 Aterosclerose

1.3.1 Definição da aterosclerose

A palavra aterosclerose deriva do grego *atero*, que significa caldo ou pasta, e *esclerose*, que corresponde a endurecimento. A aterosclerose é uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres (GOTTLIEB *et al.*, 2005).

A aterosclerose não é uma doença nova e muito menos relacionada a hábitos dos tempos modernos. Sua presença, inclusive sob formas severas, foi descrita em múmias egípcias há mais de 3.500 anos (ALLAM *et al.*, 2011).

A preocupação com a dor torácica provavelmente já existia antes de Hipócrates (460 a 370 a.C.). Porém, coube ao “Pai da Medicina” o primeiro relato de *angina pectoris*, cuja descrição como de origem coronariana só foi feita por William Heberden, em 1786 (MACRUZ, 1976).

Em 1904, Felix Marchand, patologista alemão, usou pela primeira vez a expressão aterosclerose para descrever lesões observadas em artérias de médio e

grande calibre com depósitos de placas amarelas na camada íntima dos vasos, compostas de material lipídico (KONSTANTINOV *et al.*, 2006). Coube a James Bryan Herrick, em 1912, fazer a primeira correlação da síndrome dolorosa com o estudo anatomopatológico (MACRUZ, 1976).

A doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC), principais sequelas da aterosclerose, só passaram a ser reconhecidos como problemas significativos de saúde no princípio do século XX, devido a uma série de fatores, como redução da mortalidade por doenças infecciosas e mudanças de estilo de vida, o que levou a uma maior expectativa de vida da população mundial e principalmente maior informação sobre DAC e AVC por parte das ciências médicas (INTROCASO, 2001).

O conhecimento fisiopatológico da aterosclerose tem evoluído desde a década de 70 do século passado, quando a ideia da existência de relação direta entre lípidos e aterosclerose dominava o pensamento médico devido a estudos experimentais e clínicos demonstrando forte relação entre hiperlipidemia e formação de ateroma (ROSS *et al.*, 1976). Entretanto, atualmente, as evidências científicas demonstram que os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de fatores genéticos, ambientais e resposta inflamatória (HANSSON; HERMANSSON, 2011; LIBBY *et al.*, 2019). Participam deste processo anormalidades metabólicas e nutricionais, tais como hiperlipidemias, forças mecânicas associadas como a HAS, toxinas exógenas como as encontradas no tabaco, proteínas anormalmente glicosiladas associadas ao DM, lípidos ou proteínas modificadas oxidativamente e, possivelmente, infecções virais e bacterianas (FAN; WATANABE, 2022).

1.3.2 Fisiopatologia da Aterosclerose

A aterosclerose é a principal representante das alterações cardiovasculares relacionadas ao envelhecimento (WANG; BENNETT, 2012), uma vez que se manifesta frequentemente em indivíduos adultos, cuja incidência aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos de idade (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005). No entanto, alguns estudos detectaram ocorrência de placas

ateroscleróticas superior a 40% em autópsias de adultos jovens, sugerindo que o processo ocorra precocemente (MCGILL *et al.*, 2000). No centro desta discussão, Napoli *et al.* (1997) postularam que a aterosclerose pode iniciar na fase fetal (podendo ser potencializada por hipercolesterolemia materna), progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta.

Didaticamente, pode-se descrever a formação da placa aterosclerótica como um evento contínuo composto por seis diferentes fases, conforme observado no Quadro 9.

Quadro 9 – Etapas envolvidas na formação da placa aterosclerótica

1- Disfunção endotelial
2- Migração de LDLc e leucócitos circulantes (linfócitos T e monócitos) para o espaço subendotelial
3- Oxidação do LDL (LDLox)
4- Formação das células espumosas
5- Migração e proliferação das células musculares lisas para o espaço subendotelial e síntese de matriz extracelular
6- Lesão estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos

Legenda: Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDLc); Low Density Lipoprotein Cholesterol oxidized (LDLox)

Vários estudos experimentais (ZHANG; WILSON; CUNHA, 2006; HORIO; KADOMATSU; MIYATA, 2014) identificaram a disfunção endotelial como evento inicial para a formação da placa aterosclerótica na presença de diversos fatores de risco, tais como dislipidemia, HAS, DM e tabagismo. Por sua vez, a disfunção endotelial é manifestada pelo aumento da vasoconstrição e depressão dos mecanismos vasodilatadores arteriais, bem como alteração nos mediadores da trombose (GIMBRONE JR; GARCÍA-CARDEÑA, 2016). O óxido nítrico liberado pelo endotélio arterial desempenha um papel importante na preservação da vasodilatação e inibição da vasoconstrição desencadeada por substâncias tais como a angiotensina II e endotelina-1 (INCALZA *et al.*, 2018).

Como consequência da disfunção endotelial, ocorre o aumento da permeabilidade do endotélio às LDLc, favorecendo a retenção destas lipoproteínas no espaço subendotelial. Em condições normais, existe um equilíbrio entre a concentração de LDLc no plasma e dentro das células que formam as paredes arteriais. Em associação com um aumento nos níveis séricos de lípidos, muitas

partículas ficam retidas na camada íntima das artérias (por causa dos proteoglicanos extracelulares aumentados, que têm uma elevada afinidade ao LDLc). Devido à correlação direta entre a concentração de LDLc sérica e a quantidade de lipoproteína aprisionada na lesão, o seu nível no sangue pode ser considerado como um indicador da aterogênese (STEINL; KAUFMANN, 2015).

Além disso, outra importante etapa observada neste processo é a deposição de leucócitos sobre o endotélio e sua migração para o subendotélio, mediada por moléculas de adesão, tais como a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), a E-selectina (molécula de adesão de fase aguda) e a ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*) (GALKINA; LEY, 2007). Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial, tais como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e o interferon gama (IFN- γ) (MORIYA, 2019).

A oxidação da LDLc é um evento de grande destaque na fisiopatologia da aterosclerose. Em contato com células endoteliais, macrófagos ou células musculares lisas (produtoras de radicais livres de O₂), as partículas de LDLc sofrem oxidação progressiva, inicialmente apenas de sua porção lipídica (LDLmox, minimamente oxidada) e, depois, também de seu componente protéico (LDLox, totalmente oxidada) (KATTOOR; KANURI; MEHTA, 2019). A partícula oxidada passa a ser reconhecida por receptores acetilados e CD-36 na superfície de macrófagos, oriundos da diferenciação de monócitos. Assim, macrófagos incorporam grande quantidade de partículas de LDLox e se tornam ricos em conteúdo lipídico, dando origem às células espumosas, características da estria gordurosa, que é a lesão identificada mais precocemente na aterosclerose. A LDLox exerce outras ações importantes, além de compor a formação das células espumosas, tais como a produção de MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) e IL-1, diminuição da recirculação de monócitos residentes (retendo-os no subendotélio) e ação tóxica direta sobre o endotélio, causando lesão estrutural do mesmo (GOTTSLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

A proliferação e migração das células musculares lisas da camada média para o subendotélio é outro evento importante na fisiopatologia da aterosclerose (LIBBY *et al.*, 2019). Ao migrarem para a íntima, as células musculares lisas passam a produzir citocinas, fatores de crescimento e matriz extracelular constituída

principalmente de colágeno e proteoglicanos. Um evento mais tardio é a erosão endotelial induzida pela LDLox causando a formação de microtrombos, que também produzem fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF). A interação entre plaquetas, endotélio, células musculares lisas e macrófagos irá determinar o grau de proliferação celular, secreção de matriz extracelular e, conseqüentemente, a extensão da placa madura (KATTOOR; KANURI; MEHTA, 2019).

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico, o qual representa cerca de 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípides extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol, sendo altamente trombogênico. A capa fibrosa é formada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese dos componentes da matriz (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

As diferentes etapas evolutivas costumam ser acompanhadas de mudanças estruturais na parede dos vasos e nas placas propriamente ditas, que formam a base para a classificação das alterações vasculares da doença aterosclerótica. Assim, as placas ateromatosas são classificadas histologicamente em oito tipos, de acordo com a *American Heart Association* (STARY *et al.*, 1995), cuja descrição encontra-se detalhadamente no Quadro 10.

Neste processo é importante também dar destaque para a participação da HDLc (*high density lipoprotein cholesterol*). É largamente aceito que os níveis elevados de LDLc podem levar ao desenvolvimento de aterosclerose, enquanto níveis elevados de HDLc são protetores. A HDLc contribui na proteção do leito vascular contra a aterogênese, atuando na remoção de lípidos oxidados da LDLc, inibindo a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimulando a liberação de óxido nítrico (KATTOOR; KANURI; MEHTA, 2019). A avaliação das apolipoproteínas também pode fornecer importantes informações na fisiopatologia da aterosclerose. A Apo B é a principal apolipoproteína das partículas aterogênicas da VLDLc (*very low-density lipoprotein cholesterol*), LDLc e IDLc (*intermediate-density lipoprotein cholesterol*), sua concentração nos dá uma boa estimativa destas partículas no sangue, enquanto a A1 é a principal apolipoproteína da HDLc, também fornecendo uma boa estimativa de sua concentração. O cálculo da relação entre

Apo B e Apo A1 tem sido utilizada em grandes estudos prospectivos como indicadora de risco cardiovascular (SPOSITO *et al.*, 2007).

Quadro 10 – Tipos histológicos de placas ateromatosas

Categorias	Características
Tipo I	Acomete apenas a íntima, com grupos isolados de células espumosas.
Tipo II	Presença de estrias gordurosas acometendo apenas a íntima.
Tipo III (pré-ateroma)	Apresenta centro gorduroso sem alteração da estrutura do endotélio e da íntima.
Tipo IV (ateroma)	Apresenta centro gorduroso, com endotélio normal e “capa intimal”.
Tipo V (placa)	Apresenta centro gorduroso e “capa” fibrosa mais espessa, podendo ser dividida em: • <i>Va (fibroateroma, com predomínio do centro gorduroso);</i> • <i>Vb (calcificação do centro gorduroso);</i> • <i>Vc (fibrótica, sem centro gorduroso).</i>
Tipo VI (placa complicada)	Presença de lesão na estrutura da placa. Pode ser dividida em: • <i>VIa (erosões superficiais);</i> • <i>VIb (hematoma ou hemorragia intra-placa);</i> • <i>VIc (trombo na superfície da lesão).</i>
Tipo VII	O centro gorduroso regride, havendo predomínio de calcificação residual.
Tipo VIII	Regressão do centro gorduroso com predomínio de fibrose residual.

1.3.3 – Fatores de risco para aterosclerose

1.3.3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é um importante fator de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica. A sua importância clínico-epidemiológica é decorrente de uma elevada prevalência e incidência, aliadas a uma potente ação direta como fator de agressão vascular (SPOSITO, 2003). Cerca de 40% dos acidentes vasculares cerebrais, 25% dos eventos coronarianos isquêmicos agudos e 50% das doenças renais crônicas ocorrem em hipertensos (BRASIL, 2006). A agressão vascular direta sobre o endotélio decorre de fatores mecânicos, bioquímicos e neuro-hormonais, com alterações anatômicas e funcionais que levam ao aumento da sua permeabilidade para lipoproteínas aterogênicas, principalmente as LDLc, dentre as

quais se destacam aquelas com moléculas de menor diâmetro e mais densas (tipo B), mais fáceis de migrar para a região subendotelial, sede inicial da formação da placa aterosclerótica (STEINBERGER *et al.*, 2009).

Estudos epidemiológicos corroboram a associação entre HAS e aterosclerose, com algumas diferenças em relação às regiões geográficas. Nos países ocidentais do hemisfério norte, há predomínio da hipercolesterolemia sobre a HAS, conforme verificado por Emberson *et al.* (2003) que avaliaram 6.513 homens ingleses por 10 anos, reafirmando como fatores de risco preponderantes para aterosclerose: hipercolesterolemia (50%), HAS (36%) e tabagismo (24%). Em contrapartida, no estudo realizado por Santos *et al.* (1994) foi observado que entre adultos portadores de doença isquêmica do coração, residentes em uma cidade do Sudeste do Brasil, a HAS foi mais prevalente que hipercolesterolemia (32,2% vs. 21,2%).

De acordo com os resultados obtidos pelo estudo de *Framingham*, a maioria das sequelas cardiovasculares ocorre em pacientes portadores de HAS leve a moderada, que constituem a grande maioria da população hipertensa. A insuficiência coronariana é a mais comum e a mais letal sequela da HAS e sua incidência é equiparada à soma das incidências de todas as outras manifestações da doença aterosclerótica. A presença de HAS aumenta as chances de ocorrência de todas as manifestações clínicas de insuficiência coronariana, incluindo angina, IAM e morte súbita. Ainda no estudo de *Framingham*, observou-se que a HAS ocorreu isolada de fatores de risco como dislipidemia, intolerância à glicose, obesidade abdominal e hiperinsulinemia, em apenas 20% dos casos. A associação de dois ou mais desses fatores de risco à HAS estava presente em cerca de 50% dos casos, uma taxa duas vezes maior do que o esperado pelo acaso, inferindo-se que a HAS está vinculada metabolicamente aos demais fatores de risco cardiovascular (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

1.3.3.2 Hiperinsulinemia e Diabetes *Mellitus*

A hiperinsulinemia, característica do DM tipo 2, promove aumento da expressão do receptor AT1 da angiotensina II (AT1R), um mediador fundamental da

injúria vascular e peptídeo de maior atividade biológica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

Também contribui para este processo a glicosilação excessiva de proteínas decorrente de níveis elevados de glicemia, ocasionando uma resposta inflamatória em nível endotelial, derivada da união desses produtos a receptores específicos na superfície endotelial, cuja produção é estimulada pela presença dessas glicoproteínas (CHEUNG; LI, 2012).

1.3.3.3 Dislipidemia

Níveis elevados de colesterol total podem estar presentes em até 80% dos hipertensos, dependendo do grupo estudado, sendo mais frequente em pacientes acima dos 50 anos, principalmente do sexo feminino (LYE, 2009). Atualmente, com a epidemia de sobrepeso/obesidade, vem aumentando a prevalência de outro padrão de perfil lipídico, caracterizado por hipertrigliceridemia, frequentemente mais intensa que a hipercolesterolemia, associada a valores diminuídos de HDLc. A presença desse perfil lipídico, denominado dislipidemia aterogênica, aumenta ainda mais o risco de aterosclerose por se associar a uma produção mais elevada de partículas pequenas e densas de LDLc, com alto poder aterogênico (ALMEIDA; FERREIRA-LOPES, 2003).

A fração LDLc de pacientes hipertensos é mais suscetível à oxidação que a LDLc de controles normotensos. A LDLox altera a função endotelial e a reatividade vascular. Ela parece ser um agente essencial para a aterogênese, por induzir a expressão de moléculas de adesão leucocitária, por suas propriedades mitogênicas sobre macrófagos e células de músculo liso vascular, além de dificultar a produção endotelial de NO, o mais potente vasodilatador do organismo e inibidor da agregação plaquetária (KATTOOR; KANURI; MEHTA, 2019).

1.3.3.4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Sabe-se que as catecolaminas contribuem para a elevação dos lípides plasmáticos e a hipercolesterolemia, por sua vez, amplifica a resposta vasoconstritora. Há grande acúmulo de evidências a partir de estudos epidemiológicos, experimentais e clínicos que sugerem que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) exerce um papel de extrema importância na formação da placa aterosclerótica (DEIULIIS *et al.*, 2014; DURANTE *et al.*, 2012).

A angiotensina II tem amplo espectro de efeitos que podem promover ou facilitar a aterogênese. Tais efeitos incluem aumento da geração de superóxido, estimulação da proliferação de músculo liso vascular, redução do relaxamento arterial endotélio-dependente, aumento da aderência de monócitos ao endotélio, inibição da ativação do plasminogênio e estimulação da produção de lipoxigenase por macrófagos, com subsequente aumento da capacidade dos mesmos para oxidar a LDLc (HUSAIN *et al.*, 2015). A maioria dos efeitos da angiotensina II são mediados via AT1R, de modo que o número de receptores AT1 define a eficácia biológica desse peptídeo (NICKENIG; HARRISON, 2002), promovendo o aumento do estresse oxidativo, hipertrofia das células do músculo liso vascular, gerando mais vasoconstrição (LIMOR; KAPLAN; SAWAMURA, 2005).

1.3.3.5 Síndrome metabólica

No instante em que, no mesmo indivíduo, há a reunião de HAS, obesidade, dislipidemia e intolerância à glicose ou DM, caracteriza-se a presença da Síndrome Metabólica. Nesse paciente, estes fatores de risco maiores se somam para lesar a sua vasculatura arterial nos pontos mais vulneráveis: circulação coronária, circulação cerebral, circulação renal e periférica dos membros inferiores, identificando, assim, a universalidade da doença aterosclerótica (GRUNDY, 2016).

Dessa equação de risco participa ainda o sedentarismo, favorecendo o acúmulo de energia, que leva ao sobrepeso/obesidade. A inatividade física aumenta em oito vezes o risco de complicações cardiovasculares. Portanto, o exercício físico regular, por si só, diminui bastante esse risco, mesmo de baixa intensidade e longa duração. O exercício além de prevenir doença cardiovascular, ainda auxilia na perda de peso corporal e na diminuição do colesterol sanguíneo e da glicemia

(PASCHOAL, 2010). A atividade física está associada com uma redução significativa na mortalidade por doença cardiovascular, enquanto a inatividade física prevê o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade (PAHKALA *et al.*, 2008).

1.3.3.6 Tabagismo

Dentre os hábitos sociais desponta o tabagismo, cuja causalidade em relação à aterosclerose está diretamente relacionada à liberação de radicais livres de oxigênio, altamente agressivos para o endotélio vascular e que se adiciona ao risco de aterosclerose. O tabagismo representa um dos mais importantes fatores de risco evitáveis para o desenvolvimento da aterosclerose. A fumaça do cigarro e seus constituintes são responsáveis pela aterogênese precoce, sendo considerado um dos principais responsáveis por doença cardiovascular e suas complicações, dentre as quais doença vascular aterosclerótica, HAS, infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita. Estima-se que um terço da população mundial adulta seja fumante, levando cinco milhões de pessoas ao óbito pelas doenças associadas ao tabaco. No Brasil, estima-se que a proporção da população fumante seja semelhante a mundial (PASCHOAL, 2010; MESSNER; BERNHARD, 2014).

1.3.4 Investigação de Aterosclerose Subclínica

A primeira manifestação clínica da aterosclerose pode ser o IAM, AVC ou morte súbita. Nestes casos, o processo aterosclerótico se desenvolve de forma silenciosa e a placa de ateroma pode se comportar de duas formas: permanecer estável, com progressão lenta, ou romper e gerar o evento agudo. A primeira forma pode ser totalmente assintomática, configurando a chamada aterosclerose subclínica (SONI; AMBROSINO; JACOBY, 2021).

Marcadores de aterosclerose podem se apresentar na forma de alterações funcionais, como a rigidez arterial e a disfunção endotelial, ou alterações estruturais, como o espessamento médio-intimal e placas nas artérias carótidas (ao exame

ultrassonográfico) ou calcificações na aorta e nas artérias coronárias (vistas pela tomografia) (SHAH, 2010; TOMIYAMA; YAMASHINA, 2010; PETERS *et al.*, 2012).

A identificação do indivíduo assintomático, com risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular e apresentar um evento agudo, tem sido alvo de investigações. Diretrizes desenvolvidas em diversos países começaram a incluir marcadores de aterosclerose subclínica nos escores de risco tradicionais, como uma forma de melhor estratificar aqueles que se beneficiariam não só das medidas que envolvem estilo de vida e alimentação, mas também de intervenções farmacológicas mais precocemente (GREENLAND *et al.*, 2010; PERK; DE BACKER; GOHLKE, 2012).

Nas últimas décadas, os marcadores de imagem vêm sendo introduzidos na estratégia de diagnosticar precocemente as lesões ateroscleróticas. Abordagens recentes avaliam a função endotelial, a composição da placa e as imagens através de novas modalidades não invasivas que incluem tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) (SCHOENHAGEN; TUZCU, 2008; OLIVEIRA; FONSECA, 2012).

1.3.4.1 Tomografia computadorizada coronariana

A introdução da tomografia computadorizada (TC) na prática clínica ocorreu em 1973 (CARVALHO, 2007), ganhando força para avaliação cardiovascular após o surgimento e maior disponibilidade de aparelhos de múltiplos detectores (TCMD) ou *multislice*, ligados principalmente ao diagnóstico de doença coronariana, mas também proporcionando avaliação da função ventricular global e regional, cálculo de massa e avaliação valvar (OLIVEIRA; FONSECA, 2012). Na avaliação tomográfica da doença aterosclerótica destacam-se a mensuração do escore de cálcio e a angiotomografia.

1.3.4.1.1 Escore de cálcio

A TC sem administração de contraste permite a quantificação da calcificação coronariana, que é um sinal patognomônico de aterosclerose crônica. A quantidade total de cálcio na árvore coronariana pode ser medida através de vários algoritmos de escore de cálcio coronariano (ECC) (AGATSTON *et al.*, 1990; DETRANO *et al.*, 1995).

Nas diretrizes cardiológicas nacionais e internacionais, o uso do ECC para a estratificação de doença coronária já está bem estabelecido, com valor comprovado de risco adicional na estratificação de pacientes (ROCHITTE; NOMURA; CURY, 2009). Evidências recentes demonstram que o ECC é um preditor de eventos coronarianos e morte, em grupos acompanhados por até 15 anos (NAKANISHI *et al.*, 2015; SHAW *et al.*, 2015). Estudos também demonstram que o ECC é um preditor independente de eventos, sobrepondo os fatores de risco tradicionais (LEHKER, MUKHERJEE, 2021).

De acordo com Wong *et al.* (2002) o ECC fornece informações adicionais e incrementais à estratificação de risco de Framingham. Em comparação aos pacientes com ECC zero, existe risco adicional de 7,73 vezes para os pacientes com ECC entre 101 e 300 e risco adicional de 9,67 vezes para aqueles com escore acima de 300 ($p < 0,001$). Entre os grupos étnicos, a duplicação do ECC aumenta, em 15% a 35%, o risco de evento coronário maior e, em 18% a 39%, o risco de qualquer evento coronário (DETRANO *et al.*, 2008).

Ao ser comparado com a análise da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC), no *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, o ECC se mostrou como melhor teste para prever eventos cardiovasculares. Após ajuste para cada um (ECC e EMIC) e para os fatores de risco cardiovascular tradicionais, a taxa *hazard* de doenças cardiovasculares aumenta 2,1 vezes para cada desvio padrão do ECC, contra 1,6 da EMIC. Em relação à doença coronária, a taxa aumenta em 2,5 vezes para o ECC, contra 1,2 vezes para EMIC (FOLSOM *et al.*, 2008).

1.3.4.1.2 Angiotomografia coronária

O papel da angiotomografia computadorizada (angioTC) de coronárias foi estabelecido nas diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) como um método de imagem não invasivo para avaliação da doença arterial coronariana e de algumas doenças cardiovasculares (SASDELLI NETO *et al.*, 2013).

A maior resolução dos protocolos de aquisição de imagem, combinada à injeção intravenosa de contraste e à TCMD, permite a visualização do lúmen da artéria coronária, da placa aterosclerótica coronariana e das estenoses coronarianas. As pequenas dimensões das artérias coronárias e das placas dificultam as imagens por TC (NOMURA *et al.*, 2011).

A análise abrangente da angioTC vem ao encontro desse objetivo, oferecendo análise completa de todo o coração, como anatomia cardíaca e coronária, função ventricular e perfusão miocárdica de repouso. Todas essas informações podem ser avaliadas com dose de radiação aceitável (<13mSv) para o paciente, tornando esse exame bastante útil em diversos cenários clínicos (ROCHITTE; NOMURA; CURY, 2009).

1.3.4.2 Métodos ultrassonográficos

1.3.4.2.1 Ultrassonografia bidimensional das carótidas

Nas últimas três décadas, a ultrassonografia bidimensional de artérias carótidas tornou-se o método mais utilizado para avaliação das carótidas extracranianas. Este é um exame não invasivo, que não utiliza radiação ou contraste, fornece informações anatômicas e hemodinâmicas, tem boa reprodutibilidade, portabilidade e custo inferior aos demais exames diagnósticos (ABURAHMA *et al.*, 2011). Tanto que a Sociedade Americana de Cirurgia Vascular preconiza a ultrassonografia de carótidas como primeira escolha para avaliação da

doença carotídea sintomática ou assintomática, e muitas vezes a decisão cirúrgica é baseada apenas em seus resultados (RICOTTA; ABURAHMA, 2011).

A ultrassonografia quantifica a EMIC como marcador da carga de aterosclerose (NEZU *et al.*, 2016). O exame permite a visualização de duas linhas ecogênicas criadas pela interface entre a luz arterial, camada íntima, média e adventícia. O espaço compreendido entre essas duas linhas corresponde a soma das camadas íntima e média podendo ser identificada tanto na parede anterior quanto na posterior do vaso examinado, sendo esta última região a preferida por apresentar maior correlação histológica (TORRES; MOREIRA; VIANA, 2007).

Várias publicações têm mostrado uma forte associação entre EMIC e fatores de risco cardiovascular (NAQVI; LEE, 2014; PARASKEVAS *et al.*, 2020). Durante a última década, vários estudos observacionais mostraram que a EMIC inicial é um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros, o que foi comprovado em pacientes sintomáticos e assintomáticos de todas as faixas etárias, inclusive adultos jovens saudáveis (TOUBOUL *et al.*, 2012; SANTOS-NETO *et al.*, 2021). No estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), que avaliou cerca de 12.800 indivíduos com idade entre 45-64 anos não portadores de doença cardiovascular, uma EMIC média >1mm no início mostrou-se associada a um risco significativamente aumentado de eventos coronarianos clínicos num período de seguimento >4-7 anos, em comparação com uma EMIC ≤1mm (CHAMBLESS *et al.*, 1997).

1.3.4.2.2 Ultrassonografia intravascular

Ao contrário da EMIC, a ultrassonografia intravascular (USIV) examina diretamente as artérias coronárias, sendo uma modalidade altamente invasiva realizada durante a cateterização cardíaca. Embora sua segurança esteja bem estabelecida (GUEDES *et al.*, 2005; RAMASUBBU *et al.*, 2003), a natureza invasiva restringe a USIV a populações de maior risco, tipicamente pacientes com indicação clínica de intervenção coronária percutânea. A USIV permite a medição precisa do ateroma (área íntima-média) através da planimetria da transição sangue-íntima e média-adventícia. O volume do ateroma é calculado como a soma das diferenças na

área transversal para todas as imagens transversais avaliáveis ao longo dos segmentos coronarianos (MINTZ *et al.*, 2001).

1.3.4.3 Ressonância nuclear magnética cardiovascular

A ressonância nuclear magnética cardiovascular (RNMC) permite obter imagens da parede dos vasos. A maioria dos trabalhos tem sido realizada na artéria carótida e na aorta devido, respectivamente, à proximidade da superfície e ao maior tamanho (CROWE *et al.*, 2003). Vários estudos seriados em humanos avaliaram a RNMC em medidas longitudinais de ateroma aórtico e de carótida (CORTI *et al.*, 2005).

Este método de imagem também é utilizado para avaliação de coronárias, volumes ventriculares, massa e função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo com normalização quanto ao sexo, superfície corporal e idade. Consideravelmente superior ao ecocardiograma bidimensional, detecta infarto e avalia viabilidade miocárdica com o uso do gadolínio. A RNMC utilizando *stress* com dobutamina, tem-se mostrado superior ao ECO *stress* para o diagnóstico de DAC em função da melhor qualidade de imagem (FUSTER; KIM, 2005; TAVARES, 2013).

1.3.4.4 Avaliação da função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo

O exame de excelência para medida da função endotelial são as técnicas invasivas usando infusão intra-arterial de agonistas endoteliais seletivos. A introdução de exames não invasivos da função endotelial tem sido crítica para uma aplicação mais ampla (ANDERSON *et al.*, 1995). O princípio básico da dilatação mediada por fluxo (DMF) é a indução de hiperfluxo sanguíneo na artéria braquial após a desinsuflação de um manguito no antebraço ocluído. A hiperemia reativa subsequente causa um aumento no diâmetro da artéria braquial que pode ser medido através de ultrassom. As vantagens dessas técnicas são a sua natureza não invasiva e aplicabilidade imediata (SCHOENHAGEN; TUZCU, 2008).

1.3.4.5 Cineangiocoronariografia

A cineangiocoronariografia ainda é o padrão-ouro no diagnóstico de doença arterial coronariana crônica. Não obstante ao advento da TC de coronárias, a cineangiocoronariografia é o exame habitual e ideal para investigar a extensão e a gravidade da doença coronariana. Apesar disso, é um exame de risco, que utiliza contraste e radiação, e é de alto custo. Por isso, está indicada para diagnóstico somente nos casos duvidosos em que os exames não invasivos são inconclusivos ou conflitantes (GIBBONS *et al.*, 2003). Nestes pacientes, a avaliação da anatomia coronariana, avaliando a extensão anatômica da doença, permite melhor definição do risco e planejamento posterior de intervenção nos casos em que ela se faça necessária.

Além da cineangiocoronariografia simples, novos métodos de avaliação da doença arterial coronariana pelo cateterismo têm sido desenvolvidos recentemente. As principais formas adjuvantes de avaliação de DAC na sala de hemodinâmica são a ultrassonografia intracoronariana, descrita previamente, e a avaliação da reserva de fluxo coronariano. A reserva de fluxo coronário permite a avaliação do significado funcional de uma obstrução coronariana. Este método compara o fluxo coronariano antes e depois de uma lesão, e permite estimar se esta lesão leva à obstrução significativa do fluxo coronário (SANT'ANNA; BRITO, 2009). Tanto o USIV como a reserva de fluxo coronário têm como principal indicação a avaliação de lesões intermediárias vistas na cineangiocoronariografia.

1.3.5 Aterosclerose e Doença Renal Crônica

A diminuição da função renal, avaliada através da TFG mensurada ou calculada, está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular (HERZOG, 2011). Por esta razão, a presença de DRC, em especial nos estágios mais avançados, é considerada risco-equivalente à DAC (ALANI; TAMIMI; TAMIMI, 2014).

A aterosclerose é uma condição presente na maioria dos nefropatas, muitas vezes associada à etiologia da doença renal, como HAS e DM. Os fatores

relacionados à doença cardiovascular em indivíduos portadores de DRC são múltiplos. Tradicionalmente, fatores de risco com elevada prevalência, como HAS, dislipidemia, DM e tabagismo são encontrados e, mais recentemente, também têm sido descritos fatores ditos não tradicionais, tais como inflamação, estresse oxidativo (EO), infecção persistente, proteinúria e hiperfosfatemia, que parecem exercer um papel relevante no desenvolvimento de um processo aterosclerótico acelerado nestes pacientes (MAJOR *et al.*, 2018).

A presença de inflamação é um achado consistente em pacientes com DRC e tem sido reconhecida como um novo fator de risco para DAC (LIM *et al.*, 2021). Acumulam-se evidências sugerindo que a inflamação crônica é crucial para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose nos pacientes com doença renal (DIAZ-RICART *et al.*, 2020; DÜSING *et al.*, 2021). Níveis elevados de marcadores do estado inflamatório, como a Proteína C-reativa (PCR), são encontrados em pacientes com DRC em diferentes fases de sua progressão (STENVINKEL, 2006). A presença de níveis plasmáticos elevados de outros marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), e de estresse oxidativo, como a peroxidação lipídica, além de outros mecanismos, tais como, a uremia *per se*, infecções persistentes (ex., *Chlamydia pneumoniae* e infecções dentárias) e o próprio processo aterosclerótico, contribuem para o aumento da resposta inflamatória observada em pacientes com DRC (MIHAI *et al.*, 2018; EBERT *et al.*, 2021). É possível que esses fatores interajam mutuamente, resultando em um ciclo vicioso em que participam diversas substâncias pró-inflamatórias, como citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio, culminando na formação da placa aterosclerótica e levando à oclusão arterial (KEANE; TOMASSINI; NEFF, 2013).

Nas fases iniciais da doença renal, quando a TFG é igual ou superior a 60mL/min/1,73m², as modificações lipídicas preponderantes são hipertrigliceridemia e HDLc baixo. Com a evolução da DRC, torna-se mais comum a elevação do LDLc. Além disso, há um estado pró-aterogênico por mudança no fenótipo da molécula de LDLc (maior concentração de moléculas pequenas e densas) e pelo próprio meio urêmico (PANDYA; RAO; CHAUDHARY, 2015).

A redução dos lipídeos séricos com estatina não mostrou benefício na redução da mortalidade ou complicações cardiovasculares (IAM, AVC) em pacientes com DRC. O estudo 4D (*German Diabetes Dialysis Study*) (MÄRZ *et al.*, 2011) com DM tipo 2 em hemodiálise, não demonstrou benefício na sobrevida dos pacientes

tratados com atorvastatina (vs. placebo). Da mesma forma, o estudo AURORA, para avaliar o uso da rosuvastatina em indivíduos em hemodiálise, não mostrou melhora nos desfechos cardiovasculares ou redução da mortalidade (FELLSTROM *et al.*, 2009). O estudo SHARP usando sinvastatina com ezetimiba não forneceu benefício para mortalidade cardiovascular em relação ao uso de placebo (NAVANEETHAN; HEGBRANT; STRIPPOLI, 2011).

Estudos têm demonstrado exacerbação do EO em pacientes com DRC em diferentes fases da doença (DUNI *et al.*, 2019). Níveis plasmáticos elevados de peroxidação lipídica e protéica e redução na atividade anti-oxidante são relatados em pacientes urêmicos comparados a indivíduos normais (NIGAM; BUSH, 2019; IRAZABAL; TORRES, 2020). As LDLc são suscetíveis ao dano induzido por radicais livres de oxigênio e, quando oxidadas, parecem ser um fator importante para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas, promovendo dano direto e destruição da célula endotelial (HARTLEY; HASKARD; KHAMIS, 2019). Com a progressão da disfunção renal e a consequente retenção de “toxinas urêmicas”, o LDLc é carbamilado e oxidado, sendo posteriormente capturado por macrófagos na camada íntima dos vasos em que ocorre a formação das células espumosas e o início da formação da placa aterosclerótica (YOSHIDA; KISUGI, 2010).

1.3.6 Aterosclerose e status do magnésio

A redução da concentração extracelular e intracelular de íons Mg^{2+} pode induzir uma série de fenômenos fisiopatológicos conhecidos por serem importantes na aterogênese, incluindo vasoespasmo, aumento da reatividade vascular, disfunção endotelial, formação de agentes pró-inflamatórios, estimulação do estresse oxidativo e agregação plaquetária. Dessa forma, a deficiência de magnésio foi sugerida como um elo entre diversos fatores de risco cardiovascular e aterosclerose (MAIER, 2012; TANGVORAPHONKCHAI; DAVENPORT, 2018). Com base neste contexto, Tzanakis *et al.* (2004) testaram a hipótese de que o status de Mg^{2+} em pacientes submetidos à hemodiálise estava relacionado ao grau de ateromatose das artérias carótidas. Após análise multivariada, esses autores observaram que tanto o magnésio sérico quanto o intracelular tiveram uma associação negativa, significativa

e independentemente associada com a EMIC, um marcador para aterosclerose e um forte preditor de eventos vasculares futuros (LORENZ *et al.*, 2007). Nessa mesma perspectiva, o estudo Rotterdam de base populacional observou que níveis séricos mais baixos de magnésio foram associados a um aumento da EMIC (KIEBOOM *et al.*, 2016). Esse achado é consistente com os registros feitos em pacientes com DRC pré-diálise e altos níveis de FGF-23 (SILVA *et al.*, 2015) e em pacientes submetidos à hemodiálise (TZANAKIS *et al.*, 2004), nos quais a suplementação de magnésio mostrou reduzir a EMIC (TURGUT *et al.*, 2008).

A baixa ingestão dietética de magnésio foi relacionada com o aumento no desenvolvimento da placa aterosclerótica em animais (KING *et al.*, 2009). Outros relatos também mostraram redução na aterogênese e na formação de placas em camundongos com deficiência do receptor de LDLc e de Apo-E que receberam água suplementada com magnésio (SHERER *et al.*, 2000; RAVN *et al.*, 2001). A hipótese de que a suplementação de Mg^{2+} ajuda a melhorar a EMIC foi testada em 47 pacientes em hemodiálise randomizados para um grupo tratamento (que recebeu citrato de magnésio oral) ou para um grupo controle. Após 2 meses de acompanhamento, não houve alteração no cálcio sérico, fósforo e produto cálcio-fósforo entre os grupos, enquanto o magnésio sérico aumentou significativamente no grupo tratamento. A EMIC, semelhante entre os grupos no início do estudo, melhorou significativamente nos pacientes que foram tratados com a suplementação de magnésio (TURGUT *et al.*, 2008).

Vários estudos *in vitro* e em animais sugerem um papel protetor do Mg^{2+} na calcificação vascular por múltiplos mecanismos moleculares: em primeiro lugar, o Mg^{2+} inibe a formação de cristais de apatita, formando depósitos menores e mais solúveis (PETERS; EPPLE, 2001). Em segundo lugar, o Mg^{2+} funciona como um antagonista do Ca^{2+} , inibindo assim sua entrada nas células (ALTURA *et al.*, 1987). Em terceiro lugar, o íon restaura o equilíbrio entre a expressão de promotores e inibidores de calcificação (KIRCELLI *et al.*, 2011). Além disso, o Mg^{2+} atua no CaSR, cuja ativação demonstrou inibir a calcificação de células musculares lisas vasculares (IVANOVSKI *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, a presença e extensão de calcificações vasculares foram claramente demonstradas como fortes preditores de mortalidade cardiovascular e por todas as causas na DRC (BLACHER *et al.*, 2001; CANNATA-ANDÍA *et al.*, 2006). Estudos iniciais usando raios-X e ecocardiografia sugeriram uma associação

entre níveis séricos elevados de Mg^{2+} e progressão atenuada de calcificação vascular nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal (MEEMA; OREOPOULOS; RAPOPORT, 1987; TZANAKIS *et al.*, 1997). No entanto, outros estudos usando TC não encontraram diferenças no magnésio sérico entre pacientes classificados como progressores lentos ou rápidos com base na mudança nos escores de cálcio coronariano (ECC) (NAVARRO-GONZÁLEZ; MORA-FERNÁNDEZ; GARCÍA-PÉREZ, 2009).

Evidências experimentais apoiam a hipótese da disfunção endotelial ser um elo comum entre os fatores de risco e aterosclerose (ROSS, 1999). A disfunção endotelial participa ativamente do processo de formação de lesões promovendo mecanismos precoces e tardios de aterosclerose. Esses incluem a regulação positiva de moléculas de adesão com consequente adesão leucocitária, aumento da secreção de quimiocinas, aumento da permeabilidade celular aos lipídios, aumento da LDLox, elaboração de citocinas, proliferação de células do músculo liso vascular e migração e ativação plaquetária (MAIER, 2003).

A maioria dessas alterações do comportamento endotelial tem sido descrita em células cultivadas em meio contendo baixo teor de Mg^{2+} . A deficiência do íon aumenta o transporte de LDLc através da camada endotelial (YOKOYAMA *et al.*, 1994). Nas primeiras horas, isso se deve principalmente ao transporte dependente de energia, enquanto mais tarde também o transporte independente de energia desempenha um papel por causa da formação de canais intercelulares. Uma vez no espaço subendotelial, o LDLc será oxidado pelas células endoteliais (MAIER, 2003).

Na prática clínica, tem sido demonstrado o efeito do Mg^{2+} no controle da dislipidemia. A hiperlipidemia é reconhecida como um contribuinte para a aterosclerose, e os suplementos de magnésio mostram potencial para reduzir as concentrações de triglicerídeos e VLDLc em estudos clínicos e experimentais (VERMA; GARG, 2017). A redução da hiperlipidemia pós-prandial pela suplementação de magnésio sugeriu que o íon pode inibir a absorção intestinal de gordura (KISHIMOTO *et al.*, 2010). Um estudo que comparou 90 pacientes com DRC não-dialítica com controles saudáveis mostrou uma forte associação entre hipomagnesemia e dislipidemia aterogênica, sugerindo uma ligação com o aumento do risco cardiovascular nos pacientes com doença renal (DEY *et al.*, 2015). Nessa mesma discussão, Gupta *et al.* (1999) evidenciaram que a reposição de magnésio

em pacientes transplantados renais restaurou a concentração sérica normal do íon e diminuiu significativamente tanto o colesterol total quanto a LDLc.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-dialítica.

2.2 Objetivos específicos

- Classificar os pacientes de acordo com o estágio da DRC;
- Determinar os níveis séricos e urinários de magnésio no grupo avaliado;
- Avaliar a progressão das doenças renal e aterosclerótica no grupo avaliado;
- Avaliar a progressão da doenças renal e aterosclerótica com níveis de magnésio e covariáveis.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, longitudinal, do tipo coorte, composto por pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, acompanhados no Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

3.2 Descrição do local do estudo

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), localizado em São Luís, capital do Estado do Maranhão, é um órgão público federal, filiado à Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O HU-UFMA apresenta como objetivo primordial a formação de profissionais da área da saúde, por meio do ensino, pesquisa, extensão e prestação de assistência à saúde aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). É um centro de referência estadual para realização de procedimentos de média e alta complexidade, nas seguintes especialidades: Cirurgia Cardiovascular, Traumato-Ortopedia, Neurocirurgia, Cirurgia Bariátrica, Cirurgia Oncológica, Nefrologia, além do atendimento à gestação de alto risco. Possui perfil quaternário, sendo o único hospital da rede pública local a realizar transplante de órgãos e tecidos, incluindo transplante renal. Atualmente, sua estrutura física inclui duas unidades hospitalares, com 524 leitos, sendo 77 de cuidados intensivos e nove unidades ambulatoriais externas. No ano de 2021, realizou cerca de 309.000 atendimentos ambulatoriais, 40.000 exames complementares e 16.000 cirurgias. O Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) funciona em uma das unidades anexas às estruturas Hospitalares e conta com uma equipe multiprofissional composta por nefrologistas (para atendimento adulto e pediátrico), endocrinologistas, enfermagem, nutrição, serviço social, psicologia, farmácia clínica e educação física, que atendem de segunda a sexta-

feira. Na parte assistencial, dispõe de nove consultórios e um salão para atividades dos pacientes atendidos pelo serviço de educação física. Além disso, conta com estrutura para ensino e pesquisa, com auditório, biblioteca, laboratório, salas de apoio à pesquisa e biorrepositório.

3.3 Composição da amostra

O cálculo para definição da amostra foi realizado considerando um nível de significância de 5%, poder do teste de 0,80 e uma correlação entre os níveis séricos/urinários de magnésio e taxa de filtração glomerular de pelo menos 0,25. Assim, o tamanho amostral obtido foi de 124 pacientes.

Prevendo possíveis perdas, em virtude do seguimento a longo prazo, decidiu-se aumentar a amostra em pelo menos 20%, totalizando 152 indivíduos para a fase de inclusão do estudo.

Ainda para a composição da amostra, foram considerados como critérios de inclusão, não-inclusão e exclusão:

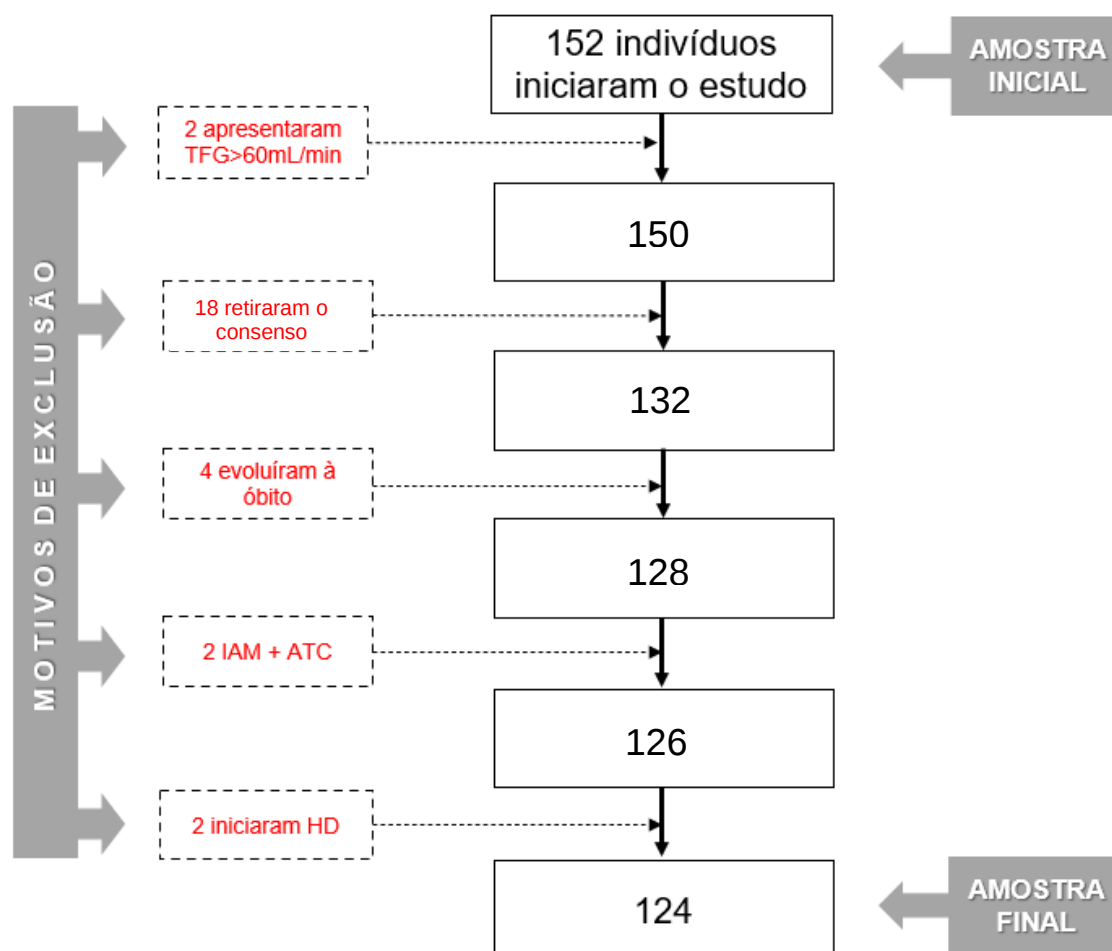
- a) Critérios de inclusão: Indivíduos portadores de DRC estágios 3A, 3B e 4 (TFG entre 15-59mL/min/1,73m²); idade igual ou superior a 18 anos; acompanhados regularmente no CPDR/HU-UFMA no ano de 2017 (ausência de faltas às consultas ou abandono ao tratamento); consentimento na participação através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- b) Critérios de não-inclusão: Indivíduos portadores de doenças crônicas consumptivas (como câncer, hepatopatias, tuberculose ativa etc); gestantes; infecção do trato urinário; doenças auto-imunes (como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, Síndrome Sjögren etc); pacientes portadores de *stent* coronariano ou antecedentes de cirurgia cardíaca; pacientes com antecedentes de cirurgia em carótidas;
- c) Critérios de exclusão: início de terapia dialítica, melhora na TFG (>60mL/min/1,73m² em duas amostras consecutivas, com intervalo de 30 dias), angioplastia coronária com *stent*, procedimento invasivo em

carótidas, diagnóstico recente de doença crônica consumptiva ou doença auto-imune, retirada do consentimento, óbito.

A relação nominal dos pacientes foi obtida através do registro de atendimento ambulatorial presente no sistema AGHU (Aplicativo de Gestão dos Hospitais Universitários) referência para o HU-UFMA.

Dos 152 pacientes que iniciaram o estudo (Fase t_1), 124 completaram os dois anos de acompanhamento (Fase t_3). Os principais motivos de exclusão encontram-se apresentados na Figura 2.

Figura 2 – Composição da amostra do estudo



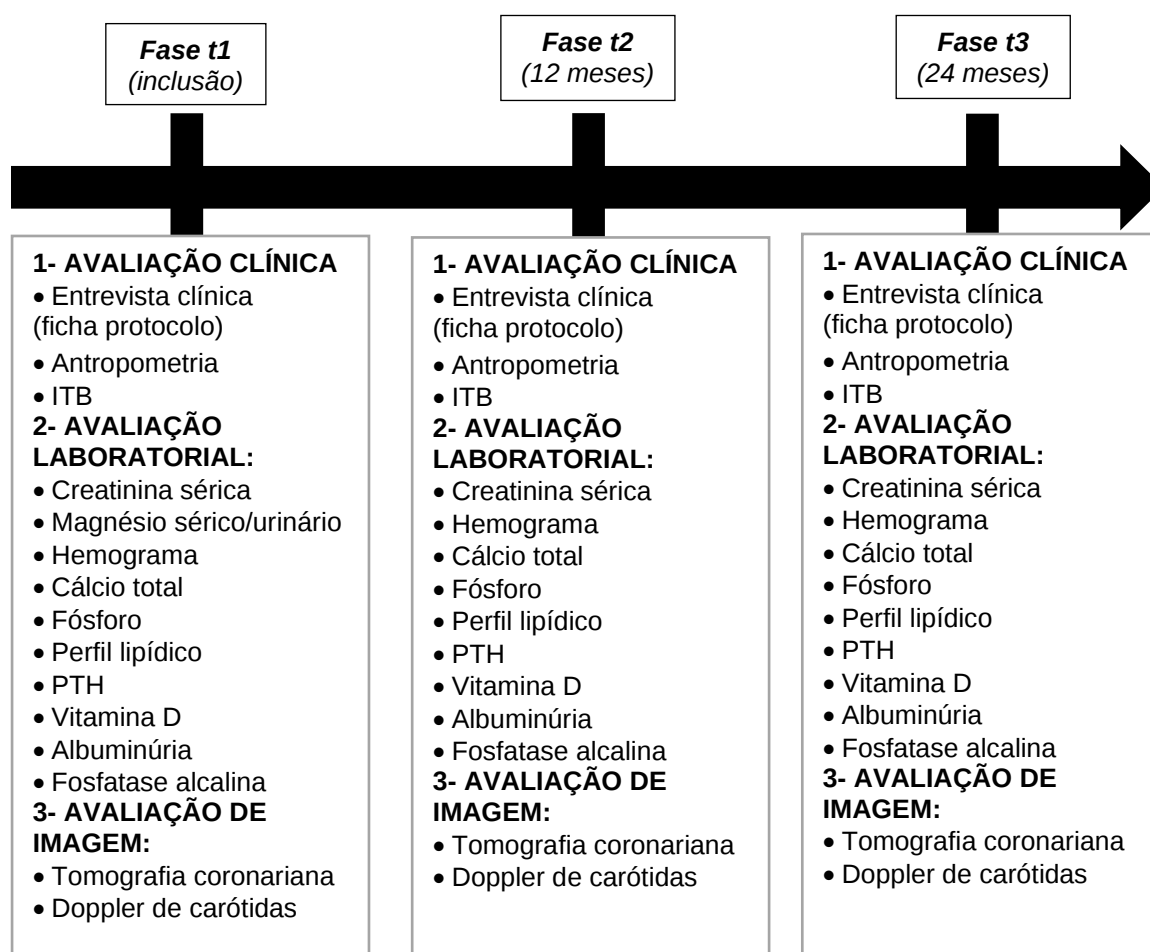
Legenda: angioplastia transluminal coronária (ATC); infarto agudo do miocárdio (IAM); taxa de filtração glomerular (TFG)

3.4 Coleta de dados

Para a coleta inicial dos dados, foi aplicado questionário pré-codificado, com o objetivo de obter informações referentes aos dados demográficos, socioeconômicos e clínicos. Todos os pesquisadores foram previamente treinados para a aplicação dos questionários, sendo as entrevistas realizadas antes da coleta de exames laboratoriais e imagem no HU-UFMA.

As informações clínicas, laboratoriais e de imagem foram obtidas através de testes específicos em fases diferentes: Fase *t1* (inclusão), Fase *t2* (12 meses), Fase *t3* (24 meses), conforme Figura 3. A Fase *t1* ocorreu entre os meses de agosto/2018 e janeiro/2019; a Fase *t2* entre agosto/2019 e janeiro/2020; a Fase *t3* entre agosto/2020 e janeiro/2021.

Figura 3 – Rotina de avaliação dos pacientes nas três fases do estudo



Legenda: índice tornozelo-braquial (ITB); paratormônio (PTH)

3.4.1 Variáveis demográficas e sociais

As variáveis demográficas e sociais utilizadas no presente estudo foram: sexo, idade (anos), escolaridade, renda. O critério utilizado para definição de cor da pele foi o mesmo utilizado pelo IBGE, que é o método da auto-atribuição (OSORIO, 2003). A informação relacionada à escolaridade foi categorizada em anos de estudo: 0-4 anos, 5-8 anos e >8 anos. A renda foi categorizada em faixas de salário-mínimo.

3.4.2 Variáveis clínicas

A DRC foi definida conforme orientação do KDIGO (KDIGO, 2013). Foram levantados diagnósticos de HAS, DM, Síndrome metabólica e Obesidade. Também foram questionados antecedentes de AVC e eventos coronarianos (IAM ou angina). Hábitos de vida, como tabagismo, etilismo e sedentarismo foram registrados. Foi investigado o uso regular de medicamentos prescritos, sendo a confirmação realizada com a receita médica ou o blister das drogas citadas.

3.4.3 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada por meio da aferição do peso corporal e estatura. A aferição do peso corporal foi realizada com o auxílio de uma balança calibrada (Filizola®, Brasil) com capacidade máxima de 150kg e subdivisões a cada 100g. A estatura foi obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altarexata®, Brasil) com escala de 0 a 220cm e precisão de 0,1cm. Peso (kg) e altura (m) foram aferidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m^2) (OMS, 1998). Foram coletadas ainda informações sobre a circunferência da cintura (CC).

3.4.4 Avaliação da pressão arterial e Índice tornozelo-braquial (ITB)

As medidas pressóricas foram realizadas nos quatro membros durante o exame clínico habitual com dois esfigmomanômetros oscilométricos automáticos, da marca Omron 705-IT, devidamente validados. Foi realizada a determinação simultânea da PA nos membros superiores. Após registro e anotação dos dados, foi escolhido o braço de maior pressão arterial sistólica (PAS) para confrontá-lo com os membros inferiores. Quando foi observada diferença igual ou superior a 10mmHg, uma segunda medida foi realizada, assumindo-se então esses últimos dados. Posteriormente, foi realizada a determinação simultânea da PA do membro superior de maior PAS e do tornozelo esquerdo seguido do direito, com o "cuff" direcionado para o trajeto da artéria tibial posterior. Quando não foi possível obter o registro da PA nessa posição, então o "cuff" foi direcionado para o trajeto da artéria dorsal do pé. Por fim, foi realizado o cálculo do ITB de cada membro a partir dos dados obtidos, utilizando-se a fórmula: $ITB = (PAST / PASb)$ [PAST = PAS do tornozelo; PASb = PAS do braço].

3.4.5 Avaliação laboratorial

Amostras venosas foram colhidas após jejum máximo de 12 horas e incluíram as seguintes dosagens: hemograma, glicemia em jejum, creatinina, magnésio, cálcio, fósforo, PTH, fosfatase alcalina, 25-OH vitamina D, perfil lipídico e PCRus (detalhes no Quadro 11). As excreções de magnésio, creatinina e albumina foram dosadas em urina de 24h. As amostras de urina de 24 horas com volume inferior a 400mL ou com creatinina urinária $< 15\text{mL/Kg/24h}$ (homens) e $< 10\text{mL/Kg/24h}$ (mulheres) foram desconsideradas pela possibilidade de erro na coleta. Os pacientes foram avaliados e orientados a não utilizar diuréticos no período de 24h antes do início e durante todo o período de coleta da urina de 24h.

Os níveis séricos e urinários de Mg^{2+} foram divididos em tercís para análise da relação com as variáveis dependentes. Foram definidos os seguintes grupos: tercís

de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL; tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h.

Quadro 11 – Variáveis laboratoriais, métodos de dosagem e valores de referência para o laboratório do HU-UFMA.

PARÂMETRO	MÉTODOS	VALORES DE REFERÊNCIA
Albuminúria de 24h	Imunoturbidimetria automatizado	<30mg/24h
Cálcio sérico	Reação com cresoltaleína complexona - Automatizado	8,6 a 10,2mg/dL
Creatinina sérica	Colorimétrico (Reação de Jaffé)	0,4 a 1,4mg/dL
Colesterol total	Enzimático/Trinder	Desejável <200mg/dL Limítrofe: 200-239mg/dL Alto: >240mg/dL
Fosfatase alcalina	Colorimétrico	35 a 130U/L
Fosforo sérico	Molibdato UV - Automatizado	2,5 a 4,9mg/dL
Glicemia em jejum	Hexoquinase UV	Adultos: 74 a 106mg/dL 60 a 90 anos: 82 a 115mg/dL
HDL-colesterol	Dextran/sulfato magnésio/sulfato	Mulheres: >65mg/dL (sem risco) 45 a 65mg/dL (risco moderado) <45mg/dL (risco elevado) Homens: >55mg/dL (sem risco) 35 a 55mg/dL (risco moderado)
Hemoglobina	Fotocolorimetria, citometria de fluxo e citoquímica/peroxidase	13,5 a 17,8g/dL
Hemoglobina glicosilada	Ensaio de inibição turbidimétrica	4,8 a 5,9%
LDL-colesterol	Calculado – Fórmula de Friedewald	Ótimo: <100mg/dL Desejável: 100 a 129mg/dL Limítrofe: 130 a 159mg/dL Alto: 160 a 189mg/dL Muito alto: ≥ 190mg/dL
Magnésio sérico	Colorimétrico com Clorofosfano III	1,6 a 2,6mg/dL
Magnésio urinário	Reação com Magon Sulfonado	60 a 210mg/24h
Paratormônio	Eletroquimioluminescência	15 a 65pg/mL
Proteína C reativa ultrassensível	Turbidimetria	< 0,5mg/dL
Triglicerídeos	Enzimático/Trinder	Desejável: <150mg/dL Limítrofe: 150 a 199mg/dL Alto: 200 a 499mg/dL Muito alto: >500mg/dL
25OH vitamina D	Eletroquimioluminescência	População geral: 20 a 60ng/mL População de risco: 30 a 60ng/mL Deficiência: < 20mg/mL Risco de intoxicação: > 100ng/mL

A TFG foi estimada através da fórmula derivada do estudo CKD-EPI (LEVEY *et al.*, 2009), utilizando a creatinina como referência para o cálculo, conforme

descrita no Quadro 12. A partir dos resultados encontrados, foi possível confirmar o estágio inicial da DRC e a progressão da doença ao longo das fases do estudo.

Quadro 12 – Equação utilizada no estudo para estimativa da TFG

Equação CKD-EPI creatinina:

$TFGe \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min \text{ (creatinina sérica/}\kappa, 1)\alpha \times \max \text{ (creatinina sérica/}\kappa, 1)\text{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times [1,018 \text{ (se mulheres)}] \times [1,159 \text{ (se negros)}]$

Onde: $\kappa = 0,7$ para mulheres e $0,9$ para homens; $\alpha = -0,329$ para mulheres e $-0,411$ para homens; $\min$ indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e $\max$ indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

3.4.6 Exames de imagem

3.4.6.1 Ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas

Para aferição da espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) foi utilizado o aparelho de Ultrassonografia Vingmed GE, modelo Vivid3 (Horten, Noruega). O exame ultrassonográfico de carótida foi realizado por um único examinador experiente e cego para as informações clínico-laboratoriais. A EMIC foi medida na parede distal (mais afastada do transdutor) da carótida comum, 1cm proximalmente à sua bifurcação, conforme recomendações vigentes. A medida consiste na distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial (STEIN *et al.*, 2008).

3.4.6.2 Tomografia computadorizada de artérias coronarianas

As imagens foram obtidas por meio de um scanner de TC de 64 detectores (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japão) sem uso de contraste. Cada paciente foi posicionado em decúbito dorsal no aparelho, sendo obtidas imagens com 3,0mm de espessura, em média, sem intervalos entre si. A presença de cálcio foi aferida quando sua densidade estava acima de 130 unidades Housfield (UH) em,

pelo menos, três pixels contínuos ($>1\text{mm}^2$) na mesma artéria. O ECC constituiu a soma dos escores individuais das artérias coronárias direita e esquerda (AGATSTON, 1990). O laudo foi fornecido por um único examinador experiente e cego para as informações clínico-laboratoriais.

3.5 Definições

No presente estudo, foram considerados os seguintes critérios para diagnóstico e estadiamento das condições clínicas:

- a) Albuminúria: presença de albumina na urina de 24h, com níveis iguais ou superiores a 30mg/24h. Foi categorizada em normoalbuminúria ($<30\text{mg}$), microalbuminúria (30-300mg) e macroalbuminúria ($>300\text{mg}$) (KDIGO, 2013);
- b) Antecedentes de IAM, Angina, AVC: pacientes com diagnóstico prévio confirmado por exames complementares ou registrados no prontuário médico;
- c) Circunferência da cintura: considerados alterados valores para homens $>102\text{cm}$ e para mulheres $>88\text{cm}$ (NCEP, 2001);
- d) Diabetes mellitus: pacientes com diagnóstico médico prévio e que estavam em uso de medicamento específico;
- e) Doença renal crônica: pacientes apresentando TFG $< 60\text{mL/min/1,73m}^2$ com duas avaliações em intervalo de 3 meses (KDIGO, 2013);
- f) Escore de cálcio coronariano: considerado positivo na presença de escore maior do que zero (AGATSTON, 1990). Os resultados positivos foram categorizados como: calcificação mínima (1-10), calcificação leve (11-100), calcificação moderada (101-400) e calcificação severa (>400);
- g) Espessamento médio-intimal de carótidas: considerados valores alterados quando EMIC $\geq 0,9\text{mm}$ (LORENZ *et al.*, 2006);
- h) Etilismo: consumo de bebida alcóolica ≥ 1 vez/semana;

- i) HDLc baixo: redução do HDLc (homens < 40mg/dL e mulheres < 50mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDLc ou de TG (FALUDI *et al.*, 2017);
- j) Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDLc (LDLc $\geq$ 160mg/dL) (FALUDI *et al.*, 2017);
- k) Hiperlipidemia mista: aumento do LDLc (LDLc $\geq$ 160mg/dL) e dos triglicérides (TG $\geq$ 150mg/dL) (FALUDI *et al.*, 2017);
- l) Hipertensão arterial sistêmica: pacientes com diagnóstico médico prévio e em uso de medicamento específico;
- m) Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides (TG $\geq$ 150mg/dL) (FALUDI *et al.*, 2017);
- n) Índice tornozelo-braquial: Valores entre 0,91 e 1,30 foram considerados normais e os acima de 1,30 ou abaixo de 0,91 foram considerados como fortes preditores de doença aterosclerótica (GIOLLO JÚNIOR; MARTIN, 2010);
- o) Insuficiência cardíaca: pacientes com diagnóstico médico prévio e que estavam em uso de medicamento específico;
- p) Obesidade: definida em indivíduos que apresentaram IMC $\geq$ 30Kg/m² (OMS, 1998);
- q) Síndrome metabólica: foi considerada utilizando os parâmetros do NCEP-ATP III (NCEP, 2001);
- r) Sedentarismo: ausência de realização de atividade física;
- s) Tabagismo: foi definido como consumo de $\geq$ 1 cigarro/dia;
- t) Vitamina D: considerados níveis reduzidos quando abaixo de 30ng/mL, sendo ainda categorizado em insuficiência (20-29ng/mL) e deficiência (< 20ng/mL) (MAEDA *et al.*, 2014).

3.6 Análise estatística

Inicialmente, foi realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as numéricas por meio de média e desvio padrão (média, DP) ou mediana e

intervalos interquartis (Q3-Q1). A normalidade das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk.

Na comparação das proporções de pacientes segundo os estágios da DRC, níveis de albuminúria, escore de cálcio e espessamento de carótidas, nas três fases do estudo foi utilizado o teste qui quadrado de Pearson.

Para comparação das variáveis dependentes entre as três fases consideradas no estudo e os tercis de Mg^{2+} sérico e urinário, foi utilizado o modelo não-paramétrico baseados em ranks (postos), visto que as variáveis dependentes não apresentaram distribuição normal. O referido modelo dispensa as suposições prévias de simetria e apresenta as vantagens de não ser sensível a outliers e ter bom desempenho mesmo em amostras pequenas. Para ajuste do modelo foi utilizado o pacote nparLD (em que a sigla npar significa não-paramétrica e LD dados longitudinais) do programa R, que foi desenvolvido para executar dados não-paramétricos em análise de dados longitudinais fatoriais, implementando, para cada planejamento, os testes de hipóteses e intervalos de confiança (NOGUCHI *et al.*, 2012).

Considerando que os indivíduos da amostra em estudo foram avaliados em três diferentes momentos, os modelos clássicos de regressão não podem ser utilizados, visto que a pressuposição básica de independência entre as observações não pode ser assumida. Assim, para avaliar a relação dos níveis séricos e urinários de Mg^{2+} com as variáveis dependentes foi ajustado o modelo linear de efeitos mistos considerando também como variáveis independentes as características clínicas dos pacientes nos diferentes momentos do estudo. Modelos de efeitos mistos são modelos de regressão nos quais os coeficientes de regressão podem variar entre os indivíduos ou entre grupos de indivíduos. O modelo ajustado levou em consideração tanto efeitos fixos quanto aleatórios (para cada paciente foi adotado intercepto aleatório). Foram consideradas análise ajustada e não ajustada. Variáveis que apresentaram valor de p inferior a 0,20, foram incluídas na análise ajustada.

Para realização dos testes estatísticos e ajuste dos modelos foi utilizado o programa R e R-studio. Em todos os testes, o nível de significância considerado foi de 5%.

3.7 Aspectos éticos

Todos os pacientes que aceitaram participar do presente estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), confirmando a anuência. O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEP/HUUFMA) através do parecer nº 2.819.965 de 14 de agosto de 2018 (ANEXO A) e atendendo aos requisitos exigidos pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos.

4 RESULTADOS

4.1 Primeira fase do estudo

O estudo acompanhou 124 pacientes portadores de DRC por 24 meses, os quais apresentavam média de idade de 59,6 (12,1) anos, sendo a maioria com 60 anos ou mais (n=74; 59,6%), 66 (53,2%) eram mulheres, 24 (19,4%) tinham renda inferior a 1 salário-mínimo, 9 (7,3%) possuíam mais de 8 anos de estudo e 79 (63,7%) eram autodeclarados pardos. Com relação às comorbidades e hábitos de vida, 112 (90,3%) eram hipertensos, 53 (42,7%) diabéticos, 7 (5,6%) com antecedentes de IAM/angina e 10 (8,1%) de AVC, 19 (15,3%) eram etilistas, 8 (6,5%) tabagistas e 55 (44,4%) sedentários. Observou-se ainda que 70 (56,5%) indivíduos apresentaram PAS $\geq$ 140mmHg e 8 (6,5%) PAD $\geq$ 90mmHg. Destaca-se que 45 (68,2%) mulheres apresentaram circunferência da cintura $>$ 88cm e 115 (92,7%) pacientes tinham ITB na faixa da normalidade. Em relação ao uso de medicamentos, os tiazídicos eram utilizados por 54 (43,5%) pacientes, os IECA/BRA por 92 (74,2%), metformina por 33 (26,6%), estatinas por 81 (65,3%) e IBP por apenas 6 (4,8%). No que diz respeito aos estágios da DRC, a maioria dos casos eram de indivíduos pertencentes ao estágio 3A. Em relação à etiologia, a principal causa foi HAS (n=51; 41,1%). Detalhes das características clínico-epidemiológicas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos 124 pacientes portadores de DRC acompanhados pelo estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (continua)

Variáveis	n (%)
Idade (anos)	
<40	11 (8,9%)
40-59	39 (31,5%)
$\geq$ 60	74 (59,6%)
Sexo	
Masculino	58 (46,8%)
Feminino	66 (53,2%)

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos 124 pacientes portadores de DRC acompanhados pelo estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (continuação)

Variáveis	n (%)
Estudo (anos)	
Sem escolaridade	13 (10,5%)
1-4	42 (33,9%)
5-8	60 (48,4%)
> 8	9 (7,3%)
Renda (salário-mínimo)	
Sem renda fixa	12 (9,7%)
<1	24 (19,4%)
1-3	76 (61,3%)
>3	12 (9,6%)
Cor	
Branco	22 (17,7%)
Pardo	79 (63,7%)
Negro	20 (16,1%)
Outros	3 (2,4%)
Comorbidades e estilo de vida	
Hipertensão arterial sistêmica	112 (90,3%)
Diabetes Mellitus	53 (42,7%)
Insuficiência cardíaca	11 (8,9%)
Síndrome metabólica	88 (71,0%)
Obesidade	33 (26,6%)
Antecedentes de IAM/Angina <i>pectoris</i>	7 (5,6%)
Antecedentes de AVC	10 (8,1%)
Etilismo	19 (15,3%)
Tabagismo	8 (6,5%)
Sedentarismo	55 (44,4%)
Pressão arterial (mmHg)	
PAS ≥140	70 (56,5%)
PAD ≥90	8 (6,5%)
Circunferência da cintura (cm)	
>102 para homens	20 (34,5%)
> 88 para mulheres	45 (68,2%)
Índice tornozelo-braquial	
<0,91	8 (6,5%)
0,91-1,30	115 (92,7%)
>1,30	1 (0,8%)
Uso de medicamentos	
Tiazídicos	54 (43,5%)
Furosemida	29 (23,4%)
IECA/BRA	92 (74,2%)
Bloqueador de canal de cálcio	74 (59,7%)
Beta-bloqueador	41 (33,1%)
Metformina	33 (26,6%)
Insulina	25 (20,2%)
Estatina	81 (65,3%)
AAS	29 (23,4%)
Inibidor de bomba de prótons	6 (4,8%)
Estágios da DRC	
3A	53 (42,7%)
3B	44 (35,5%)
4	27 (21,8%)

Tabela 1 – Características clínico-epidemiológicas dos 124 pacientes portadores de DRC acompanhados pelo estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (conclusão)

Variáveis	n (%)
Etiologias da DRC	
HAS	51 (41,1%)
DM	28 (22,6%)
GNC	14 (11,3%)
NIC	14 (11,3%)
DRPAD	10 (8,1%)
Indeterminada	7 (5,6%)

Legenda: ácido acetilsalicílico (AAS); acidente vascular cerebral (AVC); bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA); diabetes mellitus (DM); doença renal crônica (DRC); doença renal policística autossômica dominante (DRPAD); glomerulonefrite crônica (GNC); hipertensão arterial sistêmica (HAS); infarto agudo do miocárdio (IAM); inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA); nefrite intersticial crônica (NIC).

A Tabela 2 apresenta a avaliação dos níveis séricos e urinários de magnésio dos pacientes na fase de inclusão. Destaca-se que os níveis de magnésio sérico se mantiveram dentro da faixa da normalidade, enquanto os marcadores urinários deste íon evidenciaram ampla variação.

Tabela 2 – Avaliação dos níveis séricos e urinários de magnésio dos 124 pacientes portadores de DRC na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020

Variáveis	Média (DP)	Mediana (Q1; Q3)	Min – Max
Magnésio sérico (mg/dL)	2,1 (0,2)	2,0 (2,0; 2,1)	1,6 – 2,7
Magnésio urinário (mg/24h)	69,7 (34,7)	66,9 (47,7; 90,1)	0,2 – 160,6

A tabela 3 apresenta os demais achados laboratoriais dos 124 pacientes na primeira fase do estudo. A maioria dos pacientes apresentava níveis normais dos marcadores de distúrbio mineral-ósseo (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina), porém se destaca a alta prevalência de pacientes com PTH aumentado (n=51; 41,1%). Todos os pacientes apresentaram níveis do produto cálcio-fósforo < 55 (dados não apresentados em tabela). Cerca de 20% apresentavam níveis baixos de 25OH-vitamina D. O controle glicêmico mostrou-se comprometido em cerca de metade dos casos. No que diz respeito à análise da dislipidemia, observou-se maiores

prevalências de HDLc baixo (n=57; 46,0%) e hipertrigliceridemia isolada (n=44; 35,5%). Na análise dos níveis de PCRus foi evidenciado que 113 (91,1%) pacientes tinham perfil de baixo risco cardiovascular. Em relação à albuminúria, 70 (56,5%) pacientes apresentavam níveis < 30mg/24h.

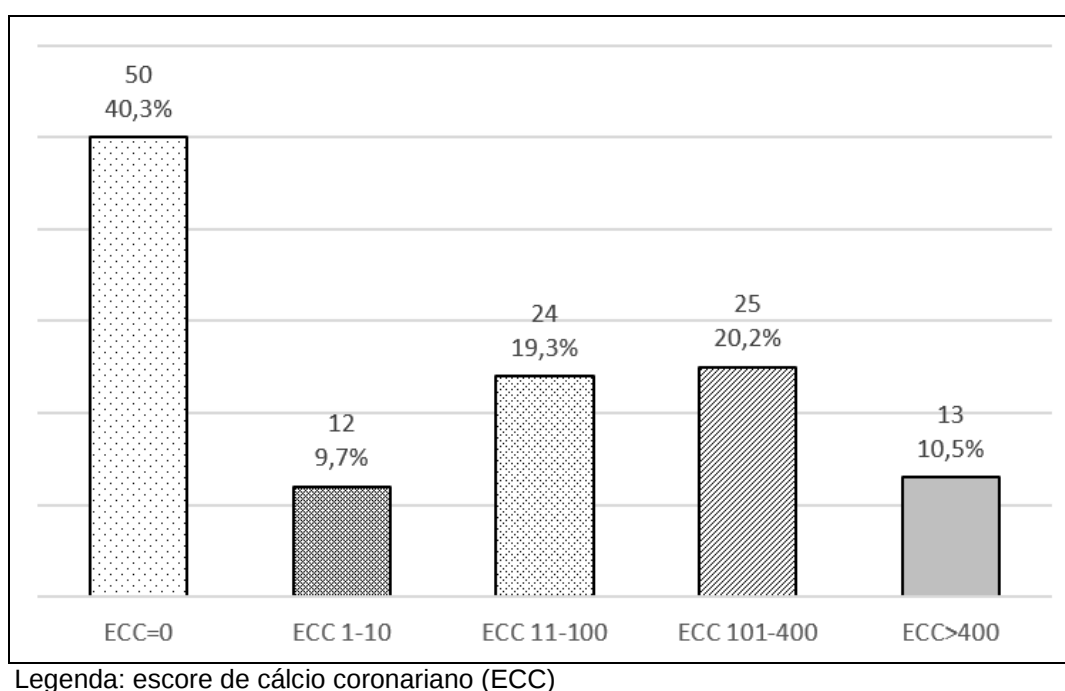
Tabela 3 – Exames laboratoriais dos 124 pacientes portadores de DRC na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020

Variáveis	n (%)
Cálcio (mg/dL)	
≥8,5	123 (99,2%)
<8,5	1 (0,8%)
Fósforo (mg/dL)	
≤4,5	121 (97,6%)
>4,5	3 (2,4%)
Fosfatase alcalina (U/L)	
<130	118 (95,2%)
≥130	6 (4,8%)
Paratormônio (pg/mL)	
≤65	73 (58,9%)
>65	51 (41,1%)
25OH Vitamina D (ng/mL)	
Suficiência	98 (79,0%)
Insuficiência	24 (19,4%)
Deficiência	2 (1,6%)
Glicemia em jejum (mg/dL)	
<100	62 (50,0%)
≥100	62 (50,0%)
Hemoglobina glicosilada (%)	
<5,7	64 (51,6%)
≥5,7	60 (48,4%)
Hipercolesterolemia isolada	
Não	114 (91,9%)
Sim	10 (8,1%)
Hipertrigliceridemia isolada	
Não	80 (64,5%)
Sim	44 (35,5%)
Hiperlipidemia mista	
Não	121 (97,6%)
Sim	3 (2,2%)
HDLc baixo	
Não	67 (54,0%)
Sim	57 (46,0%)
PCRus (mg/L)	
< 1	113 (91,1%)
1 a 2	8 (6,5%)
> 2	3 (2,4%)
Albuminúria (24h)	
<30mg	70 (56,5%)
30-300mg	48 (38,7%)
>300mg	6 (4,8%)

Legenda: high-density lipoprotein cholesterol (HDLc); proteína reativa ultrasensível (PCRus)

Os indivíduos apresentaram mediana do ECC igual a 10,5 (0-4.117). O ECC igual a zero foi observado em 50 (40,3%) pacientes, 12 (9,7%) apresentaram ECC entre 1-10, 24 (19,3%) entre 11-100, 25 (20,2%) entre 101-400 e 13 (10,5%) valores superiores a 400 (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Níveis estratificados do escore de cálcio coronariano dos 124 pacientes na primeira fase do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



No que diz respeito à espessura médio-intimal das carótidas, foi verificado espessamento em 56 pacientes (45,2%) e em 70 (56,5%) casos foram identificadas calcificações na parede das artérias.

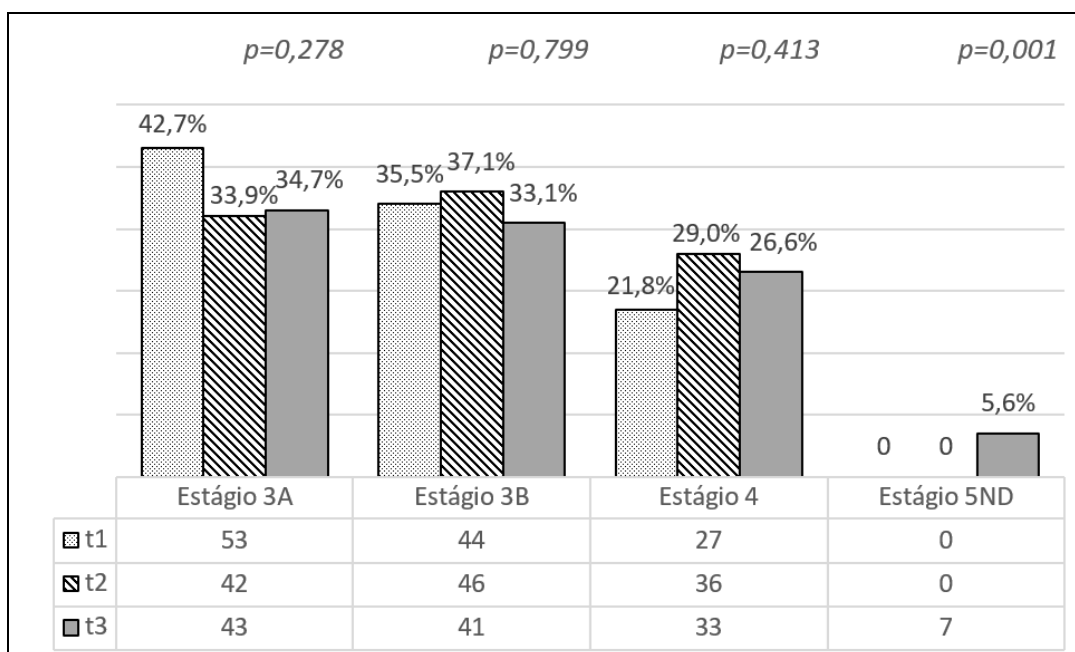
4.2 Período de seguimento dos pacientes

Ao longo das 3 fases do estudo foi observado que 47 (37,9%) pacientes experimentaram redução da TFG>5mL/min/ano, enquanto 32 (25,8%) apresentaram mudança no estágio da DRC, havendo queda na proporção de indivíduos com DRC

estágio 3A (42,7% para 34,7%, $p=0.278$), aumento do estágio 4 (21,8% para 26,6%, $p=0.413$) e surgimento de casos de pacientes com DRC estágio 5ND na última fase do estudo (0% para 5,6%, $p=0.001$), conforme observado no Gráfico 2. Já o Gráfico 3 mostra a evolução da albuminúria nas três fases do estudo, sendo constatado aumento na proporção de micro (38,7% para 45,1%, $p=0.589$) e macroalbuminúria (4,8% para 11,3%, $p=0.100$) no 12º e 24º mês, em relação ao período de inclusão.

Em relação aos marcadores de aterosclerose, o Gráfico 4 mostra uma redução na proporção de pacientes sem calcificação coronariana (40,3% para 34,7%, $p=0.655$) e aumento de casos de indivíduos com níveis mais graves de calcificação (10,5% para 16,9%, $p=0.336$). No que diz respeito aos achados do doppler de carótidas, foi evidenciado aumento na proporção de indivíduos apresentando espessamento médio-intimal de carótidas $\geq 0.9\text{mm}$ (45,2% para 71,0%, $p<0.001$), conforme apresentado no Gráfico 5.

Gráfico 2 – Estágios da DRC dos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



Legenda: não-dialítico (ND)

Gráfico 3 – Níveis de albuminúria de 24h dos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020

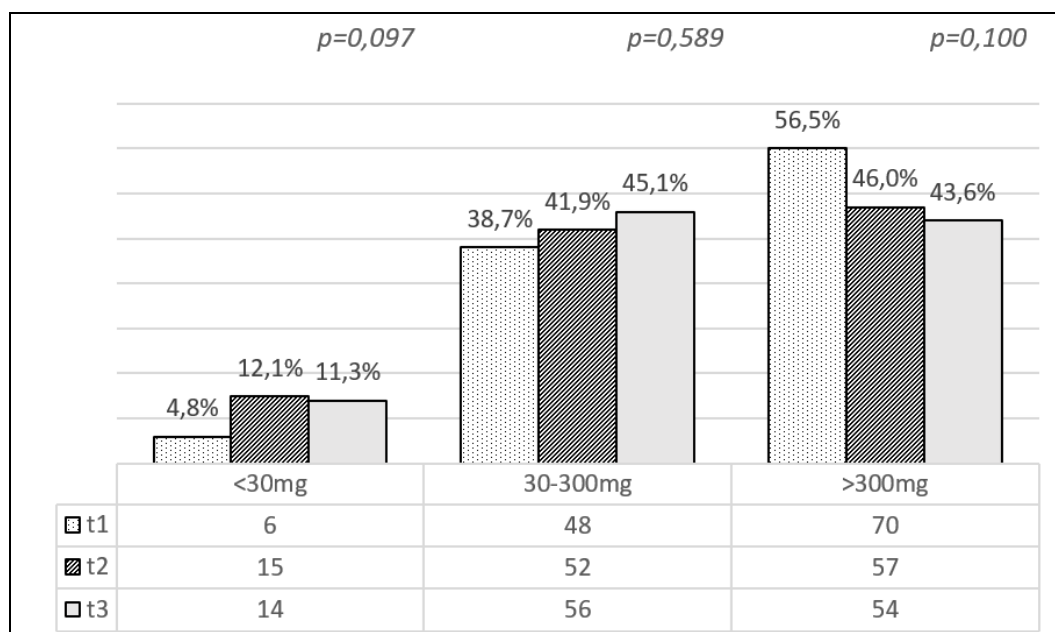
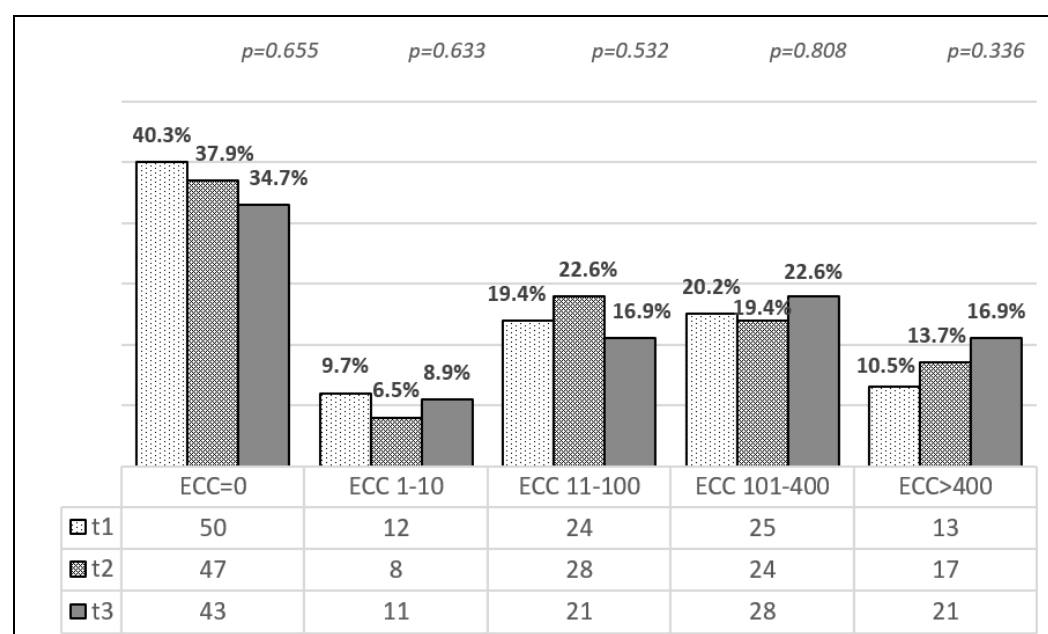
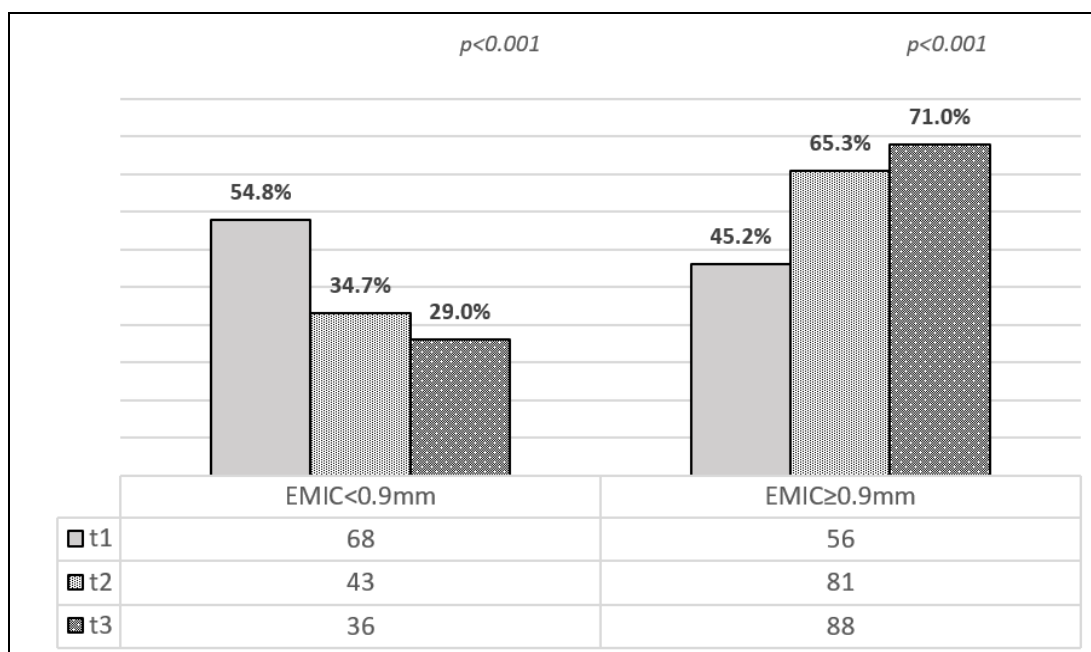


Gráfico 4 – Níveis estratificados do ECC nos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



Legenda: escore de cálcio coronariano (ECC)

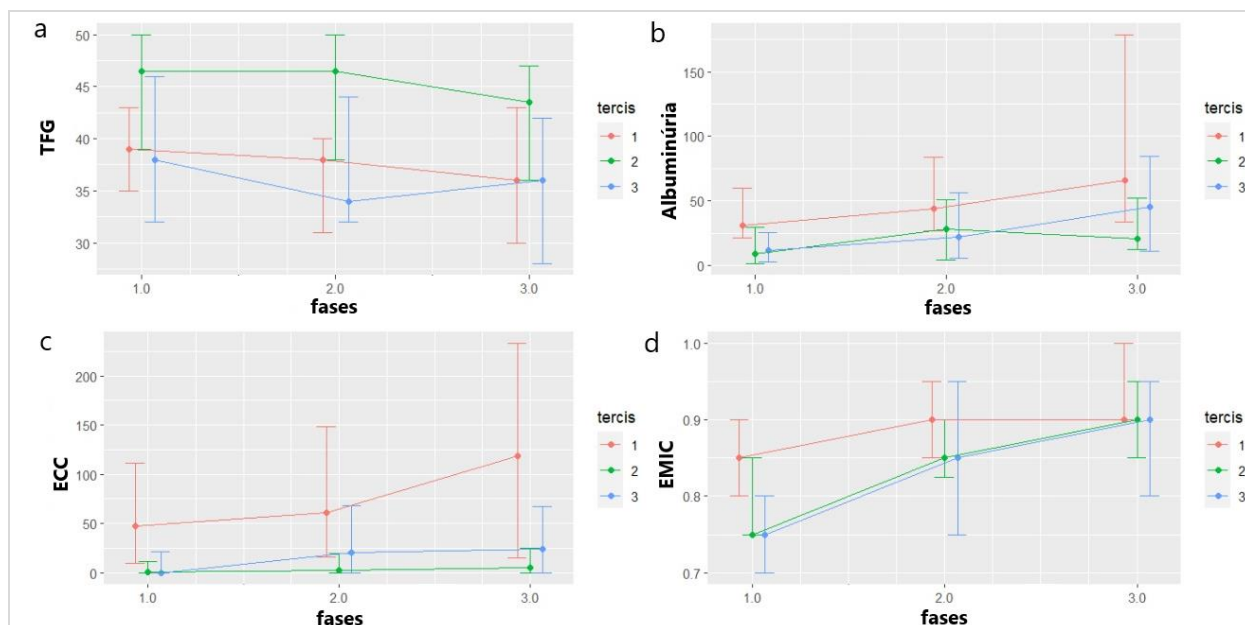
Gráfico 5 – Presença de espessamento de carótidas nos 124 pacientes portadores de DRC ao longo das 3 fases de avaliação do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



Legenda: espessura médio-intimal de carótidas (EMIC)

As Figuras 4 e 5 mostram a evolução das variáveis dependentes (taxa de filtração glomerular, albuminúria de 24h, escore de calcificação coronariana e espessura médio-intimal de carótidas) ao longo das 3 fases do estudo, de acordo com os tercís de magnésio sérico e urinário. Observa-se diferença estatisticamente significativa entre os níveis de albuminúria de 24h ($p=0.006$) e escore de calcificação coronariana ($p=0.001$) de acordo com tercís de magnésio sérico e dos valores de TFG ($p=0.002$), albuminúria de 24h ($p=0.017$), escore de calcificação coronariana ($p<0.001$) e espessura médio-intimal de carótidas ($p<0.001$) entre os tercís de magnésio urinário. Em relação ao tempo de análise, houve redução da TFG e aumento das demais variáveis dependentes ao longo dos 24 meses, todas com significância estatística ($p<0.05$).

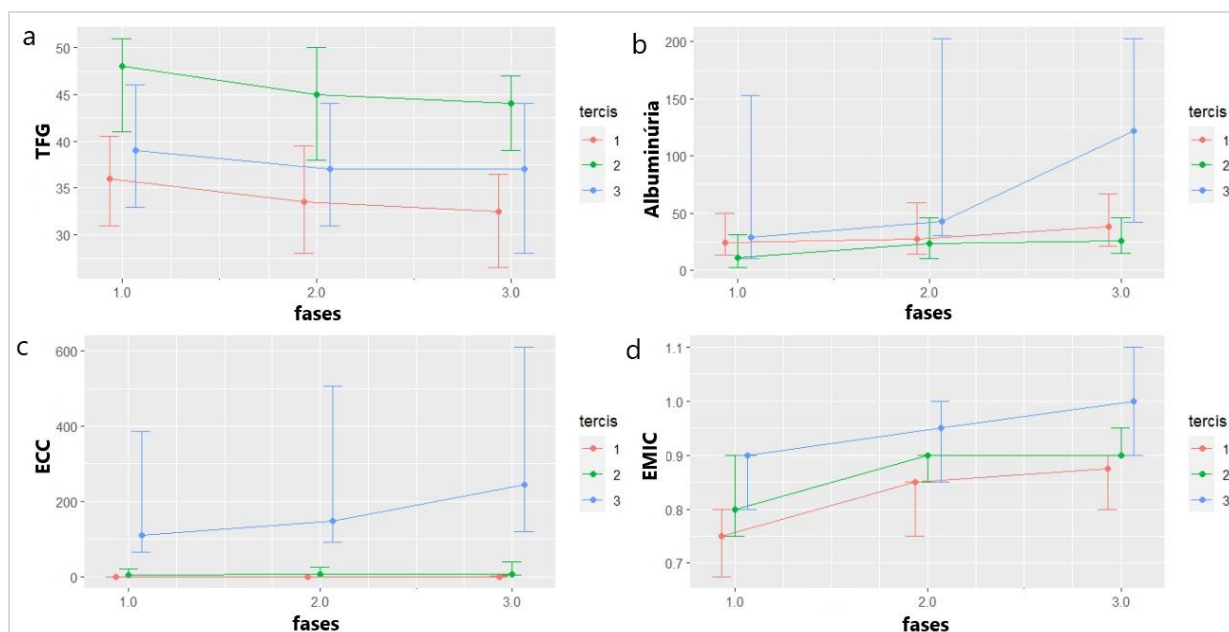
Figura 4 – Evolução dos valores da TFG, albuminúria, ECC e EMIC de acordo com os tercís de magnésio sérico. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



Tercis de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL

a) p (tercis de Mg^{2+} sérico) = 0.118, p (tempo) = 0.004; b) p (tercis de Mg^{2+} sérico) = 0.006, p (tempo) <0.001; c) p (tercis de Mg^{2+} sérico) = 0.001, p (tempo) <0.001; d) p (tercis de Mg^{2+} sérico) = 0.318, p (tempo) <0.001

Figura 5 – Evolução dos valores da TFG, albuminúria, ECC e EMIC de acordo com os tercís de magnésio urinário. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020



Tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h

a) p (tercis de Mg urinário) = 0.002, p (tempo) = 0.001; b) p (tercis de Mg urinário) = 0.017, p (tempo) <0.001; c) p (tercis de Mg urinário) <0.001, p (tempo) <0.001; d) p (tercis de Mg urinário) <0.001, p (tempo) <0.001

As Tabelas 4 e 5 mostram a associação entre as variáveis dependentes relacionadas à progressão da doença renal (TFG e albuminúria de 24h) e as demais variáveis independentes do estudo. A Tabela 4 apresenta as análises univariada e multivariada da associação entre a TFG e as variáveis independentes. No modelo univariado estiveram estatisticamente associados à progressão da TFG: uso de furosemida ($\beta=-7.436$, $p=0.003$), uso de tiazídico ($\beta=7.646$, $p<0.001$), uso de inibidores de bomba de prótons ($\beta=10.568$, $p=0.038$), uso de IECA ou BRA ($\beta=5.856$, $p=0.018$), uso de insulina ($\beta=-8.317$, $p=0.002$), uso de metformina ($\beta=9.685$, $p<0.001$), nível de pressão arterial diastólica ($\beta=-0.075$, $p=0.015$), fósforo ($\beta=-4.406$, $p<0.001$), produto cálcio x fósforo ($\beta=-0.031$, $p=0.042$), fosfatase alcalina ($\beta=-0.039$, $p=0.020$), colesterol total ($\beta=0.021$, $p=0.027$), LDLc ($\beta=0.023$, $p=0.046$), PTH ($\beta=-0.060$, $p<0.001$), albuminúria de 24h ($\beta=-0.004$, $p=0.004$), 2º tercil do Mg urinário (24h) ($\beta=8.729$, $p=0.001$). Na análise multivariada, permaneceram independentemente associados: uso de metformina ($\beta=5.902$, $p=0.003$), fósforo ($\beta=-2.613$, $p=0.001$), PTH ($\beta=-0.041$, $p<0.001$), albuminúria de 24h ($\beta=-0.003$, $p=0.018$) e 2º tercil de Mg urinário (24h) ($\beta=5.264$, $p=0.011$).

Tabela 4 – Análise univariada e multivariada da associação entre a TFG e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (continua)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Idade	0.142	-0.035 – 0.321	0.116	0.062	-0.088 – 0.213	0.418
Uso de furosemida	-7.436	-12.408 – -2.465	0.003	0.395	-4.070 – 4.860	0.862
Uso de tiazídico	7.646	3.469 – 11.823	<0.001	3.058	-0.796 – 6.913	0.120
Uso de IBP	10.568	0.599 – 20.537	0.038	4.880	-2.577 – 12.339	0.200
Uso de IECA ou BRA	5.856	0.991 – 10.721	0.018	2.178	-1.824 – 6.180	0.286
Uso de insulina	-8.317	-13.539 – -3.094	0.002	-2.530	-7.349 – 2.289	0.303
Uso de metformina	9.685	5.065 – 14.304	<0.001	5.902	2.019 – 9.784	0.003
PAD	-0.075	-0.135 – -0.014	0.015	-0.049	-0.106 – 0.008	0.094
ITB	7.761	-1.032 – 16.554	0.084	2.903	-5.371 – 11.178	0.492
CC	-0.099	-0.225 – 0.027	0.125	-0.434	-0.154 – 0.067	0.442
Hemoglobina	0.564	-0.133 – 1.262	0.113	0.411	-0.221 – 1.045	0.203
Fósforo	-4.406	-5.807 – -3.006	<0.001	-2.613	-4.116 – -1.110	0.001
Ca x P	-0.031	-0.061 – -0.001	0.042	-0.017	-0.046 – 0.011	0.236
Fosfatase alcalina	-0.039	-0.073 – -0.006	0.020	-0.003	-0.035 – 0.029	0.836
Colesterol total	0.021	0.002 – 0.041	0.027	-0.006	-0.045 – 0.032	0.741
LDLc	0.023	0.001 – 0.046	0.046	0.021	-0.024 – 0.068	0.359
PTH	-0.060	-0.076 – 0.043	<0.001	-0.041	-0.058 – -0.023	<0.001
Albuminúria de 24h	-0.004	-0.007 – -0.001	0.004	-0.003	-0.006 – -0.001	0.018
Glicemia em jejum	0.015	-0.002 – 0.034	0.093	0.015	-0.002 – 0.033	0.099
Magnésio sérico						
3º tercil	ref			ref		
2º tercil	5.552	-0.554 – 11.659	0.075	3.394	-1.27 a 8.06	0.154
1º tercil	0.566	-4.778 – 5.911	0.836	0.825	-3.20 a 4.85	0.688

Tabela 4 – Análise univariada e multivariada da associação entre a TFG e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (conclusão)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Magnésio urinário (24h)						
1º tercil	ref			ref		
2º tercil	8.729	3.637 – 13.821	0.001	5.264	1.18 a 9.34	0.011
3º tercil	3.770	-1.321 – 8.862	0.147	3.072	-1.26 a 7.41	0.165

Legenda: inibidor de bomba de prótons (IBP); inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA); bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA); pressão arterial diastólica (PAD); índice tornozelo-braquial (ITB); circunferência da cintura (CC); produto cálcio-fósforo (Ca x P); low-density lipoprotein cholesterol (LDLc); paratormônio (PTH); intervalo de confiança (IC); referência (ref).

Tercis de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL

Tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h

Na Tabela 5 observa-se as análises univariada e multivariada da associação entre albuminúria de 24h e as variáveis independentes. No modelo univariado estiveram estatisticamente associados à variação da albuminúria: Diabetes *mellitus* ($\beta=128.240$, $p<0.001$), Síndrome metabólica ($\beta=79.050$, $p=0.046$), uso de furosemida ($\beta=143.270$, $p=0.001$), AAS ($\beta=84.918$, $p=0.046$), insulina ($\beta=246.299$, $p<0.001$), nível de pressão arterial sistólica ($\beta=2.608$, $p<0.001$), índice tornozelo-braquial ($\beta=-574.316$, $p<0.001$), nível de TFG ($\beta=-4.094$, $p=0.001$), hemoglobina ($\beta=-27.463$, $p=0.003$), fósforo ($\beta=60.618$, $p=0.010$), triglicérides ($\beta=0.263$, $p=0.040$), vitamina D ($\beta=-3.431$, $p=0.003$), glicemia em jejum ($\beta=1.098$, $p<0.001$), hemoglobina glicosilada ($\beta=31.679$, $p=0.002$), 1º tercil de Mg^{2+} sérico ($\beta=118.309$, $p=0.007$), 3º tercil do Mg^{2+} urinário (24h) ($\beta=139.395$, $p=0.001$). Na análise multivariada, permaneceram independentemente associados: nível de pressão arterial sistólica ($\beta=1.881$, $p=0.001$), índice tornozelo-braquial ($\beta=-291.662$, $p=0.018$), 1º tercil de Mg^{2+} sérico ($\beta=78.473$, $p=0.028$) e 3º tercil de Mg^{2+} urinário (24h) ($\beta=11.185$, $p=0.005$).

Tabela 5 – Análise univariada e multivariada da associação da albuminúria de 24h com as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (continua)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Diabetes <i>mellitus</i>	128.240	59.310 – 197.170	<0.001	8.961	-86.119 – 104.042	0.853
Síndrome metabólica	79.050	1.235 – 156.866	0.046	-31.904	-105.209 – 41.399	0.394
Uso de furosemida	143.270	62.339 – 224.200	0.001	49.384	-29.269 – 128.038	0.218
Uso de tiazídicos	-50.930	-122.741 – 20.880	0.165	-36.598	-103.650 – 30.453	0.285
Uso de AAS	84.918	1.478 – 168.358	0.046	-41.262	-119.329 – 36.804	0.300

Tabela 5 – Análise univariada e multivariada da associação da albuminúria de 24h com as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (conclusão)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Uso de IECA ou BRA	63.782	-17.447 – 145.012	0.124	39.191	-31.199 – 109.583	0.275
Uso de insulina	246.299	168.073 – 324.524	<0.001	83.227	-25.498 – 191.954	0.134
Uso de metformina	-61.207	-141.681 – 19.267	0.136	-54.646	-137.624 – 28.332	0.197
PAS	2.608	1.446 – 3.770	<0.001	1.881	0.804 – 2.958	0.001
ITB	-574.316	-811.520 – -337.11	<0.001	-291.662	-533.309 – -50.016	0.018
TFG	-4.094	-6.536 – -1.651	0.001	-1.349	-3.836 – 1.136	0.287
Hemoglobina	-27.463	-45.499 – -9.426	0.003	-13.097	-29.760 – 3.564	0.123
Fósforo	60.618	14.437 – 106.799	0.010	2.500	-44.031 – 49.032	0.916
Triglicérides	0.263	0.011 – 0.514	0.040	0.066	-0.182 – 0.315	0.600
Vitamina D	-3.431	-5.662 – -1.200	0.003	-1.303	-3.464 – 0.856	0.237
Glicemia em jejum	1.098	0.480 – 1.715	<0.001	0.630	-0.022 – 1.282	0.058
HbA1c	31.679	11.209 – 52.148	0.002	2.914	-19.394 – 25.224	0.798
Magnésio sérico						
3º tercil	ref			ref		
2º tercil	11.784	-86.685 – 110.254	0.815	41.425	-38.949 – 121.800	0.312
1º tercil	118.309	32.123 – 204.495	0.007	78.473	8.316 – 148.63	0.028
Magnésio urinário						
1º tercil	ref			ref		
2º tercil	-25.461	-107.489 – 56.565	0.543	-2.934	-76.047 – 70.178	0.937
3º tercil	139.395	57.368 – 221.423	0.001	104.185	31.050 – 177.320	0.005

Legenda: ácido acetilsalicílico (AAS); inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA); bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA); pressão arterial sistólica (PAS); índice tornozelo-braquial (ITB); taxa de filtração glomerular (TFG); hemoglobina glicosilada (HbA1c); intervalo de confiança (IC); referência (ref).

Tercis de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL

Tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h

As Tabelas 6 e 7 mostram a associação entre as variáveis relacionadas à progressão da doença aterosclerótica (escore de cálcio coronariano e espessura médio-intimal de carótidas) e as demais variáveis do estudo. A Tabela 6 apresenta as análises univariada e multivariada da associação entre o ECC e as variáveis independentes. No modelo univariado estiveram estatisticamente associados à variação da TFG: idade ($\beta=10.616$, $p=0.015$), Diabetes *mellitus* ($\beta=414.302$, $p<0.001$), Síndrome metabólica ($\beta=275.215$, $p=0.018$), Antecedentes de IAM/Angina ($\beta=511.854$, $p=0.025$), uso de AAS ($\beta=452.324$, $p<0.001$), uso de insulina ($\beta=580.013$, $p<0.001$), nível de pressão arterial sistólica ($\beta=1.177$, $p=0.028$), índice tornozelo-braquial ($\beta=-439.686$, $p=0.001$), nível de TFG ($\beta=-3.590$, $p=0.023$), fosfatase alcalina ($\beta=1.017$, $p=0.036$), albuminúria de 24h ($\beta=0.180$, $p<0.001$), glicemia em jejum ($\beta=0.897$, $p=0.001$), espessura médio-intimal de carótidas ($\beta=699.615$, $p<0.001$), 1º tercil de Mg^{2+} sérico ($\beta=327.440$, $p=0.011$) e 3º tercil do Mg^{2+} urinário (24h) ($\beta=537.809$, $p<0.001$). Na análise multivariada, permaneceram

independentemente associados: índice tornozelo-braquial ($\beta=-266.951$, $p=0.027$), albuminúria ($\beta=0.105$, $p=0.009$), espessura médio-intimal de carótidas ($\beta=527.855$, $p<0.001$) e 3º tercil de Mg^{2+} urinário (24h) ($\beta=354.147$, $p=0.005$).

Tabela 6 – Análise univariada e multivariada da associação do escore de cálcio coronariano com as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Idade	10.616	2.080 – 19.153	0.015	-3.615	-12.085 – 4.854	0.403
Diabetes <i>mellitus</i>	414.302	213.690 – 614.914	<0.001	93.253	-151.645 – 338.15	0.455
Síndrome metabólica	275.215	47.677 – 502.754	0.018	-14.111	-245.771 – 217.55	0.905
Antecedentes de IAM/angina	511.854	63.270 – 960.438	0.025	254.874	-157.77 – 667.52	0.226
Uso de tiazídicos	144.464	-66.985 – 355.915	0.181	149.599	-52.070 – 531.269	0.146
Uso de AAS	452.324	215.903 – 688.745	<0.001	89.327	-162.107 – 340.76	0.486
Uso de IECA ou BRA	185.862	-53.235 – 424.960	0.128	-36.243	-268.265 – 195.77	0.759
Uso de insulina	580.013	337.419 – 822.607	<0.001	158.640	-123.698 – 440.98	0.271
PAS	1.177	0.124 – 2.231	0.028	-0.417	-1.602 – 0.768	0.490
PAD	1.451	-0.222 – 3.126	0.089	0.234	-1.608 – 2.077	0.803
ITB	-439.686	-692.57 – -186.81	0.001	-266.951	-503.379 – -30.523	0.027
CC	3.820	-0.297 – 7.939	0.069	0.970	-2.819 – 4.760	0.616
TFG	-3.590	-6.682 – -0.498	0.023	-0.937	-3.896 – 2.022	0.535
Fosfatase alcalina	1.017	0.064 – 1.970	0.036	0.761	-0.098 – 1.620	0.083
Albuminúria	0.180	0.097 – 0.263	<0.001	0.105	0.025 – 0.184	0.009
Glicemia em jejum	0.897	0.389 – 1.404	0.001	0.448	-0.031 – 0.927	0.067
EMIC	699.615	509.755 – 889.476	<0.001	527.855	323.382 – 732.328	<0.001
Magnésio sérico						
3º tercil	ref			ref		
2º tercil	-19.832	-309.093 – 269.42	0.893	-17.077	-275.627 – 241.47	0.897
1º tercil	327.440	74.263 – 580.617	0.011	223.930	-5.890 – 453.752	0.056
Magnésio urinário						
1º tercil	ref			ref		
2º tercil	16.760	-218.07 – 251.592	0.889	-20.740	-252.915 – 211.43	0.861
3º tercil	537.809	302.978 – 772.641	<0.001	354.147	109.609 – 598.684	0.005

Legenda: infarto agudo do miocárdio (IAM); ácido acetilsalicílico (AAS); inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA); bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); índice tornozelo-braquial (ITB); circunferência da cintura (CC); taxa de filtração glomerular (TFG); espessura médio-intimal de carótidas (EMIC); intervalo de confiança (IC); referência (ref).

Tercis de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL

Tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h

Na Tabela 7 observa-se as análises univariada e multivariada da associação entre espessura médio-intimal de carótidas e as variáveis independentes. No modelo univariado estiveram estatisticamente associados à variação da albuminúria: idade ($\beta=0.008$, $p<0.001$), Diabetes *mellitus* ($\beta=0.117$, $p<0.001$), uso de tiazídicos ($\beta=0.077$, $p=0.013$), uso de AAS ($\beta=0.115$, $p=0.001$), uso de IECA ou BRA ($\beta=0.075$,

p=0.031), uso de insulina ($\beta=0.098$, p=0.010), nível de pressão arterial sistólica ($\beta=0.001$, p<0.001), nível de pressão arterial diastólica ($\beta=0.001$, p=0.001), índice tornozelo-braquial ($\beta=-0.203$, p=0.003), circunferência da cintura ($\beta=0.002$, p=0.005), nível de TFG ($\beta=-0.001$, p=0.111), hemoglobina ($\beta=0.010$, p=0.045), PTH ($\beta=0.001$, p=0.074), albuminúria ($\beta=0.001$, p=0.002), glicemia em jejum ($\beta=0.001$, p=0.001), hemoglobina glicosilada ($\beta=0.024$, p<0.001), escore de cálcio coronariano ($\beta=0.001$, p<0.001), 2º tercil de Mg^{2+} urinário ($\beta=0.078$, p=0.031) e 3º tercil do Mg^{2+} urinário ($\beta=0.132$, p<0.001). Na análise multivariada, permaneceram independentemente associados: nível de pressão arterial sistólica ($\beta=0.001$, p<0.001), nível de TFG ($\beta=-0.001$, p=0.042), hemoglobina ($\beta=0.010$, p=0.028), PTH ($\beta=0.001$, p=0.026), hemoglobina glicosilada ($\beta=0.012$, p=0.023), escore de cálcio coronariano ($\beta=0.001$, p<0.001) e 2º tercil de Mg^{2+} urinário ($\beta=0.063$, p=0.046).

Tabela 7 – Análise univariada e multivariada da associação entre espessura médio-intimal de carótidas e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (continua)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Idade	0.008	0.006 – 0.010	<0.001	0.007	0.004 – 0.009	<0.001
HAS	0.073	-0.029 – 0.177	0.162	-0.030	-0.122 – 0.060	0.510
Diabetes <i>mellitus</i>	0.117	0.058 – 0.176	<0.001	0.017	-0.051 – 0.086	0.619
Insuficiência cardíaca	0.091	-0.015 – 0.199	0.093	0.042	-0.045 – 0.131	0.341
Síndrome metabólica	0.065	-0.001 – 0.132	0.057	-0.024	-0.088 – 0.040	0.463
Obesidade	0.035	-0.005 – 0.076	0.091	0.018	-0.020 – 0.057	0.354
Uso de tiazídicos	0.077	0.016 – 0.137	0.013	0.015	-0.038 – 0.070	0.575
Uso de AAS	0.115	0.045 – 0.184	0.001	0.041	-0.025 – 0.108	0.224
Uso de estatina	0.062	-0.001 – 0.126	0.053	-0.009	-0.065 – 0.046	0.745
Uso de IECA ou BRA	0.075	0.006 – 0.145	0.031	0.007	-0.055 – 0.070	0.809
Uso de insulina	0.098	0.023 – 0.173	0.010	-0.052	-0.131 – 0.025	0.189
PAS	0.001	0.001 – 0.002	<0.001	0.001	0.001 – 0.002	<0.001
PAD	0.001	0.001 – 0.002	0.001	-0.001	-0.001 – 0.000	0.848
ITB	-0.203	-0.335 – -0.070	0.003	-0.042	-0.161 – 0.077	0.490
CC	0.002	0.001 – 0.004	0.005	0.001	-0.001 – 0.002	0.690
TFG	-0.001	-0.002 – 0.001	0.111	-0.001	-0.002 – -0.001	0.042
Hemoglobina	0.010	0.001 – 0.021	0.045	0.010	0.001 – 0.019	0.028
Fósforo	0.017	-0.004 – 0.039	0.121	-0.002	-0.023 – 0.018	0.803
PTH	0.001	-0.001 – 0.001	0.074	0.001	0.001 – 0.001	0.026
Albuminúria	0.001	0.000 – 0.001	0.002	0.001	-0.001 – 0.001	0.570
Glicemia em jejum	0.001	0.000 – 0.001	0.001	0.001	-0.001 – 0.001	0.066
HBA1c	0.024	0.013 – 0.036	<0.001	0.012	0.001 – 0.023	0.023
ECC	0.001	0.000 – 0.001	<0.001	0.001	0.001 – 0.001	<0.001
Magnésio sérico						
3º tercil	ref			ref		
2º tercil	0.017	-0.069 – 0.105	0.687	0.059	-0.010 – 0.130	0.096
1º tercil	0.055	-0.021 – 0.131	0.158	0.019	-0.042 – 0.081	0.541

Tabela 7 – Análise univariada e multivariada da associação entre espessura médio-intimal de carótidas e as variáveis independentes do estudo. Centro de Prevenção de Doenças Renais do HU-UFMA. São Luís-MA, 2018-2020 (conclusão)

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
Magnésio urinário						
1º tercil	ref			ref		
2º tercil	0.078	0.007 – 0.150	0.031	0.063	0.001 – 0.126	0.046
3º tercil	0.132	0.060 – 0.203	<0.001	0.020	-0.046 – 0.087	0.551

Legenda: hipertensão arterial sistêmica (HAS); infarto agudo do miocárdio (IAM); ácido acetilsalicílico (AAS); inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA); bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA); pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); índice tornozelo-braquial (ITB); circunferência da cintura (CC); taxa de filtração glomerular (TFG); paratormônio (PTH); hemoglobina glicosilada (HbA1c); escore de cálcio coronariano (ECC); intervalo de confiança (IC); referência (ref).

Tercis de Mg^{2+} sérico: 1º- 1,6 a 2,0mg/dL; 2º- 2,1mg/dL; 3º- 2,2 a 2,7mg/dL

Tercis de Mg^{2+} urinário: 1º- 0,2 a 52,94mg/24h; 2º- 54,0 a 82,32mg/24h; 3º- 82,36 a 160,6mg/24h

5 DISCUSSÃO

O presente estudo, com o objetivo de avaliar os efeitos dos níveis séricos e urinários de magnésio na progressão das doenças renal e aterosclerótica em portadores de DRC não-dialítica, identificou relação entre o menor tercil de Mg^{2+} sérico com albuminúria de 24h ($\beta=78.473$, $p=0.028$) e dos maiores tercils de Mg^{2+} urinário (24h) com TFG ($\beta=5.264$, $p=0.011$), albuminúria de 24h ($\beta=104.185$, $p=0.005$), escore de calcificação coronariana ($\beta=354.147$, $p=0.005$) e espessamento médio-intimal de carótidas ($\beta=0.063$, $p=0.046$). Além disso, outras variáveis independentes, tais como uso de metformina, níveis de fósforo, PTH, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, pressão arterial sistólica e índice tornozelo-braquial apresentaram associação com os marcadores de doença renal e aterosclerótica investigados.

A maioria dos estudos têm mostrado a relação entre os níveis séricos de Mg^{2+} com os resultados renais e cardiovasculares a longo prazo nos pacientes com e sem DRC (FANG *et al.*, 2016; XIONG *et al.*, 2019; TAMURA *et al.*, 2019; LEENDERS; VERVLOET, 2019). Uma parcela bem menor de trabalhos foram publicados com semelhante objetivo, utilizando o Mg^{2+} urinário como variável independente (JOOSTEN *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2021).

Neste estudo, não foi encontrada associação entre níveis de Mg^{2+} sérico e progressão da DRC avaliada pela TFG e poucos trabalhos publicados na literatura têm procurado investigar essa relação. Um desses trabalhos evidenciou o declínio anual da TFG de 9,6% quando o nível basal de Mg^{2+} sérico era 1 mg/dL abaixo da média da população, de 3,5% quando o nível basal era 1 mg/dL acima da média da população e de 6,6% para indivíduos que apresentaram níveis de magnésio na média populacional, no entanto, o efeito do magnésio perdeu significância na redução da TFG após o ajuste para as demais variáveis independentes (SAKAGUCHI *et al.*, 2014). O trabalho de Azem *et al.* (2020), que avaliou o registro de 10.568 pacientes renais crônicos com TFG entre 15-59mL/min/1,73m², também não encontrou diferença estatisticamente significativa ($p=0.100$) na redução da TFG quando avaliados três grupos de Mg^{2+} sérico (≤ 1.7 , 1.7-2.6 e > 2.6 mg/dL). Possíveis mecanismos que poderiam explicar a relação entre níveis reduzidos de magnésio e o declínio acelerado da TFG incluem o

hiperaldosteronismo, hipertensão arterial sistêmica, disfunção endotelial e estresse oxidativo, podendo potencializar a gravidade e o aparecimento de mais lesões renais (SAKAGUCHI *et al.*, 2014). Em contrapartida com os achados anteriormente citados, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities*, mostrou em uma grande coorte de 13.226 pacientes com função renal normal acompanhados por 21 anos, um risco 1.58 (IC 95% 1.35-1.87) vezes maior de desenvolver DRC e um risco 2.39 (IC 95% 1.61-3.56) vezes maior de desenvolver DRC estágio 5 quando o Mg^{2+} sérico era inferior a 0,7 mmol/L, sem a interferência de outros fatores de risco (TIN *et al.*, 2015).

Neste trabalho, a única variável dependente para qual os níveis séricos de Mg^{2+} apresentaram associação estatisticamente significativa com foi a albuminúria de 24h. Estudo realizado por Lu *et al.* (2016), com o objetivo de investigar a associação entre níveis de Mg^{2+} sérico e complicações microvasculares em 3.100 pacientes diabéticos apresentando níveis normais do íon, evidenciou que pacientes com maiores tercis apresentaram uma redução do risco de albuminúria isolada (OR 0.55; IC 95% 0.41-0.75). Nessa mesma linha, Corsonello *et al.* (2000) apontaram que pacientes diabéticos com microalbuminúria ou macroalbuminúria exibiram uma diminuição significativa na concentração sérica de Mg^{2+} em comparação com pacientes que apresentavam níveis normais de albumina na urina (normoalbuminúria: 0.45 ± 0.02 mmol/L; microalbuminúria: 0.36 ± 0.05 mmol/L, $p < 0.001$; macroalbuminúria: 0.35 ± 0.04 mmol/L, $p < 0.001$). A relação inversa entre Mg^{2+} e albuminúria pode ser parcialmente explicada pelo fato de os baixos níveis séricos de Mg^{2+} promoverem disfunção das células endoteliais, reduzirem a atividade de enzimas protetoras contra o estresse oxidativo ou ainda por interferir na síntese e reparo do DNA (PHAM *et al.*, 2007).

Dois marcadores de doença aterosclerótica foram avaliados neste estudo, a EMIC e o ECC. A associação do Mg^{2+} sérico com a progressão da EMIC não foi observada após as análises univariada e multivariada, ao contrário do estudo de Salem *et al.* (2012) no qual 36 pacientes com DRC estágio 5 e 61 indivíduos sem DRC, apresentaram concentrações de Mg^{2+} sérico inversamente associadas com EMIC e velocidade de onda de pulso aórtico, que são usados como parâmetros substitutos para aterosclerose e enrijecimento arterial, respectivamente. É importante destacar que achados semelhantes também foram relatados para a população geral. Por exemplo, um estudo observacional em 728 idosos japoneses mostrou que menores níveis de Mg^{2+} sérico foram significativamente e

independentemente associados com maior EMIC ($p = 0,004$) e o risco de apresentar pelo menos duas placas carotídeas ($p = 0,03$) (HASHIMOTO *et al.*, 2010). Mais recentemente, Mancuso *et al.* (2020) avaliando 413 adultos não-diabéticos com o objetivo de verificar a utilidade clínica do Mg^{2+} sérico na identificação de danos subclínicos cardiovasculares, encontraram, após análise multivariada, uma relação inversa entre Mg^{2+} sérico e EMIC ($\beta = -0.122$; $p < 0.01$) sugerindo que a avaliação de Mg^{2+} sérico como parte da investigação inicial pode ajudar a desvendar a presença de dano subclínico em órgãos de indivíduos com risco aumentado de complicações cardiovasculares.

O presente estudo identificou que a progressão do ECC foi influenciada pelos níveis de Mg^{2+} sérico (1º tercil) na análise univariada ($\beta=327.440$, $p=0.011$), sendo que esta relação perdeu significância estatística após ajuste com outras variáveis independentes. Nesse contexto, Sakaguchi *et al.* (2016) que avaliaram 109 pacientes renais crônicos não-dialíticos (TFG média de 35,7mL/min/1,73m²) identificaram que a densidade de calcificação de artéria coronária foi inversamente associada com os níveis de Mg^{2+} sérico ($\beta = -0.24$; $p=0.010$), particularmente entre pacientes com maiores níveis de fósforo ($\beta = -0.36$; $p=0.001$). Da mesma forma, estudo transversal realizado com 1.276 mexicanos sem diagnóstico de DRC e doenças cardiovasculares identificou que os indivíduos com maior quartil de Mg^{2+} sérico apresentaram uma redução de 42% na chance de apresentarem ECC>0 ($p=0.016$), a análise mostrou ainda que para cada 0,17mg/dL de elevação do Mg^{2+} sérico houve redução de 16% na calcificação de artéria coronária (IC95% 0.724-0.986) (POSADA-SÁNCHEZ *et al.*, 2016). Resultados discordantes foram descritos por outros autores que investigaram os preditores de calcificação coronária em 290 pacientes portadores de DRC estágios 3 a 5, não sendo identificada associação entre ECC com níveis de Mg^{2+} sérico ($\beta = 0.042$; $p=0.358$) na análise multivariada (WANG *et al.*, 2021). Há muito se suspeita da influência dos níveis de Mg^{2+} sérico na progressão da doença aterosclerótica e calcificação vascular na DRC, principalmente nas fases dialíticas (TZANAKIS *et al.*, 1997; TZANAKIS *et al.*, 2004; ISHIMURA *et al.*, 2007; TURGUT *et al.*, 2008). Em um dos primeiros estudos observacionais sobre esse assunto, Meema *et al.* (1987) acompanharam 44 pacientes com DRC estágio 5 em diálise peritoneal por um período médio de 27 meses, sendo que metade dos pacientes desenvolveu calcificações arteriais periféricas (detectadas nas mãos, tornozelos ou pés), enquanto o restante não

desenvolveu calcificações ou apresentou calcificações que regrediram. O grupo de calcificação arterial apresentou níveis médios de Mg^{2+} sérico significativamente mais baixos do que o grupo sem calcificações (1.11 ± 0.21 mmol/L e 1.24 ± 0.21 mmol/L, respectivamente; $p < 0.001$). Além disso, não houve diferença entre os grupos quando avaliados parâmetros como concentrações séricas de cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo, fosfatase alcalina ou PTH intacto. Embora a diferença entre os níveis de Mg^{2+} sérico nos grupos de calcificação e sem calcificação/regressão da calcificação tenha sido marcante, o estudo foi limitado pela natureza semiquantitativa da avaliação da calcificação vascular. No entanto, esses resultados sugerem que pode haver um papel para uma discreta hipermagnesemia como estratégia preventiva para calcificação arterial em pacientes com DRC estágio 5. O papel do magnésio na patogênese da calcificação vascular vem sendo explicado através de estudos *in vitro* e em animais (FLOEGE, 2015; LEE *et al.*, 2015; ZEPER; DE BAAIJ, 2019). Um artigo de revisão feito por Massy *et al.* (2012) descreveu que o Mg^{2+} inibe a formação de apatita e mantém cálcio e fósforo em um complexo amorfo ou em depósitos mais solúveis. Além disso, o Mg^{2+} atua como um antagonista do cálcio nas células musculares lisas vasculares, bloqueando a entrada de cálcio nestas células. Por último, o Mg^{2+} regula negativamente a calcificação vascular por inibição da diferenciação osteogênica das células musculares lisas vasculares (MONTEZANO *et al.*, 2010).

O outro braço do presente estudo avaliou os efeitos do Mg^{2+} urinário (24h) na progressão da TFG, albuminúria de 24h, escore de calcificação coronariana e espessamento médio-intimal de carótidas, encontrando significância estatística em todas essas associações, especificamente nos maiores tercís de Mg^{2+} urinário (24h). São raros os estudos que avaliam os efeitos do Mg^{2+} urinário (24h) na progressão da doença renal e cardiovascular, principalmente em pacientes portadores de DRC. Um desses estudos, o *Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease*, com 3.179 pacientes portadores de DRC estágios 1-4, com mediana de seguimento de 4,19 anos, evidenciou que o Mg^{2+} urinário (24h) foi associado com risco de doença cardiovascular (HR 1612; IC 95% 1.056-2.460, $p=0.027$), não havendo associação estatisticamente significativa com evolução para DRC estágio 5 (YUAN *et al.*, 2021). Os achados desta tese de que os maiores níveis de Mg^{2+} urinário estão associados com risco aumentado de doença cardiovascular diferem do estudo de Joosten *et al.* (2013), uma coorte de 10 anos, com 7.664 indivíduos referente ao *Prevention of*

Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) study no qual os autores evidenciaram que os pacientes que apresentaram o menor quintil de excreção urinária de Mg^{2+} tiveram os piores desfechos cardiovasculares, com aumento de 60% do risco de doença cardíaca isquêmica fatal e não-fatal, não havendo modificação da associação para sexo, diabetes ou DRC. Para os autores, os resultados refletem que uma inadequada ingestão e absorção de magnésio na dieta levam a uma menor excreção urinária e aumentam o risco de doença isquêmica do coração.

No que diz respeito a associação do Mg^{2+} urinário (24h) com os desfechos renais, observamos que no grupo de pacientes do 2º tercil, a TFG foi mais elevada ao longo dos 24 meses de acompanhamento ($\beta = 5.264$; $p=0.011$). Como os rins são os principais órgãos responsáveis pela regulação do Mg^{2+} corporal, sendo 70 a 80% do Mg^{2+} plasmático filtrado a partir dos glomérulos, é esperado que pacientes que mantiveram maiores níveis de Mg^{2+} urinário (24h) também tenham apresentado maior filtração glomerular ao longo do estudo (BLAINE *et al.*, 2015). Da mesma forma, houve aumento dos níveis de albuminúria de 24h de forma mais pronunciada entre os pacientes do 3º tercil do Mg^{2+} urinário (24h) ($\beta = 104.185$; $p=0.005$). A albuminúria é o resultado da passagem anormal de albumina pela barreira de filtração glomerular. Como o endotélio é um dos três componentes da barreira de filtração, alterações nesta estrutura podem levar a aumento dos níveis de albuminúria e diversas repercussões clínicas, tais como progressão da doença renal e complicações cardiovasculares (GRAÇA, 2020). Um ponto relevante nesta discussão é considerar que os baixos níveis de Mg^{2+} afetam a função endotelial e o aumento na excreção renal do íon pode levar a redução não só de sua concentração plasmática, mas também nos tecidos e contribuir para a elevação dos marcadores de estresse oxidativo, incluindo produtos da modificação oxidativa de lipídios, proteínas e DNA, eventos que contribuem com a disfunção endotelial (MAIER, 2012).

Chama atenção ainda o fato de o Mg^{2+} urinário (24h) ter apresentado um maior número de associações estatisticamente significantes com as variáveis dependentes, em comparação com o Mg^{2+} sérico. Essa observação também foi feita no estudo de Joosten *et al* (2013), onde a associação com doença isquêmica do coração ocorreu apenas com o Mg^{2+} urinário (24h) e não com os níveis séricos. Uma possível explicação para esse achado é que nos estágios iniciais da depleção de

magnésio, os níveis séricos ainda podem estar dentro da faixa normal por redistribuição interna (consumo dos estoques corporais, como por exemplo do tecido ósseo), enquanto já há uma perda aumentada pela urina (LARSSON, 2013). Dessa forma, o aumento da magnesiúria seria um marcador mais precoce para avaliar as complicações a longo prazo dos estoques reduzidos de magnésio, especificamente a progressão da albuminúria e doença aterosclerótica.

Na análise multivariada, outras variáveis apresentaram associação com os marcadores de doença renal e aterosclerótica, tais como uso de metformina, níveis de fósforo, PTH, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, pressão arterial sistólica e índice tornozelo-braquial.

O uso de metformina foi associado com aumento da TFG ao longo do estudo ($\beta = 5.902$; $p=0.003$). A metformina é o agente antidiabético oral de primeira linha usado por cerca de 200 milhões de pacientes que sofrem de DM tipo 2. A literatura mostra, no entanto, que a metformina exerce muitos efeitos pleiotrópicos benignos além de seu efeito no controle glicêmico (MARSHALL, 2017). Independentemente do diagnóstico prévio de DM tipo 2, o uso de metformina mostrou-se promissor para o tratamento de doenças cardiovasculares e síndrome dos ovários policísticos (LORD *et al.*, 2003; RENA; LANG, 2018), além de eficácia substancial em diferentes tipos de câncer (ZAIDI *et al.*, 2019). Somam-se a isso dados recentes de estudos pré-clínicos em vários modelos de doença renal que também apontaram para um suposto efeito protetor da metformina no rim (CORREMANS *et al.*, 2022). Em uma dessas pesquisas, Kim *et al.* (2021) estudaram os efeitos da metformina na senescência celular associada à DRC em células-tronco mesenquimais da medula óssea de camundongos nefrectomizados. As células-tronco mesenquimais dos modelos com DRC mostraram proliferação reduzida, senescência acelerada e aumento do dano ao DNA em comparação com as células-tronco mesenquimais dos modelos controle. Estas alterações foram significativamente atenuadas após o tratamento com metformina.

Os níveis de fósforo foram inversamente associados com os valores de TFG ao longo do estudo ($\beta = -2.613$; $p=0.001$). Nessa mesma linha, vários estudos de coorte têm mostrado uma associação entre níveis séricos mais elevados de fósforo e progressão da doença renal. Por exemplo, análises *post hoc* de ensaios clínicos randomizados controlados como o AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) (SCIALLA *et al.*, 2013) e o REIN (*Ramipril Efficacy in*

Nephropathy) (ZOCALLI *et al.*, 2011) sugeriram que níveis séricos mais altos de fósforo foram associados com maior risco de progressão da doença renal. Enquanto isso, o estudo KEEP (*Kidney Early Evaluation Program*), que consistiu numa grande coorte de pacientes com DRC em estágio inicial, não observou associação entre os níveis séricos de fósforo (em quartis) e o risco de morte ou progressão para estágio 5 da DRC. Em comparação com outros estudos, os participantes do KEEP tinham função renal relativamente bem preservada (creatinina sérica média de 1,3 mg/dL) e níveis séricos de fósforo mais baixos. Mesmo assim, uma tendência de aumento do risco de insuficiência renal foi observada quando os níveis séricos de fósforo foram de 4,1mg/dL (MEHROTRA *et al.*, 2013). A associação entre níveis aumentados de fósforo sérico e prognóstico adverso da função renal pode ser explicada por vários mecanismos. O aumento da carga de fósforo pode levar a lesão tubular, fibrose intersticial, disfunção endotelial e calcificação vascular por efeito direto do íon ou formação de cristais de fosfato de cálcio (KURO-O, 2013). Além disso, em modelos animais hiperfosfatêmicos de DRC, foram encontrados cristais de fosfato cálcio depositados no interstício renal ou nas mitocôndrias das células tubulares, o que, por sua vez, levou à perda progressiva da função renal por mitogênese de fibroblastos e dano celular (KHAN, 2004; DI MARCO, 2013).

Os níveis de PTH também foram inversamente associados com a TFG ($\beta = -0.041$; $p < 0.001$) e diretamente associados com a espessura médio-intimal de carótidas ($\beta = 0.001$; $p = 0.026$). Em concordância com os nossos resultados, estudo de coorte realizado por Schumock *et al.* (2009) incluindo 703 pacientes adultos diabéticos pré-diálise, com e sem hiperparatireoidismo secundário, durante período de 72 meses, observou que a taxa de progressão para diálise foi maior para os pacientes renais crônicos diabéticos com hiperparatireoidismo secundário em comparação com aqueles sem hiperparatireoidismo secundário (HR=6.7, IC 95% 4.3-10.6, $p < 0.001$). Em pacientes com DRC, o PTH elevado mostrou estar associado a uma série de problemas cardiovasculares (fibrose miocárdica, hipertrofia ventricular esquerda, diminuição da contratilidade miocárdica, aumento da calcificação vascular e valvular, diminuição da vasodilatação), metabólicos (diminuição da sensibilidade à insulina e distúrbios do metabolismo lipídico), hematológicos (fibrose da medula óssea e diminuição da eritropoiese) e anormalidades imunológicas (KOVESDY; KALANTAR-ZADEH, 2008). Dessa forma,

o hiperparatireoidismo secundário não tratado em pacientes pré-diálise levaria a uma maior progressão da doença renal e complicações cardiovasculares.

A albuminúria foi outra variável inversamente associada com a progressão da TFG ($\beta = -0.003$; $p=0.018$), além de ter se relacionado com a piora da calcificação coronariana ($\beta = 0.105$; $p=0.009$). Alterações na albuminúria ocorrem precocemente no curso da DRC, sendo um forte fator de risco para a progressão da doença (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; ABBATE *et al.*, 2006). Metanálise que reuniu dados de 28 coortes contendo 675.904 indivíduos, dos quais 80% diabéticos, mostrou que alterações na albuminúria ou proteinúria durante período de 2 anos foram fortemente associadas com o risco de DRC estágio 5 a longo prazo. Além disso, uma redução na albuminúria de 30% durante os 2 anos foi associada com hazard ratio para DRC estágio 5 de 0.83 (95% CI 0,74–0,94) (CORESH *et al.*, 2019). Nessa mesma linha, estudo de Tanaka *et al.* (2015), avaliando 3.231 pacientes com DM tipo 2, mostrou que os indivíduos com microalbuminúria e $TFG \geq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ no início do estudo tiveram um risco 5 vezes maior de iniciar terapia renal substitutiva ou reduzir a TFG em 50% do valor basal. No que diz respeito ao ECC, a literatura mostra que a albuminúria é um fator independentemente associado com a calcificação coronariana. A excreção urinária excessiva de albumina é provavelmente o sinal de alerta mais precoce e importante do início de um comprometimento vascular generalizado, não somente limitado ao glomérulo, mas também presente em outros sítios vasculares, particularmente em órgãos vitais como o cérebro e o coração (ZANELLA, 2006). Em nosso meio, um recorte do *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health* (ELSA-Brasil) avaliou 4.189 pessoas em relação à associação entre calcificação de artéria coronária, TFG e níveis de albuminúria. Ao contrário da TFG, a albuminúria foi independentemente associada com calcificação coronariana, especificamente a macroalbuminúria, com OR 4.31 (IC 95% 1.27-14.64) (SUH-CHIOU *et al.*, 2017). Achados semelhantes foram publicados por Yamagami *et al.* (2005) que também observaram maior calcificação coronariana no grupo de pacientes diabéticos com microalbuminúria (mediana ECC = 28.0), quando comparado aos pacientes não-diabéticos (mediana ECC = 1.0) ou diabéticos com normoalbuminúria (mediana ECC = 7.5), com $p < 0.05$.

Os níveis de pressão arterial sistólica foram diretamente associados com albuminúria ($\beta = 1.881$; $p=0.001$) e EMIC ($\beta = 0.001$; $p < 0.001$). Estudo de Fotheringham *et al.* (2018) avaliando a associação entre pressão arterial sistólica e

albuminúria estratificando por grupos de circunferência da cintura, identificou que para os participantes no 4º/5º quintis de circunferência da cintura, cada aumento de 10 mmHg na PAS foi acompanhado por aproximadamente o dobro de incremento na albuminúria em relação ao observado entre aqueles no 2º quintil (14% versus 7%, $p < 0,001$). Assim como no presente estudo, outros autores também evidenciaram associação entre PAS e EMIC. Espeland *et al.* (1999) avaliando a presença de espessamento carotídeo em múltiplos segmentos, verificou que pressão arterial sistólica apresentou relação estatisticamente significativa com EMIC em todos os sítios ($p=0.003$) e essas relações foram razoavelmente homogêneas. Outro estudo com o objetivo de investigar os determinantes para incidência de albuminúria e rápida progressão da disfunção renal em pacientes com diabetes tipo 2, avaliou 2015 pacientes por 12 meses. Ao final do estudo, pressão arterial sistólica (OR 1.040, IC95% 1.002-1.081) foi considerado fator independentemente associado com a incidência de albuminúria e um rápido declínio de TFG. O mesmo estudo verificou que PAS de 132 e 138mmHg prediz a incidência de albuminúria e um rápido declínio da TFG, respectivamente (SHEEN *et al.*, 2014).

O índice tornozelo-braquial mostrou associação inversa com albuminúria ($\beta = -291.662$; $p=0.018$) e escore de cálcio coronariano ($\beta = -266.951$; $p=0.027$). Está muito bem estabelecida a importância da determinação do ITB, tanto no diagnóstico de doença arterial periférica como no prognóstico de eventos e mortalidade cardiovasculares (NEWMAN *et al.*, 1993). Valores abaixo de 0,91 se constituem em fortes preditores de doença aterosclerótica difusa e demonstram a presença de enrijecimento arterial em virtude da calcificação da camada média e, consequente, rigidez da parede vascular (GIOLLO-JUNIOR; MARTIN, 2010). Mostaza *et al.* (2006) avaliaram de forma transversal a associação entre ITB, albuminúria e TFG, encontrando prevalência aumentada de ITB <0.9 mm nos pacientes com albuminúria (32.2 vs 23.3%; $p = 0.001$), permanecendo essa associação no modelo ajustado (OR 1.61; IC95% 1.18 - 2.20; $p = 0.003$). Ambos os marcadores (clínico e laboratorial) refletem a presença de lesão endotelial e doença vascular aterosclerótica, servindo como indicadores de gravidade e preditores de eventos cardiovasculares (GARIMELLA *et al.*, 2015). As Diretrizes Americanas (*Adult Treatment Panel III - ATP III*) definiram que as doenças arteriais (aórticas, periféricas e carótidas) são equivalentes à doença arterial coronariana, pois o risco de doença coronária e o número de eventos associados a todas essas doenças têm aproximadamente o

mesmo nível de risco que doenças coronarianas prévias (LENG *et al.*, 1996). Outros estudos já mostraram que o índice tornozelo-branquial é um forte marcador do aumento da morbimortalidade em pacientes que não tinham sintomas anginosos ou equivalentes (NEWMAN *et al.*, 1993; NEWMAN *et al.*, 1999). Nessa linha, estudo realizado por Ding *et al.* (2011) com 244 indivíduos chineses hipertensos com o objetivo de determinar a associação de ITB com doença arterial coronariana e AVC, identificou que o ITB mais baixo foi inversamente associado à doença arterial coronariana clínica e AVC após ajuste para idade, índice de massa corporal, duração da hipertensão, taxa de controle da hipertensão, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, tabagismo, consumo de álcool, diabetes *mellitus*, dislipidemia. Outro estudo multicêntrico, transversal, com 2.615 indivíduos hipertensos sem histórico de DAC, AVC ou aterosclerose diagnosticada, revelou que o risco de DCV foi positivamente correlacionado com ITB anormal (OR 1.874, IC 95% 1.153 - 3.045, $p=0.012$). Um paciente hipertenso de muito alto risco teve 1.874 vezes mais chances de ter um ITB anormal em comparação com um de alto risco (MAO *et al.*, 2011).

Foi verificada associação entre idade e espessura médio-intimal de carótidas ($\beta = 0.007$; $p<0.001$) no modelo multivariado. A idade também é um importante fator de risco não modificável para aterosclerose. Alguns autores consideram a aterosclerose como parte do processo de envelhecimento (WANG; BENNETT, 2012; CLARKE *et al.*, 2014). A influência isolada da idade no início do processo aterosclerótico permanece incerta. A lesão vascular acelerada pela idade é comumente considerada como resultado do aumento do estresse oxidativo, levando a inflamação e disfunção endotelial, mas não há mecanismos definitivos identificados (MCEWEN *et al.*, 2005). Os tecidos de animais idosos demonstram maior geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) que levam à função mitocondrial alterada, danos às células vasculares com alterações de remodelação associadas à idade e oxidação de lipídios que os tornam mais aterogênicos (NAJJAR *et al.*, 2005). Assim como o presente estudo, outros também demonstraram a associação entre idade e doença aterosclerótica em carótidas (ZHANG *et al.*, 2014; SILAGHI *et al.*, 2015). Gijsberts *et al.* (2015), que selecionaram 60.211 participantes de quatro etnias (brancos, negros, asiáticos e hispânicos), identificaram que o aumento da idade foi relacionado tanto com o espessamento médio-intimal, quanto com o maior risco de eventos cardiovasculares, sendo maior entre os negros.

Ainda no modelo multivariado, a taxa de filtração glomerular mostrou relação com a EMIC ($\beta = -0.001$; $p=0.042$). Muitos pacientes com DRC têm doença cardiovascular e morrem prematuramente devido a essa condição, em vez de sobreviver aos estágios finais da doença e necessitar de terapia renal substitutiva (SARNAK *et al.*, 2003; GOODMAN *et al.*, 2004). Pesquisas mostraram que o risco de doença cardiovascular aumenta já nos estágios iniciais da doença renal, pois os pacientes com DRC apresentam um excesso de fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, além dos fatores não tradicionais ligados à uremia, tais como desregulação do cálcio e do fósforo com calcificação vascular, anemia e hiper-homocisteinemia, entre outros (SARNAK *et al.*, 2003; GOODMAN *et al.*, 2004). Estudo realizado por Mohiuddin *et al.* (2020) incluindo 70 pacientes com DM tipo 2 em diferentes estágios da DRC, observou que a TFG foi significativamente menor nos pacientes com espessamento de carótidas do que naqueles sem espessamento (média geral de TFG $28,8 \pm 14,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$ em EMIC $<1 \text{ mm}$ e $9,1 \pm 9,0 \text{ mL/min/1,73m}^2$ em EMIC $\geq 1 \text{ mm}$, $p=0,001$). A espessura médio-intimal da artéria carótida é um índice bem estabelecido de aterosclerose sistêmica que se correlaciona bem com a incidência de doença coronariana e acidente vascular cerebral na população com DRC (KAWAGISHI *et al.*, 1995; BOTS *et al.*, 1997; O'LEARY *et al.*, 1999).

A hemoglobina também mostrou associação com espessura médio-intimal de carótidas ($\beta = 0.010$; $p=0.028$) nos pacientes avaliados pelo estudo. Já é bem estabelecido na literatura a relação entre os níveis de hemoglobina e os desfechos cardiovasculares (IAM, AVC, hipertrofia ventricular) em pacientes renais crônicos. Para pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, não foram observados benefícios em relação à sobrevida no grupo com correção mais intensa da anemia (SINGH *et al.*, 2006; DRÜEKE *et al.*, 2006). Enquanto o estudo CREATE (DRÜEKE *et al.*, 2006) não foi capaz de demonstrar redução na mortalidade de pacientes com DRC no grupo alocado para correção mais intensa da hemoglobina, o estudo CHOIR (SINGH *et al.*, 2006) foi encerrado precocemente por apresentar uma tendência à maior mortalidade no grupo com hemoglobina mais alta. Meta-análise avaliando pacientes tratados com agente estimulador de eritropoiese para alcançar níveis de hemoglobina acima de 12 g/dL mostrou que estes apresentaram maior incidência de eventos cardiovasculares e complicações de acesso vascular (PHROMMINTIKUL *et al.*, 2007).

Também foi identificada associação entre hemoglobina glicosilada e EMIC ($\beta = 0.012$; $p=0.023$). Achados semelhantes foram relatados por Venkataraman *et al.* (2012) que avaliaram a relação entre os níveis de hemoglobina glicosilada e espessamento médio-intimal de carótidas entre 1.383 indivíduos no sul da Índia. O valor médio da EMIC no 1º quartil da HbA1c ($<5,2\%$) foi de 0,65 e aumentou significativamente para 0,73 no último quartil da HbA1c ($>5,8\%$) ($p<0,001$). A análise ajustada mostrou que a HbA1c teve uma forte associação com EMIC mesmo após o ajuste para as demais variáveis independentes. A HbA1c é um marcador de controle glicêmico e é conhecido por ser um fator risco para complicações microvasculares em diabéticos (STRATTON *et al.*, 2000). Estudos prospectivos também já mostraram que o aumento dos níveis de HbA1c estão diretamente associados com o aumento do risco de doença cardiovascular entre indivíduos não diabéticos (PARK *et al.*, 1996; DE VEGT *et al.*, 1999).

Finalmente, este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é relacionada ao fato de ter sido desenvolvido em único centro de pesquisa, porém com amostra representativa de pacientes acompanhados pelo serviço de Nefrologia do HU-UFMA que é referência e recebe pacientes de todas as regiões do Estado do Maranhão. Mesmo assim, os resultados não podem ser automaticamente generalizados para todos os pacientes portadores de DRC. A segunda é a ausência de um grupo controle formado por pacientes com função renal preservada para também avaliar se o impacto do magnésio na progressão das complicações renais e ateroscleróticas difere da observada em pacientes sem doença renal. A terceira é a dosagem única dos níveis séricos e urinários de magnésio na fase de inclusão, que serviu de referência para avaliação da progressão da doença renal e aterosclerótica ao longo do estudo. Porém, ressalta-se que foram utilizadas medidas para garantir a qualidade da amostra de urina de 24h (reforço na orientação sobre a forma correta de coleta pelo menos 24h antes do seu início, determinação de um volume urinário mínimo de 400mL, cálculo da excreção urinária de creatinina, com valores de referência para ambos os sexos e exclusão de amostras de pacientes com infecção do trato urinário), além da suspensão temporária (pelo menos 24h antes e durante o período da coleta) de diuréticos e outros medicamentos que pudessem interferir na excreção urinária e consequentemente nos níveis séricos do íon. A quarta é que o marcador de aterosclerose coronariana utilizado foi o escore de cálcio, o qual não diferencia se a calcificação está presente na camada média ou íntima, devendo-se

levar em consideração que a calcificação desta última pode ser influenciada não pelo processo aterosclerótico clássico, mas sim pelo distúrbio mineral-ósseo da DRC. A quinta é que, por questões éticas, intervenções terapêuticas foram instituídas em pacientes com risco aumentado de complicações renais e cardíacas. Em contrapartida, nosso trabalho apresenta alguns aspectos positivos que devem ser mencionados. Este é provavelmente o primeiro estudo que apresenta o magnésio urinário (24h) como marcador associado à progressão da doença renal e aterosclerótica em pacientes renais crônicos não-dialíticos, com resultados superiores aos encontrados com o magnésio sérico. Os exames de imagem (tomografia de coronárias e doppler de carótidas) foram executados e laudados por profissionais únicos, cegos para os dados clínicos e laboratoriais, durante as três fases do estudo, reduzindo o risco de viés de aferição. Os exames laboratoriais foram todos executados em laboratório único no próprio HU-UFMA, eliminando-se o risco de demora no processamento das amostras e comprometimento dos resultados. Em cada fase do estudo, avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem foram realizados na mesma data, evitando intervalos prolongados entre a coleta das diversas informações o que poderia comprometer as análises e conclusões. O volume de informações obtidas permitirá a elaboração e publicação de uma série de artigos que irão colaborar com o aumento do conhecimento sobre a temática aqui abordada.

CONCLUSÕES

Ao contrário do Mg^{2+} sérico, os níveis urinários apresentaram associação estatisticamente significativa com todas as variáveis dependentes relacionadas aos desfechos renais e aterosclerose, sendo que à exceção da TFG, todos os demais achados podem repercutir negativamente na progressão da doença renal e cardiovascular do grupo estudado.

O Mg^{2+} urinário (24h) poderia ser considerado um marcador mais precoce que os níveis séricos do íon, ao sinalizar possíveis complicações a longo prazo, especificamente a progressão da albuminúria e doença aterosclerótica, principalmente na presença de níveis $\geq 82,36\text{mg}/24\text{h}$ (3º tercil).

Além dos níveis de Mg^{2+} sérico e urinário, outras variáveis estiveram associadas à progressão desfavorável dos marcadores renais e ateroscleróticos, com destaque para fósforo, PTH, albuminúria de 24h, hemoglobina, hemoglobina glicosilada, pressão arterial sistólica e índice tornozelo-braquial, que também devem ser monitorizados e, quando possível, tratados para que seus valores sejam mantidos dentro de alvos específicos já definidos na literatura como seguros, prevenindo o aumento de morbi-mortalidade entre os pacientes.

Desta forma, indivíduos renais crônicos ($TFG < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), não-dialíticos, com níveis de Mg^{2+} urinário $\geq 82,36\text{mg}/24\text{h}$ devem ser estritamente monitorizados e tratados para reduzir o risco de piora da albuminúria e ocorrência de eventos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, p. 2974-2984, 2006.
- ABURAHMA, A. F. *et al.* Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. **Journal of Vascular Surgery**, v. 53, n. 1, p. 53-9, 2011.
- AGATSTON, A. S. *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 15, p. 827-32, 1990.
- AGUS, Z. S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 301-307, 2016.
- AHMED, F.; MOHAMMED, A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte: a review on hypomagnesemia. **Medical Sciences**, v. 7, p. 56, 2019.
- ALANI, H.; TAMIMI, A.; TAMIMI, N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. **World Journal of Nephrology**, v. 3, n. 4, p. 156-68, 2014.
- ALDAY MUÑOZ, E. *et al.* Magnesio en anestesia y reanimación. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación**, v. 52, p. 222-234, 2005.
- ALLAM, A. H. *et al.* Atherosclerosis in ancient Egyptian mummies: the Horus study. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 4, p. 315-327, 2011.
- ALMEIDA, G. P. L.; FERREIRA-LOPES, H. Impacto da hipertensão arterial sistêmica sobre o risco cardiovascular. Interações com os demais fatores de risco ateroscleróticos. **Hipertensão**, v. 6, n. 4, p. 135-137, 2003.
- ALTURA, B. T.; ALTURA, B. M. Endothelium-dependent relaxation in coronary arteries requires magnesium ions. **British Journal of Pharmacology**, v. 91, p. 449-451, 1987.
- ALTURA, B. M. *et al.* Mg²⁺-Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 65, p. 729-745, 1987.
- ANDERSON, T. J. *et al.* Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 26, p.1235-1241, 1995.

- ASAI, T. *et al.* Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism. **Transplantation**, v. 74, p. 784-791, 2002.
- ASSADI, F. Hypomagnesemia an Evidence-Based Approach to Clinical Cases. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 4, p. 13-19, 2010.
- AZEM, R. *et al.* Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. **BMC Nephrology**, v. 21, n. 1, p. 49, feb. 2020.
- BABU, A.; FOGENFELD, L. Metabolic syndrome and prediabetes. **Disease-a-Month**, v. 52, p. 55-144, 2006.
- BAEK, S. D. *et al.* Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, v. 46, p. 232-238, 2012.
- BAI, J. P. F. *et al.* Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. 1. Oral absorption of magnesium. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, p. 3495-3505, 2012.
- BASSO, L. E.; UBBINK, J. B.; DELPORT, R. Erythrocyte magnesium concentration as an index of magnesium status: a perspective from a magnesium supplementation study. **Clinica Chimica Acta**, v. 291, n. 1, p. 1-8, 2000.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 248-253, 2010.
- BENOIT, S. W.; CICCIA, E. A.; DEVARAJAN, P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 20, n. 10, p. 1019-1026, oct. 2020.
- BENNETT, P. H. *et al.* Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 25, p. 107-12, 1995.
- BHAVSAR, N. A. *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 60, p. 233-240, 2012.
- BLACHER, J. *et al.* Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. **Hypertension**, v. 38, p. 938-942, 2001.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1257-1272, jul. 2015.

BOES, E. et al. Apolipoprotein A-IV predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, p. 528-536, 2006.

BOKHARI, S. R. et al. Fatal Hypermagnesemia Due to Laxative Use. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 355, n. 4, p. 390-395, apr. 2018.

BOTS, M. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction (The Rotterdam study). **Circulation**, v. 96, p. 1432-1437, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006. 58 p.

BRENNAN, T. M. et al. Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. **American Journal of Human Genetics**, v. 62, p. 355-361, 1998.

BROWN, E. M.; MCLEOD, R. J. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. **Physiological Reviews**, v. 81, p. 240-297, 2001.

CANNATA-ANDÍA, J. B. et al. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, p. S267-S273, 2006.

CARVALHO, A. C. P. História da tomografia computadorizada. **Revista da Imagem**, v. 29, n. 2, p. 61-66, 2007.

CASAS, J. P. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 366, n. 9502, p. 2026-2033, 2005.

CHAMBLESS, L. E. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987- 1993. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, p. 483-94, 1997.

CHEN, Y. H. et al. Analysis of claudin genes in pediatric patients with Bartter's syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1165, p. 126-134, 2009.

CHEUNG, B. M.; LI, C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 14, n. 2, p. 160-6, 2012.

CHEUNG PASITPORN, W. et al. Hypomagnesemia linked to new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine Research**, v. 41, p. 142-147, 2016.

CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 3, suppl., p. 1-150, 2013.

CLARK, B. A.; BROWN, R. S. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. **American Journal of Nephrology**, v. 12, p. 336, 1992.

CLARKE, E. M. *et al.* Is atherosclerosis fundamental to human aging? Lessons from ancient mummies. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 5, p. 329-334, may 2014.

COBURN, J. W. *et al.* The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. **Archives of Internal Medicine**, v. 124, p. 302-311, 1969.

COLE, D. E.; QUAMME, G. A. Inherited disorders of renal magnesium handling. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, p. 1937-1947, 2000.

CORESH, J. *et al.* Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, p. 115-127, 2019.

CORESH, J. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 17, p. 2038-2047, 2007.

CORREMANS, R. *et al.* Progression of established non-diabetic chronic kidney disease is halted by metformin treatment in rats. **Kidney International**, v. 101, n. 5, p. 929-944, may 2022.

CORTI, R. *et al.* Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, p. 106-12, 2005.

CROWE, L. A. *et al.* Volume-selective 3D turbo spin echo imaging for vascular wall imaging and distensibility measurement. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 17, p. 572-580, 2003.

CUNNINGHAM, J.; RODRIGUEZ, M.; MESSA, P. Magnesium in chronic kidney disease Stages 3 and 4 and in dialysis patients. **Clinical Kidney Journal**, v. 5, suppl. 1, p. i39-i51, 2012.

CURRY J. N.; YU, A. S. L. Magnesium Handling in the Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 3, p. 236-243, 2018.

DE BAAIJ, J. H. F. The art of magnesium transport. **Magnesium Research**, v. 28, n. 3, p. 85-91, 2015.

DE BAAIJ, J. H.; HOENDEROP, J. G.; BINDELS, R. J. Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 1, p. 1-46, 2015.

DE VEGT, F. *et al.* Hyperglycaemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn study. **Diabetologia**, v. 42, p. 926-931, 1999.

DEIULIIS, J. *et al.* Renin-sensitive microRNAs correlate with atherosclerosis plaque progression. **Journal of Human Hypertension**, v. 28, n. 4, p. 251-8, 2014.

DEWITTE, K. *et al.* Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2503-2505, 2004.

DETRANO, R. *et al.* Accurate coronary calcium phosphate mass measurements from electron beam computed tomograms. **American Journal of Cardiac Imaging**, v. 3, p.167-73, 1995.

DEY, R. *et al.* Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 19, n. 6, p. 1054-1061, 2015.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, p. 221-226, 2002.

DI MARCO, G. S. *et al.* High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. **Kidney International**, v. 83, n. 2, p. 213-222, 2013.

DIAZ-RICART, M. *et al.* Endothelial Damage, Inflammation and Immunity in Chronic Kidney Disease. **Toxins (Basel)**, v. 12, n. 6, p. 361, jun. 2020.

DIMKE, H.; HOENDEROP, J. G.; BINDELS, R. J. Hereditary tubular transport disorders: implications for renal handling of Ca²⁺ and Mg²⁺. **Clinical Science**, London, v. 118, p. 1-18, 2010.

DING, Y. M. *et al.* Association of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke in aged Chinese hypertensive men. **Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi**, v. 27, n. 2, p. 129-133, may 2011.

DRÜEKE, T. B. *et al.* CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 2071-2084, 2006.

DUARTE, A. C. **Semiologia Imunológica Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books do Brasil, 2003.

DUNI, A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 3711, jul. 2019.

DURANTE, A. et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 7, p. 981-1004, 2012.

DÜSING, P. et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. **Journal of Molecular Medicine**, Berlin, v. 99, n. 3, p. 335-348, mar. 2021.

EBERT, T. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 35, n. 17, p. 1426-1448, dec. 2021.

EFRATI, E.; ARSENTIEV-ROZENFELD, J.; ZELIKOVIC, I. The human paracellin-1 gene (Hpcn-1): renal epithelial cell-specific expression and regulation. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 288, p. F272-F283, 2005.

EMBERSON, J. R. et al. Reassessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure, and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. **European Heart Journal**, v. 24, p. 1719-1726, 2003.

ESPELAND, M.A. et al. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. **Stroke**, v. 30, n. 5, p. 1047-55, 1999.

FAIRLEY, J. et al. Magnesium status and magnesium therapy in critically ill patients: A systematic review. **Journal of Critical Care**, v. 30, p. 1349-1358, 2015.

FAN, J.; WATANABE, T. Atherosclerosis: Known and unknown. **Pathology International**, v. 72, n. 3, p. 151-160, mar. 2022.

FANG, X. et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 210, dec. 2016.

FAROUK, S. S.; REIN, J. L. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity-What the FK? **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 27, n. 1, p. 56-66, jan. 2020.

FELLSTROM, B. C. et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 14, p. 1395-1407, 2009.

FELSENFELD, A. J.; LEVINE, B. S.; RODRIGUEZ, M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. **Seminars in Dialysis**, v. 28, p. 564, 2015.

FERGUSON, T. W.; KOMENDA, P.; TANGRI, N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 24, n. 3, p. 295-300, may 2015.

FERRE, S.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Sensing mechanisms involved in Ca²⁺ and Mg²⁺ homeostasis. **Kidney International**, v. 82, p. 1157-1166, 2012.

FIORENTINI, D. et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1136, mar. 2021.

FLOEGE, J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? **Journal of Nephrology**, v. 28, n. 3, p. 269-277, jun. 2015.

FOLSOM, A. R. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 12, p. 1333-9, 2008.

FOTHERINGHAM, J. et al. Obesity modulates the association between systolic blood pressure and albuminuria. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 33, n. 4, p. 607-613, apr. 2018.

FRANCISCO, A. L. M.; RODRÍGUEZ, M. Magnesium: its role in CKD. **Nefrologia**, v. 33, p. 389-399, 2013.

FRENNBY, B. et al. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure: a comparison between different clearance techniques. **Clinical Nephrology**, v. 43, p. 35-46, 1995.

FUSTER, V.; KIM, R. J. Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. **Circulation**, v. 112, p. 135, 2005.

GALKINA, E.; LEY, K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 27, n. 11, p. 2292-2301, nov. 2007.

GARIMELLA, P. S. et al. Association of albumin-creatinine ratio and cystatin C with change in ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 1, p. 33-40, jan. 2015.

GASPARI, F.; PERICO, N.; REMUZZI, G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 7, p. 675-680, 1998.

GIBBONS, R. J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p.159-68, 2003.

GIJSBERTS, C. M. *et al.* Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0132321, 2015.

GIMBRONE, M. A. J.; GARCÍA-CARDEÑA, G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. **Circulation Research**, v. 118, n. 4, p. 620-636, feb. 2016.

GIMÉNEZ-MASCARELL, P. *et al.* Novel Aspects of Renal Magnesium Homeostasis. **Frontiers in Pediatrics**, n. 6, p. 77, 2018.

GIOLLO-JÚNIOR, L. T.; MARTIN, J. F. V. Ankle-brachial index in the diagnosis of carotid atherosclerotic disease. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 2, p. 117-118, 2010.

GLASDAM, S. M.; GLASDAM, S.; PETERS, G. H. The Importance of Magnesium in the Human Body. **Advances in Clinical Chemistry**, p. 169-193, 2016.

GLASSOCK, R. J. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? **American Journal of Nephrology**, v. 31, p. 462-465, 2010.

GOMMERS, L. M. M.; HOENDEROP, J. G. J.; DE BAAIJ, J. H. F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. **Acta Physiologica**, Oxford, v. 235, n. 4, p. e13846, aug. 2022.

GOODMAN, W. G. *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 43, p. 572-579, 2004.

GORGELS, T. G. *et al.* Dietary magnesium, not calcium, prevents vascular calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. **Journal of Molecular Medicine**, v. 88, p. 467-475, 2010.

GOTTLIEB, M. G. V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005.

GRAÇA, A. B. N. **Proteinúria na doença renal crônica**: fisiopatologia e valor prognóstico. 2020. Tese (Doutorado) Universidade de Coimbra, Coimbra, 2020.

GREENBERG M. B. *et al.* Effect of magnesium sulfate exposure on term neonates. **Journal of Perinatology**, v. 33, p. 188, 2013.

GREENLAND, P. *et al.* ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, v. 122, n. 25, p. 2748-2764, 2010.

GRUBB, A. *et al.* A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 65, p. 153-162, 2005.

GUH, J. Y. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. **Nephrology**, Carlton, v. 15, suppl. 2, p. 53-56, 2010.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 4, p. 364-373, may 2016.

GUPTA, B. K.; GLICKLICH, D.; TELLIS, V. A. Magnesium repletion therapy improved lipid metabolism in hypomagnesemic renal transplant recipients: a pilot study. **Transplantation**, v. 67, n. 11, p. 1485-1487, 1999.

GUEDES, A. *et al.* Long-term safety of intravascular ultrasound in nontransplant, nonintervened, atherosclerotic coronary arteries. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, p. 559-564, 2005.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 469-474, 2002.

HANSSON, G. K.; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nature Immunology**, v. 12, n. 3, p. 204-212, mar. 2011.

HARTLEY, A.; HASKARD, D.; KHAMIS, R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis: Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 29, n. 1, p. 22-26, jan. 2019.

HASHIMOTO, T. *et al.* Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: the Ohasama study. **American Journal of Hypertension**, v. 23, p. 1292-1298, 2010.

HAYEK, S. S. *et al.* Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1916-1925, 2015.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020.

HESS, M. W. *et al.* Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 36, p. 405-413, 2012.

HILLEGE, H. L. *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. **Circulation**, v. 106, p. 1777-1782, 2002.

HIROSE, M. et al. Hemodialysis for toxic hypermagnesemia caused by intravenous magnesium in a woman with eclampsia and renal insufficiency: a case report. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 47, p. 1050-1052, 2002.

HOEK, F.J.; KEMPERMEN, F. A. W.; KREDIET, R. T. A comparison between cystatic C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault for the estimation of glomerular filtration rate. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 2024-2031, 2003.

HORINO, T.; ICHII, O.; TERADA, Y. A Rare Presentation of Hypermagnesemia Associated with Acute Kidney Injury due to Hypercalcemia. **Internal Medicine**, v. 58, p. 1123, 2019.

HORIO, E.; KADOMATSU, T.; MIYATA, K. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, n. 4, p.790-800, apr. 2014.

HOU, J.; GOODENOUGH, D. A. Claudin-16 and claudin-19 function in the thick ascending limb. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 19, p. 483-488, 2010.

HOUILLIER, P. Mechanisms and Regulation of Renal Magnesium Transport. **Annual Review of Physiology**, v. 76, n. 1, p. 411-430, 2014.

HOULIHAN, C. A. et al. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, p. 1183-1189, 2002.

HU, B. et al. African-American Study of Kidney Disease and Hypertension Group. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, p. 706-713, 2012.

HUNSICKER, L. G. et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. **Kidney International**, v. 51, p. 1908-1919, 1997.

HUSAIN, K. *et al.* Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. **World Journal of Biological Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 209-217, 2015.

HUTCHISON, A. J. et al. Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1.25 mmol/L calcium, 0.25 mmol/L magnesium dialysis fluid. **Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 13, p. 219-223, 1993.

INCALZA, M. A. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. **Vascular Pharmacology**, v. 100, p. 1-19, 2018.

INKER, L. A. *et al.* Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. **New England Journal of Medicine**, v.367, n.1, p.20-9, 2012.

INKER, L.A. *et al.* New creatinine- and cystatin C–based equations to estimate GFR without race. **New England Journal of Medicine**, v. 385, p. 1737-49, 2021.
INSTITUTE OF MEDICINE. Magnesium. *In*: INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary references intakes of calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D and fluoride**. Washington, DC: Food and Nutrition board, National Academy Press, 1997.

INTROCASO, L. História Natural da Aterosclerose. **Atheros**, v. 12, n. 1, p. 27-32, 2001.

IRAZABAL, M. V.; TORRES, V. E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. **Cells**, v. 9, n. 6, p. 1342, may 2020.

ISHIDA, Y.; TABUCHI, A. Severe Hypermagnesemia with Normal Renal Function Can Improve with Symptomatic Treatment. **Case Reports in Emergency Medicine**, v. 2020, p. 2918249, 2020.

ISHIMURA, E. *et al.* Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. **Clinical Nephrology**, v. 68, p. 222–227, 2007.

IVANOVSKI, O. *et al.* The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. **Kidney International**, v. 67, p. 2288-2294, 2005.

JAHNEN-DECHENT, W.; KETTELER, M. Magnesium basics. **Clinical Kidney Journal**, v. 5, p. i3-i14, 2012.

JOAO MATIAS, P. *et al.* Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients. **Blood Purification**, v. 38, p. 244-252, 2014.

JOOSTEN, M. M. *et al.* Prevend Study Group: urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p. 1299-306, jun. 2013.

JOOSTEN, M. M. *et al.* Prevend Study Group: urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. **Hypertension**, v. 61, n. 6, p. 1161-1167, jun. 2013.

KANBAY, M. *et al.* Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **American Journal of Nephrology**, v. 36, p. 228-237, 2012.

KANDASAMY, Y.; SMITH, R.; WRIGHT, I. M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, n. 3, p. 318-322, mar. 2013.

KAPLAN, W. et al. Osteopenic effects of MgSO₄ in multiple pregnancies. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 19, p. 1225, 2006.

KASISKE, B. L. et al. Long-term effects of reduced renal mass in humans. **Kidney International**, v. 48, n. 3, p. 814-819, 1995.

KATOPODIS, K. P. et al. Magnesium homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of the dialysate magnesium concentration. **Artificial Organs**, v. 27, p. 853-857, 2003.

KATTOOR, A. J.; KANURI, S. H.; MEHTA, J. L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 1693-1700, 2019.

KAWAGISHI, T. et al. High resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. **Kidney International**, v. 48, p. 820-826, 1995.

KEANE, W. F.; TOMASSINI, J. E.; NEFF, D. R. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 20, n. 2, p. 123-133, 2013.

KEITH, N. M.; KEYS, T. E. Contributions of Richard Bright and his associates to renal disease. **Archives of Internal Medicine**, v. 94, p. 5-21, 1954.

KESTENBAUM, B.; HOUILLIER, P. Disorders of Calcium, Phosphate, and Magnesium Metabolism. In: FEEHALLY, J.; FLOEGE, J.; TONELLI, M.; JOHNSON, R. J. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 6. ed. [S.l.]: Elsevier, 2019.

KHAN, A. M. et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 127, p. 33-38, 2013.

KHAN, S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 8, n. 2, p. 75-88, 2004.

KHOSLA, N.; SARAFIDIS, P. A.; BAKRIS, G. L. Microalbuminuria. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 26, n. 3, p. 635-53, 2006.

KIEBOOM, B. C. et al. Serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 1, 2016. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002707>.

KIM, H. et al. Metformin inhibits chronic kidney disease-induced DNA damage and senescence of mesenchymal stem cells. **Aging Cell**, v. 20, n. 2, p. e13317, feb. 2021.

KING, J. L. et al. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. **Nutrition Research**, v. 29, n. 5, p. 343-349, 2009.

KIRCELLI, F. *et al.* Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, p. 514-521, 2011.

KIRSZTAJN, G. M. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 3, jun. 2010.

KISHIMOTO, Y. *et al.* Effects of magnesium on postprandial serum lipid responses in healthy human subjects. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 469-472, 2010.

KONRAD, M. *et al.* Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, p. 1449-1459, 2000.

KONSTANTINOV, I. E. *et al.* Anichkov and His Theory of Atherosclerosis. **Texas Heart Institute Journal**, v. 33, n. 4, p. 417-423, 2006.

KOVESDY, C. P.; KALANTAR-ZADEH, K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 73, p. 1355-1363, 2008.

KURO-O, M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. **Nature Reviews Nephrology**, v. 9, n. 11, p. 650-660, 2013.

LAMBERS HEERSPIJK, H. J.; ZEEUW, D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? **American Journal of Nephrology**, v. 31, p. 458-461, 2010.

LAMERIS, A. L. *et al.* Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. **Clinical Science**, London, v. 123, n. 1, p. 1-14, jul. 2012.

LARSSON, S. C. Urinary magnesium excretion as a marker of heart disease risk. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p. 1159-1160, jun. 2013.

LEDEGANCK, K. J. *et al.* Magnesium loss in cyclosporine-treated patients is related to renal epidermal growth factor downregulation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, p. 1097-1102, 2014.

LEE, S. Y. *et al.* Low serum magnesium is associated with coronary artery calcification in a Korean population at low risk for cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 11, p. 1056-1061, nov. 2015.

LEE, S. *et al.* The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. **Yonsei Medical Journal**, v. 57, p. 1446-1453, 2016.

LEENDERS, N. H. J.; VERVLOET, M. G. Magnesium: a magic Bullet for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease? **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. E455, feb. 2019.

LEHKER, A.; MUKHERJEE, D. Coronary Calcium Risk Score and Cardiovascular Risk. **Current Vascular Pharmacology**, v. 19, n. 3, p. 280-284, 2021.

LELIEVRE-PEGORIER, M. et al. Developmental pattern of water and electrolyte transport in rat superficial nephrons. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 245, p. F15-F21, 1983.

LENG, G. C. *et al.* Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 313, p. 1440-1444, 1996.

LEVEY, A. S. *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 461-470, mar. 1999.

LEVEY, A. S. *et al.* for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LEVIN, A. *et al.* Guidelines for the management of chronic diseases. **Canadian Medical Association Journal**, v. 179, p. 1154-1162, 2008.

LI, L. *et al.* Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, p. 504-512, 2012.

LIAMIS, G. *et al.* An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 9, n. 4, p. e00829, 2021.

LIBBY, P. *et al.* Atherosclerosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 56, aug. 2019.

LIM, Y. J. *et al.* Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. **Toxins (Basel)**, v. 13, n. 2, p. 142, feb. 2021.

LIMOR, R.; KAPLAN, M.; SAWAMURA, T. Angiotensin II increases the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human vascular smooth muscle cells via a lipoxygenase-dependent pathway. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 3, p. 299-307, 2005.

LORD, J.M.; FLIGHT, I. H. K.; NORMAN, R. J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 327, p. 951-953, 2003.

LORENZ, M. W. *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, v. 115, p. 459-467, 2007.

LUGON, J. R. Doença renal crônica no Brasil: um problema de saúde pública. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 31, supl. 1, p. 2-5, 2009.

LUTSEY, P. L. *et al.* Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100, p. 756-764, 2014.

LYE, H. S. *et al.* The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 9, p. 3755-3775, 2009.

MA, Y. C. *et al.* Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. **Kidney International**, v. 72, p.1535-1542, 2007.

MACISAAC, R. J. *et al.* Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. **Diabetologia**, v. 49, p. 1686-1689, 2006.

MACRUZ, R. **Dor cardíaca**. São Paulo: Sarvier, 1976.

MAHFOUD, F. *et al.* Microalbuminuria independently correlates to cardiovascular comorbidity burden in patients with hypertension. **Clinical Research in Cardiology**, v. 101, p. 761-766, 2012.

MAIER, J. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 24, n. 1-3, p. 137-146, 2003.

MAIER, J. A. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. **Clinical Science**, London, v. 122, n. 9, p. 397-407, may 2012.

MAJOR, R. W. *et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0192895, mar. 2018.

MANCUSO, E. *et al.* Association between Serum Mg²⁺ Concentrations and Cardiovascular Organ Damage in a Cohort of Adult Subjects. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1264, apr. 2020.

MAO, Y. *et al.* Relevance of cardiovascular disease risk and abnormal ankle brachial index in hypertensive patients:a multicentre study. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 91, n. 42, p. 2985-2989, nov. 2011.

MARINHO, A. W. G. B.; *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017.

MARSHALL, S. M. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. **Diabetologia**, v. 60, p. 1561-1565, 2017.

MARTIN, K. J.; GONZALEZ, E. A.; SLATOPOLSKY, E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, p. 2291-2295, 2009.

MÄRZ, W. *et al.* Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 6, p. 1316-1325, 2011.

MASSRY, S. G. Magnesium homeostasis in patients with renal failure. **Contributions to Nephrology**, v. 38, p. 175-184, 1984.

MASSY, Z. A.; DRÜEKE, T. B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. **Clinical Kidney Journal**, v. 5, p. i52-i61, 2012.

MASSY, Z. A. *et al.* Magnesium-based interventions for normal kidney function and chronic kidney disease. **Magnesium Research**, v. 29, p. 126-140, 2016.

MATSUSHITA, K. *et al.* Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. **Lancet**, v. 375, p. 2073-2081, 2010.

MAZUR, A. *et al.* Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 458, n. 1, p. 48-56, 2007.

MCEWEN, J. E. *et al.* Molecular pathology of aging and its implications for senescent coronary atherosclerosis. **Current Opinion in Cardiology**, v. 20, p. 399-406, 2005.

MCGILL, J. H. C. *et al.* Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. **Circulation**, v. 102, p. 374-379, 2000.

MEEMA, H. E.; OREOPOULOS, D. G.; RAPOPORT, A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 32, p. 388-394, 1987.

MEHROTRA, R. *et al.* No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 84, n. 5, p. 989-997, 2013.

MENDES, R. S.; BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 3, p. 174-177, 2010.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. ATVB in Focus: Tobacco-Related Cardiovascular Diseases in the 21st Century Smoking and Cardiovascular Disease Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 34, p. 509-551, 2014.

MIHAI, S. *et al.* Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, p. 2180373, sep. 2018.

MINTZ, G. S. *et al.* American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for aCGQquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, p. 1478-1492, 2001.

MISIALEK, J. R. *et al.* Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Circulation Journal**, v. 77, p. 323-329, 2013.

MITSOPOULOS, E. *et al.* Increase in serum magnesium level in Haemodialysis patients receiving sevelamer hydrochloride. **International Urology and Nephrology**, v. 37, p. 321-328, 2005.

MOHIUDDIN, M. *et al.* Association of Estimated GFR (By MDRD) with the Carotid Intima Media Thickness (CIMT) in Different Stages of CKD among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Mymensingh Medical Journal**, v. 29, n. 1, p. 209-214, jan. 2020.

MONIF, G. R.; SAVORY, J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. **Journal of the American Medical Association**, v. 219, p. 1469, 1972.

MONTEZANO, A. C. *et al.* Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. **Hypertension**, v. 56, p. 453-462, 2010.

MORIYA, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. **Journal of Cardiology**, v. 73, n. 1, p. 22-27, jan. 2019.

MOSTAZA, J.M. *et al.* Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. **Journal of American Society of Nephrology**. v. 17, n. 12 (Suppl 3), p. S201-5, 2006.

MU, Y. P. *et al.* Magnesium attenuates endothelin-1-induced vasoreactivity and enhances vasodilation in mouse pulmonary arteries: Modulation by chronic hypoxic pulmonary hypertension. **Experimental Physiology**, v. 103, p. 604-616, 2018.

MURPHREE, D. D.; THELEN, S. M. Chronic Kidney Disease in Primary Care. **Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 23, n. 4, p. 542-550, 2010.

NAJJAR, S. S.; SCUTERI, A.; LAKATTA, E. G. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? **Hypertension**, v. 46, p. 454-462, 2005.

NAPOLI, C. *et al.* Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density

lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, p. 2680-2690, 1997.

NAKANISHI, R. *et al.* The relationship between coronary artery calcium score and the long-term mortality among patients with minimal or absent coronary artery risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 185, p. 275-281, 2015.

NAQVI, T. Z.; LEE, M. S. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 7, n. 10, p. 1025-1038, oct. 2014.

NAVANEETHAN, S. D.; HEGBRANT, J.; STRIPPOLI, G. F. Role of statins in preventing adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 20, n. 2, p. 146-152, mar. 2011.

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. F.; MORA-FERNÁNDEZ, C.; GARCÍA-PÉREZ, J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis. **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 1, p. 37-44, jan./feb. 2009.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 2, suppl. 1, p. S1-S266, 2002.

NENOV, V. D. *et al.* Multi-hit nature of chronic renal disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 9, n. 2, p. 85-97, 2000.

NERBASS, F. B. *et al.* Brazilian Dialysis Survey 2020. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 3, p. 349-357, 2022.

NEWMAN, A. B. *et al.* Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Reserch Group. **Circulation**, v. 88, n. 3, p. 837-845, 1993.

NEWMAN, A. B. *et al.* Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 19, p. 538-545, 1999.

NEZU, T. *et al.* Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 23, n. 1, p. 18-31, 2016.

NICKENIG, G.; HARRISON, D. G. The AT1- type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis. Part II: AT1 receptor regulation. **Circulation**, v. 105, p. 530-536, 2002.

NIELSEN, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. **Journal of Inflammation Research**, v. 11 p. 25-34, jan. 2018.

NIGAM, S. K.; BUSH, K. T. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 301-316, may 2019.

NIJENHUIS, T.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, p. 549-557, 2004.

NIJENHUIS, T. *et al.* Acid-base status determines the renal expression of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 3, p. 617-626, 2006.

NIJENHUIS, T. *et al.* Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, p. 1651-1658, 2005.

NISHIKAWA, M. *et al.* The characteristics of patients with hypermagnesemia who underwent emergency hemodialysis. **Acute Medicine & Surgery**, v. 5, p. 222, 2018.

NOGUCHI, K. *et al.* nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. **Journal of Statistical Software**, v. 50, n. 12, p. 1-23, 2012.

NOMURA, C. H. *et al.* Tomografia de coronárias: indicações clínicas e perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, v. 24, n. 1, p. 76-87, 2011.

NUNES, G. L. S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 3, p. 162-166, 2007.

O'LEARY, D. H. *et al.* Carotid intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults". **New England Journal of Medicine**, v. 40, p. 14-22, 1999.

OLIVEIRA, B.; CUNNINGHAM, J.; WALSH, S. B. Magnesium Balance in Chronic and End-Stage Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 3, p. 291-295, 2018.

OLIVEIRA, D. L. M.; FONSECA, F. A. H. Contribuição dos Estudos de Imagem. *In*: FONSECA, F. A. H. **Tratamento da Aterosclerose e Dislipidemia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

OUN, R.; MOUSSA, Y. E.; WHEATE, N. J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. **Dalton Transactions**, v. 47, n. 19, p. 6645-6653, may 2018.

PAHKALA, K. *et al.* Vascular endothelial function and leisure-time physical activity in adolescents. **Circulation**, v. 118, n. 23, p. 2353-9, 2008.

PANDYA, V.; RAO, A.; CHAUDHARY, K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. **World Journal of Nephrology**, v. 4, n. 1, p. 83-91, 2015.

PARASKEVAS, K. I. *et al.* Carotid Intima-Media Thickness Versus Carotid Plaque Burden for Predicting Cardiovascular Risk. **Angiology**, v. 71, n. 2, p. 108-111, feb. 2020.

PARK, S. *et al.* GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or post challenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. **Diabetes Care**, v. 19, p. 450-456, 1996.

PASCHOAL, M. A. Principais fatores de risco ao desenvolvimento de doenças cardíacas coronarianas. *In*: PASCHOAL, M. A. **Fisioterapia cardiovascular: avaliação e conduta na reabilitação cardíaca**. São Paulo: Manole, 2010.

PEACOCK, J. M. *et al.* Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Annals of Epidemiology**, v. 9, 159-165, 1999.

PERICO, N.; REMUZZI, G. Need for chronic kidney disease prevention programs in disadvantaged populations. **Clinical Nephrology**, v. 83, n. 7, suppl. 1, p. 42-48, 2015.

PERK, J.; DE BACKER, G.; GOHLKE, H. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **European Heart Journal**, v. 33, n. 13, p.1635-1701, 2012.

PETERS, A. S. *et al.* Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. **Heart**, v. 98, n.3, p.177-84, 2012.

PETERS, F.; EPPLER, M. Simulating arterial wall calcification in vitro: biomimetic crystallization of calcium phosphates under controlled conditions. **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 90, suppl. 3, p. 81-85, 2001.

PHAM, P. C. *et al.* Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, p. 366-373, 2007.

PHAM, P. C. *et al.* Hypomagnesemia: a clinical perspective. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 219-230, 2014.

PHROMMINTIKUL, A. *et al.* Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. **Lancet**, v. 369, p. 381-388, 2007.

POSADAS-SÁNCHEZ, R. *et al.* Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. **Nutrition Journal**, v. 15, p. 22, mar. 2016.

PUN, P. H.; MIDDLETON, J. P. Dialysate Potassium, Dialysate Magnesium, and Hemodialysis Risk. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 12, p. 3441-3451, dec. 2017.

RAMASUBBU, K. *et al.* Repeated intravascular ultrasound imaging in cardiac transplant recipients does not accelerate transplant coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 41, p. 1739-1743, 2003.

RAVN, H. B.; KORSHOLM, T. L.; FALK, E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n. 5, p. 858-862, 2001.

REDDY, S. T.; SOMAN, S. S.; YEE, J. Magnesium Balance and Measurement. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 3, p. 224-229, 2018.

RENA, G.; LANG, C. C. Repurposing metformin for cardiovascular disease. **Circulation**, v. 137, p. 422-424, 2018.

RENNENBERG, R. J. *et al.* Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 185-197, 2009.

RICCARDI, D.; BROWN, E. M. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 298, p. F485-F499, 2010.

RICOTTA, J. J.; ABURAHMA, A. F. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. **Journal of Vascular Surgery**, v. 54, n. 3, p. e1-31, 2011.

RIGALLEAU, V. *et al.* The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. **Clinical Chemistry**, v. 53, p. 1988-1989, 2007.

RIPPE, B.; VENTUROLI, D. Optimum electrolyte composition of a dialysis solution. **Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 28, suppl. 3, p. S131-S136, 2008.

RIVEIRA-MUNOZ, E. *et al.* Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, p. 1271-1283, 2007.

ROCHITTE, C. E.; NOMURA, C.; CURY, R. C. **Tomografia computadorizada cardiovascular na doença arterial coronária**. São Paulo: SOCESP, 2009.

RODRIGUEZ-MORAN, M. *et al.* Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, p. 261-266, 2018.

RODRIGUEZ-ORTIZ, M. E. *et al.* Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 29, n. 2, p. 282-289, 2014.

ROMÃO JÚNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 26, p. 1-3, 2004.

ROSA-DIEZ, G. *et al.* Sevelamer carbonate reduces the risk of hypomagnesemia in hemodialysis-requiring end-stage renal disease patients. **Clinical Kidney Journal**, v. 9, p. 481-485, 2016.

ROSANOFF, A.; WEAVER, C. M.; RUDE, R. K. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? **Nutrition Reviews**, v. 70, p. 153-164, 2012.

ROSNER, M. H.; BOLTON, W. K. Renal function testing. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, p. 174-83, 2006.

PEREIRA, A. B.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Como Avaliar o Ritmo de Filtração Glomerular. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 28, p. S15-S18, 2006.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. 1999. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115-126, jan. 1999.

ROSS, R.; HARKER, L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. **Science**, v. 193, p. 1094-1100, 1976.

ROUFFIGNAC, C. The urinary concentrating mechanisms. *In*: KINNE, R. K. H. (ed.). **Urinary Concentrating Mechanisms**. Basel: Karger, 1990. p. 31-102.

RUDE, R. K. Magnesium depletion and hypermagnesemia. *In*: BILEZIKIAN, J. P. (ed.). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism**. Hoboken, Nova Jersey, EUA: Wiley-Blackwell, 2006.

RUGGENENTI, P.; CRAVEDI, P.; REMUZZI, G. Mechanisms and treatment of CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, p. 1917-1928, 2012.

RULE, A.D. *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. **Kidney International**, v. 69, p. 399-405, 2006.

RUSSO, L. M. *et al.* The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. **Kidney International**, v. 71, n. 6, p. 504-13, 2007.

SABBISSETTI, V. S. *et al.* Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, p. 2177-2186, 2014.

SAHA, H. H.; HARMOINEN, A. P.; PASTERNAK, A. I. Measurement of sérum ionized magnesium in CAPD patients. **Peritoneal Dialysis International**, v. 17, p. 347-352, 1997.

SAKAGUCHI, Y. *et al.* Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. **Kidney International**, v. 85, n. 1, p. 174-181, 2014.

SAKAGUCHI, Y.; HAMANO, T.; ISAKA, Y. Magnesium in Hemodialysis Patients: A New Understanding of the Old Problem. **Contributions to Nephrology**, v. 196, p. 58-63, 2018.

SAKAGUCHI, Y. *et al.* Association between Density of Coronary Artery Calcification and Serum Magnesium Levels among Patients with Chronic Kidney Disease. **PLoS ONE**, v. 11, p. e0163673, 2016.

SAKAGUCHI, Y. *et al.* Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with nondiabetic chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 88, p. 833-842, 2015.

SALEM, S. *et al.* Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. **American Journal of Nephrology**, v. 35, p. 31-39, 2012.

SANT'ANNA, F. M.; BRITO, M. B. Fluxo Fracionado de Reserva do Miocárdio: conceitos e aplicações. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ)**, v. 22, n. 1, p. 43-55, 2009.

SANTOS-NETO, P. J. *et al.* Association of Carotid Plaques and Common Carotid Intima-media Thickness with Modifiable Cardiovascular Risk Factors. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 30, n. 5, p. 105671, may 2021.

SARNAK, M. J. *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 108, p. 2154-2169, 2003.

SASDELLI NETO, R. *et al.* Coronary computed tomography angiography with 320-row detector and using the AIDR-3D: initial experience. **Einstein**, v. 11, n. 3, p. 400-404, 2013.

SCHELLING, J. R. Fatal hypermagnesemia. **Clinical Nephrology**, v. 53, p. 61, 2000.

SCHLINGMANN, K. P. *et al.* Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the trpm gene family. **Nature Genetics**, v. 31, p. 166-170, 2002.

SCHMIEDER, R. E. *et al.* Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, p. 1353-1364, 2011.

SCIALLA, J. J. *et al.* Mineral metabolites and CKD progression in African Americans. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 1, p. 125-135, 2013.

SCHOENHAGEN, P.; TUZCU, E. M. Métodos por Imagem da Aterosclerose em Estudos de Progressão/Regressão: Marcador Substituto ou Janela Direta para o Processo Patológico da Aterosclerose? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 6, p. 418-431, 2008.

SCHWILLE, P. O. *et al.* Media calcification, low erythrocyte magnesium, altered plasma magnesium, and calcium homeostasis following grafting of the thoracic aorta to the infrarenal aorta in the rat – differential preventive effects of long-term oral magnesium supplementation alone and in combination with alkali. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 57, p. 88-97, 2003.

SCOGGIO, M. *et al.* Electrolyte and Acid-Base Disorders Triggered by Aminoglycoside or Colistin Therapy: A Systematic Review. **Antibiotics (Basel)**, v. 10, n. 2, p. 140, 2021.

SEEGMILLER, J. C.; ECKFELDT, J. H.; LIESKE, J. C. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 1, p. 84-92, jan. 2018.

SERRANO, A. *et al.* Stabilization of glomerular filtration rate in advanced chronic kidney disease: a two-year follow-up of a cohort of chronic kidney disease patients stages 4 and 5. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 14, p. 105-112, 2007.

SEYBERTH, H. W.; SCHLINGMANN, K. P. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. **Pediatric Nephrology**, v. 26, p. 1789-1802, 2011.

SHAH, P. K. Screening asymptomatic subject for subclinical atherosclerosis. Can we, does it matter, and should we? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 2, p. 98-105, 2010.

SHAW, L. J. *et al.* Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 1, p. 14-21, 2015.

SHEEN, Y. J. *et al.* Systolic blood pressure as a predictor of incident albuminuria and rapid renal function decline in type 2 diabetic patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 28, n. 6, p. 779-784, nov./dec. 2014.

SHERER, Y. *et al.* Mechanisms of action of the anti-atherogenic effect of magnesium: lessons from a mouse model. **Magnesium Research: Official Organ of the International Society for the Development of Research on Magnesium**, v. 14, n. 3, p.173-179, 2001.

SHERER, Y. *et al.* Suppression of atherogenesis in female low-density lipoprotein receptor knockout mice following magnesium fortification of drinking water: the importance of diet. **Pathobiology**, v. 68, n. 2, p. 93-98, 2000.

SILAGHI, C. A. *et al.* Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Medical Ultrasonography**, v. 17, n. 3, p. 300-307, sep. 2015.

SILVA, A. P. *et al.* Magnesium and Mortality in Patients with Diabetes and Early Chronic Kidney Disease. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 5, p. 347, 2014.

SILVA, A. P. *et al.* Low magnesium levels and FGF-23 dysregulation predict mitral valve calcification as well as intima media thickness in predialysis diabetic patients. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, p. 308190, 2015.

SIMENTAL-MENDIA, L. E. *et al.* Effect of magnesium supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, p. 525-536, 2017.

SINGH, A. K. *et al.* CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 2085-2098, 2006.

SONI, M.; AMBROSINO, M.; JACOBY, D. S. The Use of Subclinical Atherosclerosis Imaging to Guide Preventive Cardiology Management. **Current Cardiology Reports**, v. 23, n. 6, p. 61, may 2021.

SOVERI, I. *et al.* SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 64, n. 3, p. 411-424, sep. 2014.

SPEECKAERT, M. M. *et al.* Measured Glomerular Filtration Rate: The Query for a Workable Golden Standard Technique. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 10, p. 949, sep. 2021.

SPOSITO, A. C. A interação sinérgica entre dislipidemia e hipertensão arterial. Mecanismos fisiopatológicos e relevância clínica. **Hipertensão**, v. 6, n. 4, p. 153-157, 2003.

SPOSITO, A. C. *et al.* IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, suppl. 1, p. 2-19, 2007.

STARY, H. C. *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 15, n. 9, p. 1512-1531, sep. 1995.

STEINL, D. C.; KAUFMANN, B. A. Ultrasound Imaging for Risk Assessment in Atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, p. 9749-9769, 2015.

STEINBERGER, J. *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, v. 119, p. 628-647, 2009.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. **Nephrology**, v. 11, n. 1, p. 36-41, 2006.

TANGVORAPHONKCHAI, K.; DAVENPORT, A. Magnesium and Cardiovascular Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 3, p. 251-260, may 2018.

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

STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Measurement of kidney function. **Medical Clinics of North America**, v. 80, p. 457-473, 2005.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 23, p. 2473-2483, jun. 2006.

STRATTON, I. M. *et al.* Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **British Medical Journal**, v. 321, p. 405-412, 2000.

SUH-CHIOU, C. *et al.* Chronic kidney disease and coronary artery calcification in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Clinical Cardiology**, v. 40, n. 12, p. 1309-15, 2017.

SUKHIJA, R. *et al.* Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. **American Journal of Cardiology**, v. 98, n. 3, p. 279-281, 2006.

SUMUKADAS, D.; HABICHT, D.; MCMURDO, M. E. T. Proton pump inhibitors are associated with lower magnesium levels in older people with chronic kidney disease. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, p. 392-393, 2012.

TAMASHIRO, M. *et al.* Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 38, p. 64-69, 2001.

TAMURA, T. *et al.* Serum Magnesium Levels and Mortality in Japanese Maintenance Hemodialysis Patients. **Blood Purification**, v. 47, suppl. 2, p. 88-94, 2019.

TANAKA, K. *et al.* Early-onset neonatal hyperkalemia associated with maternal hypermagnesemia: a case report. **BMC Pediatrics**, v. 18, p. 55, 2018.

THEBAULT, S. *et al.* EGF increases TRPM6 activity and surface expression. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, p. 78-85, 2009.

THOENES, M. *et al.* Albuminuria: pathophysiology, epidemiology and clinical relevance of an emerging marker for cardiovascular disease. **Future Cardiology**, v. 3, n. 5, p. 519-524, 2007.

THOMAS, B. *et al.* Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators; CKD Prognosis Consortium; Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 7, p. 2167-2179, 2017.

TIDMAN, M.; SJOSTROM, P.; JONES, I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, p. 154-160, 2008.

TIN, A.; GRAMS, M. E.; MARUTHUR, N. M. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. **Kidney International**, v. 87, p. 820-827, 2015.

TIN, A. *et al.* Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium Tryggvason K, Pettersson E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. **Journal of Internal Medicine**, v. 254, p. 216-224, 2003.

TOMIYAMA, H.; YAMASHINA, A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. **Circulation Journal**, v. 74, n. 1, p. 24-33, 2010.

TOPF, J. M.; MURRAY, P. T. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 4, n. 2, p. 195-206, 2003.

TORRES, F.S.; MOREIRA, C.M.; VIANA, F.V. Intima media thickness measurement for cardiovascular risk assesment. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 3, p. 167-71, 2007.

TOUBOUL, P. J.; GROBBEE, D. E.; DEN RUIJTER, H. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 19, n. 2, suppl., p. 18-24, aug. 2012.

TOUSOULIS, D. *et al.* New biochemical markers in acute coronary syndromes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 13, p. 1288-1296, 2008.

TRUTTMANN, A. C. *et al.* Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium. **Nephron**, v. 92, p. 616-621, 2002.

TURGUT, F. *et al.* Covic A. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. **International Urology and Nephrology**, v. 40, n. 4, p. 1075-1082, 2008.

TZANAKIS, I. *et al.* Mitral annular calcifications in haemodialysis patients: a possible protective role of magnesium. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 12, p. 2036-2037, 1997.

TZANAKIS, I. *et al.* Intra- and extracellular magnesium levels and atheromatosis in haemodialysis patients. **Magnesium Research**, v. 17, p. 102-108, 2004.

URBANIAK, J. *et al.* S-cystatin C formulae or combination of scystatin C and s-creatinine formulae do not improve prediction of GFR. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, p. 2425-2426, 2008.

VAN BIESEN, W. *et al.* The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, p. 77-83, 2006.

VAN DER VELDE, M. *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. **Kidney International**, v. 79, p. 1341-1352, 2011.

VENDRAME, L. S.; SCATTOLINI, M.; BRITO, V. P. Hipomagnesemia. *In*: LOPES, R. D. **Equilíbrio ácido-base e hidroeletrólítico**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 171-8.

VENKATARAMAN, V. *et al.* Association of glycated hemoglobin with carotid intimal medial thickness in Asian Indians with normal glucose tolerance. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 6, p. 526-530, nov./dec. 2012.

VETTER, T.; LOHSE, M. J. Magnesium and the parathyroid. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 11, p. 403-410, 2002.

VILAYUR, E.; HARRIS, D. C. Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? **Nature Reviews Nephrology**, v. 5, p. 375-383, 2009.

VORMANN, J. Magnesium: nutrition and metabolism. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 24, n. 1, p. 27-37, 2003.

WANG, J. C.; BENNETT, M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. **Circulation Research**, v. 111, n. 2, p. 245-259, jul. 2012.

WANG, S. *et al.* pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 126, p. 947-950, 2002.

- WANG, X. R. *et al.* Predictors of coronary artery calcification and its association with cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 43, n. 1, p. 1172-1179, dec. 2021.
- WANNAMETHEE, S. G. *et al.* Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, p. 873-882, 2018.
- WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic kidney disease. **Lancet**, v. 389, p. 1238-1252, 2017
- WONG, N. D. *et al.* Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age and sex-specific quartiles. **American Heart Journal**, v. 143, p. 456-459, 2002.
- WORKINGER, J. L.; DOYLE, R. P.; BORTZ, J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1202, sep. 2018.
- WOUTERS, O. J. *et al.* Narva Early chronic kidney disease: diagnosis, management and models of care. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, p. 491-502, 2015.
- WYSKIDA, K. *et al.* Daily magnesium intake and hypermagnesemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 22, p. 19, 2012.
- XIONG, J. *et al.* Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and metaanalysis. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 5, p. 791-802, mar. 2019. doi: 10.1007/s40620-019-00601-6.
- YAMAGAMI, K. *et al.* Coronary arterial calcification is associated with albuminuria in type 2 diabetic patient. **Diabetes Obesity Metabolism**, v. 7, n. 4, p.390-6, 2005.
- YOKOYAMA, S. *et al.* Combined effects of magnesium deficiency and an atherogenic level of low density lipoprotein on uptake and metabolism of low density lipoprotein by cultured human endothelial cells. II. Electron microscopic data. **Magnesium Research**, v. 7, p. 97-105, 1994.
- YORIFUJI, M. *et al.* Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, v. 22, p. 342-350, 2018.
- YOSHIDA, H.; KISUGI, R. Mechanisms of LDL oxidation. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 23-24, p. 1875-1882, dec. 2010.
- YUAN, J. *et al.* Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. **Transplantation Proceedings**, v. 37, p. 1892-1895, 2005.
- YUAN, Q. *et al.* C-STRIDE study group. Urinary magnesium predicts risk of cardiovascular disease in Chronic Kidney Disease stage 1-4 patients. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 2394-2400, apr. 2021.

ZAIDI, S. *et al.* The anticancer potential of metformin on prostate cancer. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 22, n. 3, p. 351-361, sep. 2019.

ZANELLA, M. T. Microalbuminúria: Fator de Risco Cardiovascular e Renal Subestimado na Prática Clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 313-321, 2006.

ZEPER, L. W.; DE BAAIJ, J. H. F. Magnesium and calciprotein particles in vascular calcification: the good cop and the bad cop. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 28, n. 4, p. 368-374, jul. 2019.

ZHANG, A. H. *et al.* Natural history of CKD stage 4 and 5 patients following referral to renal management clinic. **International Urology and Nephrology**, v. 41, p. 977-982, 2009.

ZHANG, Y. *et al.* Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 8, p. 1572-1576, aug. 2014.

ZHANG, L. N.; WILSON, D. W.; CUNHA, V. Endothelial NO synthase deficiency promotes smooth muscle progenitor cells in association with upregulation of stromal cell-derived factor-1alpha in a mouse model of carotid artery ligation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 26, n. 4, p. 765-772, 2006.

ZHONG, J.; YANG, H. C.; FOGO, A. B. A perspective on chronic kidney disease progression. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 312, n. 3, p. F375-F384, 2017.

ZOCCALI, C.; RUGGENENTI, P.; PERNA, A. *et al.* Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 10, p. 1923-1930, 2011.

ZOU, Z. G. *et al.* TRPM7, Magnesium, and Signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. E1877, 2019.

APÊNDICE A – Artigo publicado na revista International Journal of Nephrology and Renovascular Disease

Correlation Between Parathyroid Hormone Levels with Urinary Magnesium Excretion in Patients with Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Nephrology and Renovascular Disease

Raimunda Sheyla Carneiro Dias,¹
Dyego José de Araújo Brito,¹
Elisângela Milhomem dos Santos,²
Rayanna Cadilhe de Oliveira Costa,³
Andrea Martins Melo Fontenele,⁴
Elane Viana Hortega Furtado,¹
Joyce Santos Lages,⁵
Alicione Miranda dos Santos,⁶
Elton Jonh Freitas Santos,⁷
Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro,¹
Maria Célia Cruz Diniz,⁸
Carla Déa Trindade Barbosa,⁹
Alessandra Costa de Sales Muniz,¹⁰
Ana Karina Teixeira da Cunha França,¹¹
Natalino Salgado Filho,¹²
Denizar Vianna Araújo,¹³
Mário Bernardo-Filho¹⁴

¹Center for Prevention of Kidney Diseases, University Hospital of the Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; ²Nursing Department, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; ³Public Health Department, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; ⁴Department of Medicine I, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil; ⁵Department of Internal Medicine, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ⁶Laboratory of Mechanical Vibrations and Integrative Practices, Department of Biophysics and Biometrics, Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes and Polyclinic Américo Piquet Carneiro, University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Disorders of mineral metabolism occur in most patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this work was to correlate parathyroid hormone (PTH) levels with urinary magnesium excretion in patients with non-dialysis dependent CKD.

Methods: Cross-sectional study. Concentrations of creatinine, magnesium, calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and alkaline phosphatase (ALP) were determined in blood samples. The assessment of urinary magnesium levels was performed by means of total daily excretion and by the excretion fraction (FEMg).

Results: The study evaluated 163 patients with a mean age of 60.7 ± 11.7 years and 51.0% were male. In the highest quartile of PTH (>89.5 pg/mL), the mean levels of FEMg and ALP were higher ($p < 0.05$). In the unadjusted regression analysis, the following variables were related to serum PTH levels: FEMg (odds ratio (OR) = 1.12; 95% confidence intervals (CI): 1.02–1.23), calcium (OR = 0.45; 95% CI: 0.22–0.90), ALP (OR = 1.02; 95% CI: 1.00–1.03) and eGFR (OR = 0.92; 95% CI: 1.00–1.03). After an adjusted analysis, only one FEMg and ALP will remain correlated with PTH.

Conclusion: In patients with non-dialysis dependent CKD, FEMg and ALP were some variables that remained associated with PTH.

Keywords: magnesium, parathyroid hormone, kidney diseases

Background

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem and is characterized by a slow progressive and irreversible loss of kidney function.¹ With the progression of kidney disease, changes in mineral metabolism are observed, such as hypocalcaemia, hyperphosphatemia, decreased levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and elevated parathyroid hormone (PTH), constituting secondary hyperparathyroidism.^{2,3}

Disorders of mineral metabolism that occur in almost all patients with CKD in the most advanced stages of the disease are associated with bone loss and fractures, cardiovascular disease, inflammation and increased mortality. Although calcium and vitamin D have been the focus of bone health, other vitamins and minerals have been investigated.⁴ Magnesium (Mg) has attracted the interest of researchers, as a significant association has been identified between bone mineral density and levels of Mg, an essential micronutrient with a wide range of metabolic, structural and regulatory functions.^{5–7}

Correspondence: Raimunda Sheyla Carneiro Dias
Tel +55 98 981545296
Email sheylak75@yahoo.com.br

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S282106

International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2020:13 341–348

341

© 2020 Carneiro Dias et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v4.0) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial use of the work is permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

APÊNDICE B – Artigo publicado na revista International Journal of Science and Research Methodology



Human Journals

Research Article

February 2021 Vol.:17, Issue:4

© All rights are reserved by Dyego Jose de A. Brito et al.

Effect of Serum and Urinary Magnesium Levels on the Progression of Renal and Atherosclerotic Disease in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (MAG-PROGRESS STUDY): Methodological Design of the Cohort Study



Dyego Jose de A. Brito^{1,7}, Raimunda Sheyla Carneiro Dias^{1,7}, Elisangela Milhomem dos Santos², Maria Célia Cruz Diniz¹, Erika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro^{1,7}, Andrea Martins Melo Fontenele¹, Elton Jonh Freitas Santos¹, Enedino Fontes da Silva-Neto¹, Paulo Cezar Dias⁵, Alessandra Costa de Sales Muniz⁶, Carla Dea Trindade Barbosa⁶, Joyce Santos Lages³, Alcione Miranda dos Santos³, Gyl Eanes Barros Silva¹, Natalino Salgado-Filho¹, Mario Bernardo-Filho⁷, Denizar Vianna Araújo⁷

¹Department of Nephrology, University Hospital of Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil

²Department of Nurse, Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil ³Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil

⁴Department of Medicine I, Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil ⁵Department of Cardiology, Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil

⁶Department of Clinical Analysis, University Hospital of Federal University of Maranhão, São Luis, (Maranhão) Brazil

⁷Post-graduate Program of Medical Science of Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro (Rio de Janeiro) Brazil

Submitted: 03 January 2021

Revised: 23 January 2021

Accepted: 12 February 2021



HUMAN JOURNALS

www.ijsrm.humanjournals.com

Keywords: Serum Magnesium, Fractional Excretion of Magnesium, Chronic Kidney Disease, Atherosclerosis

ABSTRACT

Background: Several evidences suggest that low serum magnesium (Mg) might be a risk factor for developing kidney disease. In addition, Mg deficiency is associated with an increased risk of cardiovascular events and vascular calcification. **Methods:** A cohort study will be conducted in a sample of 152 patients with eGFR of 15-59 mL/min/1.73m², at the University Hospital of the Federal University of Maranhão. Patients will be evaluated at three different time's points: t1 (enrolment), t2 (12 months), and t3 (24 months), for the clinical, laboratory, and imaging findings. The following primary outcomes will be assessed: 1) decrease in eGFR > 5 mL/min/1.73m² per year or need for renal replacement therapy; 2) increase in the carotid intima-media thickness (cIMT) or increase in the coronary calcium score (CCS); 3) increase in albuminuria. Other outcomes such as cardiovascular events and mortality will also be evaluated. **Results:** The study included 152 patients with CKD, with a mean age of 60.2 (11.9) years and an equal proportion between genders, 57.2% had albuminuria > 30mg/24h and 42.1% had FEMg > 6.1%. Were identified 38.8% of patients with cIMT > 0.9 mm and 65.1% with coronary calcification. It was observed that the highest tertiles of FEMg were related to lower eGFR (p < 0.01) and to the highest levels of albuminuria (p = 0.02). **Conclusion:** The study is expected to provide information about the prevalence of Mg disorders and their repercussions on the progression of chronic kidney and atherosclerosis in CKD patients on conservative treatment followed for 24 months.

ANEXO A – Submissão de artigo para revista científica – International Journal of Nephrology and Renovascular Disease



open access to scientific and medical research

Advanced search

[Home](#)
[Journals](#)
[Why publish with us?](#)
[Editorial Policies](#)
[Author Information](#)
[Peer Review Guidelines](#)
[Open Outlook](#)

[Hot topics](#)
[Podcasts](#)

[Go to Dashboard](#)

Back to [Manuscript status](#) • ID: 403783

Submission Details

Sub ID: 403783

Editorial Team Contact: [Natasha Hodgkinson](#)

Manuscript Title: Factors Associated with Coronary Calcification and Carotid Thickening Progression in Non-dialytic Chronic Kidney Disease Patients

Journal: International Journal of Nephrology and Renovascular Disease
[- [Aims and Scope](#)]

Contact Person: Dr Brito

Submitted On: 8 Jan 2023

Status: 1A - UNEVALUATED NEW SUBMISSION

Article type: Original Research

Number of Authors: 11

Submission history

1 [Submission](#) 

6 January 2023 Submission created

8 January 2023 Submission submitted + Editorial checks

Uploaded Files

403783-ms.docx (403783-ms.docx) MANUSCRIPT FILE	January 08 2023 11:07:16	Download
403783-figure-2.jpg (403783-figure-2.jpg) FIGURES	January 08 2023 06:27:41	Download
403783-figure-1.jpg (403783-figure-1.jpg) FIGURES	January 08 2023 06:27:19	Download
403783-cover-letter-1100d.pdf (403783-cover-letter-1100d.pdf) COVER LETTER	January 08 2023 07:46:32	Download

Email History

Sent date	Subject	
2023-01-08 11:11:41	Manuscript submitted to Dove Medical Press	View
2023-01-08 11:18:57	Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest [ID 403783] Completed	View

Please note email attachments will not be available in the Email History. Please check your email inbox for the relevant attachments. If you have any queries, please email the Editorial Team contact: [Natasha Hodgkinson](#)

My Dovepress

Logged In as Dr José de Araújo Brito

Manuscript Status (2)

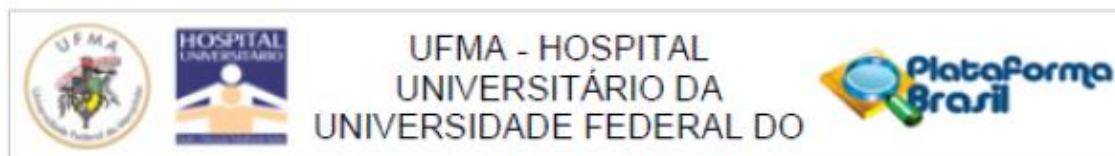
Author Resources

- Manuscript Preparation
- Figures and tables
- Supplementary data
- Clinical trials registration
- Research ethics and consent
- Authorship
- Terms of Publication

Social Media



ANEXO B – Aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP HU-UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E URINÁRIOS DE MAGNÉSIO COM A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL E ATHEROSCLERÓTICA EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA

Pesquisador: DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94058918.1.0000.5086

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.819.965

Apresentação do Projeto:

O íon magnésio é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular e desempenha um importante papel na função celular, estando envolvido em mais de 300 reações enzimáticas do organismo (BARBAGALLO et al., 2003). É um cofator de enzimas do metabolismo glicídico, lipídicos, proteínas e ácidos nucleicos, na síntese de transportadores de hidrogênio, e todas as reações envolvendo a formação e uso de trifosfato de adenosina – ATP (DURLACH e BARA, 2000). Em condições normais, o organismo humano adulto contém entre 21 e 28 g de magnésio (MUÑOZ et al., 2005), com sua distribuição compartimental feita da seguinte forma: tecido ósseo (53%), tecido muscular (27%), tecidos moles (19%), eritrócitos (0,5%) e plasma (0,3%). O magnésio encontrado no plasma está dividido em 55% na forma ionizada e 45% ligados às proteínas plasmáticas ou quebrado como ânions divalentes, tais como fosfato e sulfato (MARINO, 2000). A absorção de magnésio ocorre no intestino delgado (jejuno e íleo), variando entre 11% e 65% do total ingerido (SWAMINATHAN, 2003). A circulação é feita ligado a albumina e ele é armazenado nos ossos, músculos e em tecidos moles e líquidos corporais. Sua excreção pela via urinária é de 1,4 mg/Kg/dia e fecal de 0,5 mg/Kg/dia. Os rins conservam o magnésio de forma eficiente, em particular quando sua ingestão está baixa (DUARTE, 2003). O rim é considerado o principal regulador dos níveis corporais de magnésio, sendo capaz de eliminar 100% do magnésio filtrado em caso de sobrecarga (BASSO et al., 2000). A concentração plasmática do magnésio varia entre

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: oep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

1,6 e 2,3 mg/dL. O fato de ser abundante íon intracelular aliado à baixa quantidade plasmática torna a medição do magnésio no plasma uma forma menos fidedigna para avaliação do seu real estado de deficiência ou sobrecarga no organismo. Em condições de deficiência, as maiores perdas orgânicas ocorrem nos ossos (MUÑOZ et al., 2005; MARINO, 2000). Níveis reduzidos de magnésio estão relacionados com estresse oxidativo, estado pró-inflamatório, disfunção endotelial, agregação plaquetária, resistência à insulina, hiperglicemia (MAZUR et al., 2007) e a progressão de doença renal (SAKAGUCHI et al., 2018). A deficiência de magnésio em associação com uma dieta rica em gorduras saturadas ou agentes calcêmicos afeta as artérias desenvolvendo a aterosclerose. As lesões induzidas pela deficiência de magnésio na parede das artérias de pequeno e médio calibre são caracterizadas por edema e espessamento da camada íntima e elasticidade interna fragmentada, às vezes com gotículas lipídicas (NIELSEN, 2018; SEELING, 1989). Dessa forma, a deficiência de magnésio aumenta a lesão do endotélio vascular, aumenta a concentração de lipoproteína de baixa densidade e a modificação oxidativa e, portanto, promove o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose (SHIVAKUMAR, 2001; SHERER et al., 2001).

Hipótese:

1- Pacientes com níveis reduzidos de magnésio sérico e aumentados de magnesiúria apresentam maior velocidade de progressão da Doença Renal Crônica, avaliada pela redução da taxa de filtração glomerular? 2- Pacientes com níveis reduzidos de magnésio sérico e aumentados de magnesiúria apresentam maior velocidade de progressão da doença aterosclerótica, avaliada pelo escore de cálcio coronariano e espessamento médio-intimal de carótidas? 3- A razão magnesiúria/creatininúria em amostra isolada de urina pode ser utilizada em substituição da dosagem de magnésio em urina de 24 horas?

Metodologia Proposta:

DELINEAMENTO DO ESTUDO: Trata-se de um estudo prospectivo, do tipo coorte, com uma amostra de 150 pacientes portadores de DRC estágios 3A, 3B e 4 em acompanhamento no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) do HUUFMA. **COLETA DE DADOS:** será aplicado questionário com o objetivo de obter informações referentes aos dados demográficos, socioeconômicos e clínicos. As informações clínicas, laboratoriais e de imagem serão obtidas através de testes específicos em 05 (cinco) momentos: t1 (inclusão), t2 (6 meses), t3 (12 meses), t4 (18 meses) e t5 (24 meses). a) Variáveis demográficas e sociais: sexo, idade, escolaridade e renda. O critério utilizado para definição de cor da pele será a auto-atribuição. A informação relacionada

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: oep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

à escolaridade será categorizada em anos de estudo: 0-4 anos, 5-8 anos e >8 anos. A renda será categorizada em salário mínimo. b) Variáveis clínicas: Para definição da DRC serão consideradas duas avaliações prévias da função renal, com intervalo mínimo de 3 meses, conforme orientação do KDIGO (2013). Serão considerados portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus pacientes com diagnóstico médico prévio e que estejam em uso de medicamento específico. A aferição da pressão arterial será realizada através do método oscilométrico com a utilização do aparelho Omron 705-IT. Também serão questionados antecedentes de acidente vascular cerebral e eventos coronarianos. O tabagismo será definido como consumo atual de 1 cigarro/dia e etilismo como consumo de bebida alcoólica 1 vez/semana. Será investigado o uso regular de medicamentos. c) Avaliação do estado nutricional: a aferição do peso corporal será realizada com o auxílio de uma balança calibrada (Filizola®, Brasil). A estatura será obtida com o auxílio de um estadiômetro portátil (Altuxata®, Brasil) com escala de 0 a 220 cm e precisão de 0,1 cm. Peso (kg) e altura (m) serão aferidos para cálculo do índice de massa corporal. Serão coletadas ainda informações sobre a circunferência da cintura (CC) e circunferência do quadril (CQ). d) Índice tornozelo-braquial: as medidas pressóricas serão realizadas nos quatro membros durante o exame clínico habitual com dois esfigmomanômetros oscilométricos automáticos, previamente validados. Será realizado o cálculo do ITB de cada membro a partir dos dados obtidos, utilizando-se a fórmula: $ITB = (PAS_t / PAS_b)$ [PAS_t = PAS do tornozelo; PAS_b = PAS do braço]. e) Variáveis laboratoriais: amostras venosas serão colhidas após jejum máximo de 12 horas e incluirão as seguintes dosagens: creatinina, magnésio, cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), 25-OH vitamina D, perfil lipídico, glicemia e ácido úrico. As excreções urinárias de magnésio e creatinina serão dosadas em urina de 24h e amostra isolada. Albuminúria só será avaliada em amostra isolada, sendo o seu valor obtido através da razão albuminúria/creatininúria (RAC). A avaliação dos níveis urinários de magnésio será realizada através da excreção diária total e pela fração de excreção. f) Estimativa da taxa de filtração glomerular: a TFG será estimada através da fórmula derivada do estudo CKD-EPI, utilizando a creatinina como referência para o cálculo. A partir dos resultados encontrados, será possível obter o estadiamento da DRC. g) Ultrassonografia bidimensional das artérias carótidas: O exame ultrassonográfico de carótida será realizado por um único examinador experiente e cego para as informações clínico-laboratoriais. Serão considerados valores normais quando $EMIC < 0,9mm$ e alterados quando $EMIC \geq 0,9mm$. h) Tomografia computadorizada de artérias coronarianas: As imagens serão obtidas por meio de um scanner de tomografia computadorizada (TC) de 64 detectores (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japão) sem uso de contraste. O resultado será dado como positivo na presença de escore de cálcio

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

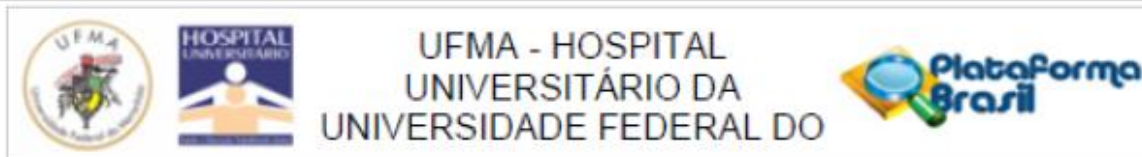
UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

maior do que zero.

Critério de Inclusão:

- Portadores de DRC estágios 3A, 3B e 4 (TFG entre 15-59mL/min/1,73m²);
- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Acompanhamento regular no CPDR/HUUFMA no ano de 2017;
- Os consentirem a participação no estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Metodologia de Análise de Dados:

Primeiramente, será realizada a análise descritiva das variáveis em estudo. As variáveis numéricas estão apresentadas por meio de média e desvio padrão e as categóricas por frequências e porcentagens. O teste Shapiro Wilk será usado para avaliar a normalidade das variáveis numéricas. Para avaliar os preditores de lesões cardiovasculares e progressão de doença renal serão utilizadas as análises univariadas e multivariadas por regressão logística. A análise de sobrevida será realizada por regressão de Cox e curvas de Kaplan-Meier. O critério de entrada para a variável no modelo multivariado será que a mesma apresente um valor $p < 0,20$ na análise univariada, permanecendo no modelo final apenas aquelas com $p < 0,05$. Os dados serão analisados com o auxílio do software Stata 14.0.

Desfecho Primário: • Aumento da espessura médio-intimal ou do escore coronariano de cálcio; • Episódio de infarto agudo do miocárdio ou angina pectoris; • Mortalidade cardiovascular; • Queda da filtração glomerular $> 5\text{mL/min/1,73m}^2$ no intervalo de 1 ano.

Desfecho Secundário:

- Mudança no estágio da DRC;
- Internação (outras causas, exceto cardiovascular);
- Mortalidade (outras causas, exceto cardiovascular).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a associação dos níveis séricos e urinários de magnésio com a progressão da doença renal e aterosclerótica em portadores de doença renal crônica não-dialítica.

Objetivo Secundário:

- Classificar os pacientes de acordo com o estágio da DRC;
- Determinar os níveis séricos e

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: oep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

urinários de magnésio no grupo estudado; •Avaliar a relação entre estágio da doença renal e os níveis séricos e urinários de magnésio; •Verificar a correlação entre os níveis séricos e urinários de magnésio, nos diferentes estágios da DRC, com a presença de lesões ateroscleróticas; •Identificar a velocidade de progressão da DRC de acordo com os níveis séricos e urinários de magnésio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

No local da coleta de sangue poderá aparecer um hematoma, o que será prevenido com a compressão local após a retirada da agulha; a tomografia do coração emite níveis mínimos de radiação. Há ainda a possibilidade de constrangimento com a Realização de alguns questionamentos durante a entrevista. Diante destes riscos, os pesquisadores se responsabilizarão em proporcionar assistência imediata e integral a todos os sujeitos. Benefícios:

A pesquisa trará como benefício direto para o sujeito da pesquisa a possibilidade de realizar diagnóstico de aterosclerose subclínica, ao investigar a presença de lesões coronarianas e carotídeas, podendo tratá-las, evitando a ocorrência de sérias complicações, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC). Além disso, será possível saber se os níveis de séricos e urinários de magnésio estão normais e se interferem no aparecimento dessas lesões. Caso seja identificada alguma alteração significativa em qualquer um dos testes que comprometa a integridade do sujeito da pesquisa, o mesmo será encaminhado para tratamento especializado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa possui relevância científica e social pois possibilitará, entre outras coisas, diagnosticar a aterosclerose subclínica ao investigar a presença de lesões coronarianas e carotídeas, podendo tratá-las, evitando a ocorrência de sérias complicações, tais como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) e contribuir com a literatura científica sobre a temática;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Dispensa do TCLE, Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. 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

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

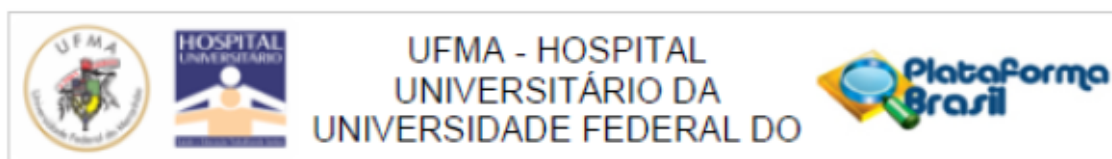
UF: MA

Telefone: (98)2109-1250

Município: SAO LUIS

CEP: 65.020-070

E-mail: oep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

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	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1182203.pdf	07/08/2018 19:58:29		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	07/08/2018 19:57:18	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_word_alteracao_no_TCLE.doc	07/08/2018 19:49:27	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	07/08/2018 19:47:55	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Responsabilidade_financeira.pdf	19/07/2018 16:42:43	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso.pdf	19/07/2018 16:42:32	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 2.819.965

Declaração de Pesquisadores	Termo_de_anuencia.pdf	19/07/2018 16:42:06	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	19/07/2018 16:40:40	DYEGO JOSE DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	19/07/2018 16:39:46	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	19/07/2018 16:38:41	DYEGO JOSE DE ARAÚJO BRITO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 14 de Agosto de 2018

Assinado por:

Rita da Graça Carvalhal Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br