



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Cecília Malheiro Cury

**ASSOCIAÇÃO ENTRE EXCREÇÃO URINÁRIA DE SÓDIO E
DESFECHOS: FALÊNCIA RENAL E ÓBITO EM PACIENTES
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO NÃO
DIALÍTICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

**Botucatu
(2019)**

Cecília Malheiro Cury

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXCREÇÃO URINÁRIA DE
SÓDIO E DESFECHOS: FALÊNCIA RENAL E ÓBITO
EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
TRATAMENTO NÃO DIALÍTICO

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de
Botucatu, para obtenção do título de Mestra em
Fisiopatologia em Clínica.

Orientador: Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Botucatu

(2019)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cury, Cecília Malheiro.

Associação entre excreção urinária de sódio e desfechos
: falência renal e óbito em pacientes com doença renal
crônica em tratamento não dialítico / Cecília Malheiro
Cury. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Luis Cuadrado Martin

Capes: 40101002

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal crônica. 3.
Urina. 4. Sódio - Excreção.

Palavras-chave: doença renal crônica; excreção urinária de
sódio; falência renal .

Cecília Malheiro Cury

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: **Prof. Adjunto Luis Cuadrado Martin**

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP

Prof. Dr. Pasqual Barretti

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB/UNESP

Dra. Milene Peron Rodrigues Losilla

Faculdade: Universidade do Sagrado Coração

Botucatu, 25 de fevereiro de 2019.

Agradecimientos

Ao Prof. Adjunto **Luis Cuadrado Martin**, por todos os ensinamentos e orientação, permitindo desenvolver meu crescimento pessoal e profissional no período do mestrado.

A minha família, por todo o suporte, paciência e amor que demonstraram durante essa fase de estudos e trabalhos.

À equipe da seção de pós-graduação e a secretária do programa de Fisiopatologia em Clínica Médica, **Ana Mengue**, pelo atendimento prestado, pelos esclarecimentos e competência.

Aos Docentes do Programa Fisiopatologia em Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Sumário

Resumo	14
Abstract	16
1. Introdução	18
2. Objetivo	23
3. Casuística e Métodos.....	25
4. Resultados	29
5. Discussão.....	40
6. Conclusão	46
7. Referências.....	48
8. Anexo	54

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal 32

Tabela 2. Dados laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal..... 33

Tabela 3. Regressão de Cox múltipla dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal 34

Tabela 4. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito.....36

Tabela 5. Dados laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito.37

Tabela 6. Regressão de Cox múltipla dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito.....38

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma29

Figura 2. Associação entre excreção urinária de sódio e risco de falência renal (Análise de Cox)34

Lista de Siglas e Abreviações

DRC	Doença Renal Crônica
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
IECA	Inibição da Enzima Conversora da Angiotensina
REIN	Eficácia do Ramipril na Nefropatia
PTH	Hormônio da Paratormônio
IMC	Índice de Massa Corporal
g	Gramas
Cl. Creatinina	Clearence de creatinina
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes melito
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
HAS	Hipertensão Arterial sistêmica
OMS	Organização Mundial da Saúde
Índice	Proteinúria/cratininúria

Resumo

Fundamento: A doença renal crônica (DRC) é um desafio ao sistema de saúde devido à prevalência crescente, aumento dos riscos de falência renal com dependência de diálise, bem como de doenças cardiovasculares e morte prematura. O sódio dietético atua diretamente na pressão arterial, além de atenuar os efeitos anti-hipertensivos e anti-proteinúricos dos medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Entretanto, se a ingestão de sódio afeta a falência renal e óbito permanece incerta.

Objetivo: Investigar a associação entre a excreção urinária de sódio, a ocorrência de falência renal e óbito em pacientes com DRC em tratamento não dialítico. **Casuística e Métodos.**

Estudo de coorte retrospectivo com 205 pacientes renais crônicos em tratamento não dialítico acompanhados no ambulatório de DRC da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP com idade superior a 18 anos, ambos os sexos, média de clearance de creatinina de 26 (19-41) ml/min por 1,73 m² e proteinúria de 0,3 (0,17-0,6) g/24 horas. Critério de inclusão foi definido como pacientes que apresentavam duas amostras de sódio urinário de 24 horas. Critérios de exclusão foram pacientes que receberam diálise previamente em um período de 01 mês antes da realização da coleta exames, em fase maligna de hipertensão, portadores de insuficiência hepática, alcoolistas, diagnosticados com neoplasias malignas e presença de exame bioquímico com valores discrepantes da média populacional. Para mensurar a ingestão de sódio foram coletadas duas amostras de sódio urinário de 24 horas no período de 49 meses (10/2006-11/2010). Os pacientes foram categorizados em quintis de acordo com os valores crescentes da média das duas amostras de sódio urinário. Os desfechos avaliados foram: falência renal (início da terapia substitutiva renal) e óbito. A sobrevivência dos pacientes foi analisada pelo modelo de regressão de Cox múltiplo ajustados para idade, clearance de creatinina, tabagismo e índice (proteinúria/creatininúria). Em todos os testes a significância estatística foi definida como $p < 0,05$. **Resultados:** Durante o período de seguimento 125 meses (10/2006-03/2017) houve 52 óbitos (25,3%) e 37 indivíduos (18%) que evoluíram para falência renal. Ao analisar a falência renal, considerando-se o 1º quintil (excreção urinária de sódio inferior a 2,51g/dia) como referência, 2º quintil (2,52 e 3,11g/dia) apresentou um *HR* de 0,245 (95% confidence interval [95% CI] 0,660-0,912) $p=0,036$; os *HR* dos demais quintis não apresentaram significância estatística em relação ao 1º quintil. Não houve associações estatisticamente significantes entre os quintis de excreção urinária de sódio e óbito. **Conclusões:** Estes dados indicam que a excreção urinária de sódio no intervalo entre 2,52 e 3,11 g/dia associou-se a menor risco de falência renal, sem associação com o desfecho óbito. Este resultado sugere a ingestão de sódio acima da recomendação da Organização Mundial de Saúde.

Palavras-Chave: doença renal crônica, excreção urinária de sódio, falência renal, óbito, tratamento não dialítico.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a challenge to the health system due to increasing prevalence, increased risks of kidney failure with dialysis dependence, as well as cardiovascular disease and premature death. Dietary sodium acts directly on blood pressure, in addition to attenuating the antihypertensive and anti-proteinuric effects of drugs that act on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). However, if sodium intake affects renal failure and death remains uncertain. **Objective:** Investigate the association between urinary sodium excretion, the occurrence of renal failure and death in patients with CKD in non-dialytic treatment. **Casuistry and Methods.** A retrospective cohort study of 205 chronic non-dialytic renal patients attended at the DRC outpatient clinic of Botucatu Medical School, UNESP, aged 18 years and older, both sexes, creatinine clearance from 26 (19-41) ml / min per 1,73 m² and proteinuria of 0.3 (0.17-0.6) g / 24 hours. Inclusion criteria were defined as patients who had two 24-hour urinary sodium samples. Exclusion criteria were patients who underwent dialysis previously in a period of 01 month prior to the collection of exams, in the malignant phase of hypertension, with hepatic insufficiency, alcoholics, diagnosed with malignant neoplasms and presence of biochemical examination with values that differ from the population mean. To measure sodium intake, two 24-hour urinary sodium samples were collected in the 49-month period (10 / 2006-11 / 2010). Patients were categorized into quintiles according to the increasing mean values of the two urinary sodium samples. Outcomes evaluated were: renal failure (onset of renal replacement therapy) and death. Patient survival was analyzed by the multiple Cox regression model adjusted for age, creatinine clearance, smoking, and index (proteinuria / creatininuria). Statistical significance was defined as $p < 0.05$ in all tests. **Results:** During the follow-up period 125 months (10 / 2006-03 / 2017) there were 52 deaths (25.3%) and 37 individuals (18%) who developed renal failure. When analyzing renal failure, considering the 1st quintile (urinary sodium excretion below 2.51 g / day) as a reference, 2nd quintile (2.52 and 3.11 g / day) presented a HR of 0.245 (95% confidence interval [95% CI] 0.660-0.912) $p = 0.036$; the HR of the other quintiles did not present statistical significance in relation to the first quintile. There were no statistically significant associations between the quintiles of urinary sodium excretion and death. **Conclusions:** These data indicate that urinary sodium excretion in the range of 2.52 to 3.11 g / day was associated with a lower risk of renal failure, without association with the outcome of death. This result suggests sodium intake above the World Health Organization recommendations.

Keywords: chronic kidney disease, urinary sodium excretion, renal failure, death, non-dialytic treatment.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) atualmente consiste em um grande problema de Saúde Pública, devido não apenas ao aumento da prevalência, mas também ao excesso de gastos públicos, a necessidade de terapia substitutiva (1) e aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (2-4). Análise do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demonstrou que cerca de 13% da população adulta dos EUA apresentam algum grau de perda da função renal (5). Já segundo os dados nacionais sobre diálise crônica, até julho de 2016, as taxas de prevalência e incidência de pacientes em tratamento dialítico apresentaram tendência a permanente crescimento anual (6,7).

A doença renal crônica é definida como alterações heterogêneas por um período superior a 3 meses, que afetam a estrutura e função renal, com múltiplas causas e implicações para a saúde (8). Para o diagnóstico da DRC são utilizados os seguintes parâmetros: taxa de filtração glomerular (TFG) alterada $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$; TFG normal ou próxima do normal $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, mas com evidência de dano renal parenquimatoso ou alteração de imagem (1). Já a progressão da DRC é entendida como a perda progressiva da função renal e tanto o tratamento quanto o prognóstico devem ser baseadas na classificação dos estágios da TFG (1).

Existem dois tipos de tratamento para DRC: o tratamento conservador e a terapia renal substitutiva (TRS) (1). O tratamento conservador é usado nos estágios que precedem a terapia substitutiva renal. Consiste em uma série de medidas que tem como objetivos: retardar a progressão da DRC, aumentar a sobrevida, preparar o paciente para uma possível TRS e melhorar a qualidade de vida (1). O manejo clínico deve intervir no tratamento dos fatores modificáveis da progressão da DRC e doença cardiovascular: controle da glicemia e hipertensão arterial (9), dislipidemias

(10), obesidade (11), tabagismo (12) e adequação do estilo de vida. A dieta desempenha um papel importante e o suporte nutricional é necessário na DRC em todos os estágios e tipos de tratamento (13), com atenção especial para as necessidades proteicas (14) e de alguns micronutrientes como potássio (15), fósforo (16) e sódio (17).

As diretrizes da OMS recomendam um consumo de sódio de 2,0 g/dia para a população adulta (1,18). Contudo, dados recentes sobre a ingestão de sódio evidenciam que diferentes populações ao redor do mundo estão consumindo valores muito acima desta recomendação (19,20). A ênfase nesta recomendação é devido a relação direta entre o aumento do consumo deste nutriente e a respectiva elevação na pressão arterial (21-26). Contudo, diversos outros estudos enfatizam a associação de uma dieta excessiva em sódio com: obesidade e inflamação (20), acidente vascular cerebral (27), disfunção diastólica ventricular esquerda (28), estresse oxidativo (29-30), disfunção endotelial celular (31), doenças cardiovasculares (32-35), progressão da DRC (15, 36) , proteinúria (26,36), além de atenuar os efeitos anti-hipertensivos e anti-proteinuricos dos medicamentos que atuam no SRAA (37-38).

Nos rins, o excesso de sódio na dieta desencadeia lesões diretas e indiretas (17). O mecanismo complexo de lesão indireta envolve o aumento da pressão arterial e proteinúria o que conduz a lesões vasculares e renais respectivamente (39- 40). Estudos em modelos animais que abordaram a associação de uma dieta baixa em sódio observaram reduções significativas para a inflamação glomerular e intersticial, focos de glomeruloesclerose e gene pró infamatório TNF- alfa em modelos animais (42, . Já em humanos, uma baixa ingestão de sódio potencializa os efeitos anti-proteinuricos e anti-hipertensivos dos medicamentos que atuam no SRAA (42).

Independentemente da pressão arterial, a alta ingestão de sódio lesa diretamente os sistemas renal e vascular (17). Nota-se o aumento do estresse oxidativo, aumentando a geração e diminuindo a quebra de espécies reativas de oxigênio (38,48, 39-40). Além do mais, ocorre o estímulo à produção do fator de crescimento beta (TFG- β) que atua nas células mesangiais, intersticiais e epiteliais, desencadeando glomeruloesclerose, fibrose intersticial e depleção de células tubulares respectivamente (41). Os mesmos autores propõem a descrição clássica da patologia do fator de transformação de crescimento B. O TGF- β extracelular ativo ao formar um complexo oligomérico com receptores e proteínas Smad, transloca-se para o núcleo e ao interagir com outros fatores nucleares resulta em deposição de matriz extracelular e fibrose (41).

Os estudos clínicos realizados em populações com ausência de DRC que abordaram a excreção urinária de sódio e os diferentes desfechos têm apresentados resultados conflitantes. Embora, diversos estudos evidenciam uma relação direta entre o aumento da ingestão de sódio e os desfechos: progressão da DRC (15,36) e mortalidade (15,38), alguns demonstram uma relação inversa (39,40,41), além de outros apresentarem o desenho em curva J (42,23,43). Em populações com estabelecida DRC, pacientes com sódio urinário superior a 200 mEq/24h apresentaram prognóstico significativamente inferior para a falência renal (36). Outros autores sugerem que a excreção urinária de sódio ≥ 4.5 g/dia, comparada com < 2.7 g/dia, foi associado com 45% e 54% maior risco de mortalidade e progressão da doença respectivamente (15). Finalmente, outro estudo obteve uma

associação positiva entre a excreção urinária de sódio e eventos cardiovasculares quando a excreção urinária de sódio excedia 4 g/dia (44).

Assim tendo em vista a heterogeneidade dos dados da literatura, a proposta do presente trabalho consistiu em investigar a associação da excreção urinária de sódio com o risco de falência renal e óbito em uma coorte de 205 pacientes renais crônicos em tratamento não dialítico.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre a excreção urinária de sódio e desfechos: falência renal e óbito em pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico.

3. Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com idade acima de 18 anos e ambos os sexos. O critério de inclusão foi pacientes que apresentaram duas amostras de sódio urinário de 24 horas durante o período de inclusão. As duas amostras de sódio corresponderam aos dois primeiros resultados obtidos em análise dos prontuários. A inclusão dos pacientes ocorreu no período de 49 meses entre 10/2006 a 11/2010. Os pacientes que receberam diálise previamente em um período de 01 mês antes da realização dos exames, em fase maligna de hipertensão, portadores de insuficiência hepática, alcoolistas, diagnosticados com neoplasias malignas foram excluídos. Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (CAAE: 29354414.9.0000.5411).

As características sociodemográficas, histórico médico, comportamentos relacionados ao estilo de vida, medicamentos utilizados foram obtidos por intermédio da análise de prontuários e registrados em ficha padronizada. No ato da realização da consulta ambulatorial, foram obtidos o peso atual, pressões arteriais sistólica e diastólica e altura dos pacientes. Uma amostra de sangue foi retirada no mesmo local e data o qual permitiu a obtenção das dosagens séricas de: cálcio, ácido úrico, creatinina, fósforo, proteína C-reativa, potássio, albumina, sódio e hormônio da paratireoide. Solicitou-se aos participantes do estudo que coletassem amostras de urina de 24 horas nas duas consultas de realização dos exames bioquímicos. Os níveis urinários de sódio e potássio foram medidos por espectrofotometria de emissão de chama, a creatinina urinária foi medida pelo método de Jaffe e proteína total da urina foi medida pelo método da reação turbidimétrica. Todas as medições foram realizadas no laboratório do Hospital das Clínicas de Botucatu.

Para realização das estatísticas descritivas e análises de curva de sobrevivência, as variáveis contínuas foram calculadas através da média entre os resultados do 1º e 2º exames. Após a dosagem da excreção de sódio urinário, os valores foram categorizados em ordem crescente de acordo com os quintis de excreção urinária de sódio de 24 horas. Os participantes foram acompanhados por um período máximo de 125 meses (10/2006 até 03/2017) em visitas clínicas.

O desfecho primário foi considerado início de terapia dialítica. As informações sobre o início e a manutenção da diálise foram confirmadas nos registros da unidade de diálise ou na revisão de prontuários hospitalares. O desfecho secundário considerado foi óbito e as mortes foram confirmadas pelo atestado de óbito. Os pacientes livres de diálise ao final do período de seguimento, transferidos de serviço ou que perderam o segmento foram censurados na observação para o desfecho primário. Os pacientes vivos ao final do período de seguimento, transferidos de serviço ou que perderam o segmento foram censurados na observação para o desfecho secundário.

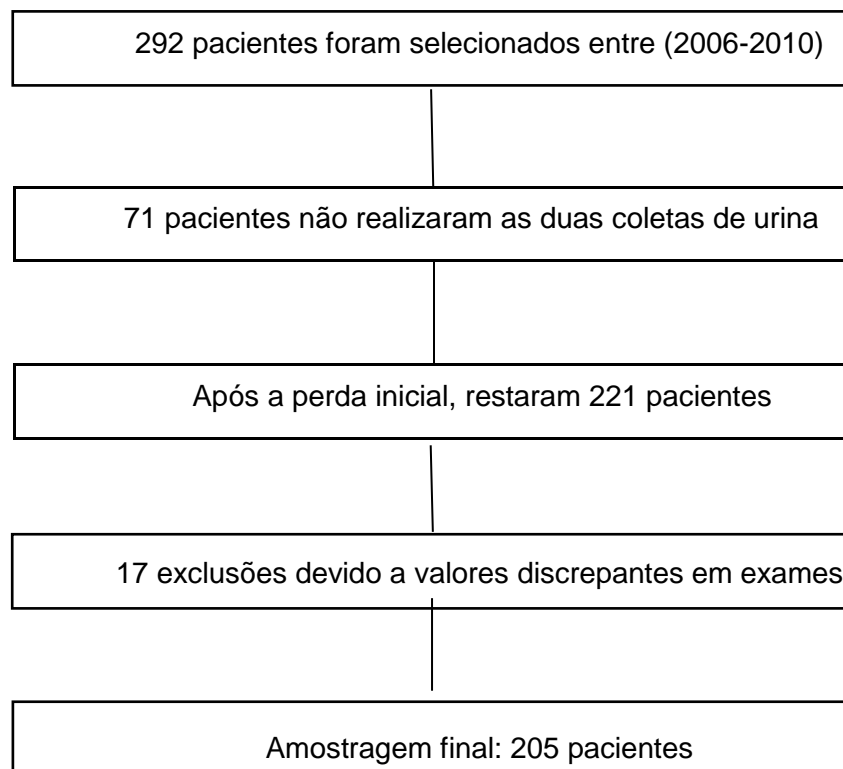
Os resultados dos dados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão, ou mediana seguida de intervalo interquartilico para os dados não paramétricos. Teste do qui-quadrado foi usado para comparar a frequências. Os dados não categóricos e distribuição normal foram comparados por teste “t” para amostras independentes e os de distribuição não paramétrica forma comparados pelo teste de Mann Whitney. A sobrevivência dos pacientes foi analisada por um modelo múltiplo de regressão proporcional de risco de Cox. Foram preservadas as variáveis que se associaram ao desfecho ao nível de $p < 0,05$. Para as variáveis

selecionadas que apresentaram colinearidade foi eleita a de maior significado clínico. Em todos os testes a significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

4. Resultados

Dos 205 participantes 53,1 % correspondiam ao sexo masculino, sendo a média de idade de $64,8 \pm 12,7$ anos. Entre as raças nota-se que a grande maioria dos participantes foi composta pela raça branca (94,7%). A escolaridade predominante foi composta pelos analfabetos e primeiro grau incompleto (80,5%). A etiologia da DRC que prevaleceu neste estudo foi a hipertensiva (40%) e acima de 50% dos pacientes evidenciavam a hipertensão e dislipidemias associadas a DRC. Em sua maioria utilizavam diuréticos associado a pelo menos 02 classes diferentes de anti-hipertensivos. Estes pacientes apresentaram uma média de $3,9 \pm 1,7$ g de excreção urinária de sódio. A média do clearance de creatinina foi de 26 ml/min, da proteinúria foi de 0,3 g/24 horas e índice (proteinúria/creatininúria) de 0,4 g/g.

Figura 1. Fluxograma.



Para esta análise, 292 pacientes foram selecionados previamente para o estudo, contudo foram excluídos 71 pacientes foram excluídos por não terem

realizados as duas coletas de urina de 24h. Além disso, houve ainda 17 exclusões devido a valores discrepantes nos exames bioquímicos. Finalmente, o estudo foi realizado com 205 pacientes do ambulatório de DRC em tratamento não dialítico da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (figura 1). Os pacientes que permaneceram no estudo foram categorizados em quintis compostos por 41 pacientes e os intervalos de excreção urinária de sódio em gramas foram definidos como: 1º quintil: 0,54-2,51 g; 2º quintil: 2,52-3,11 g, 3º quintil: 3,12-3,97 g, 4º quintil: 3,98-5,24g e 5º quintil: 5,26-13,80 g.

Durante o período de seguimento ocorreram 79 desfechos, isto é, 37 pacientes que iniciaram diálise, 52 que faleceram em seguimento ambulatorial e 01 paciente que foi transferido (censurado). Dentre os 37 pacientes que evoluíram para a falência renal, o menor número de eventos (10,8%) correspondia a excreção urinária de sódio na faixa entre 2,52-3,11 g (segundo quintil), porém sem atingir os níveis convencionais de significância estatística ($p=0,08$). Nestes pacientes que evoluíram para falência renal, as variáveis que evidenciaram uma diferença estatística foram: menor idade ($p < 0,01$), proporção superior de fumantes ativos ($p < 0,01$), menor clearance de creatinina ($p < 0,01$), maior creatinina sérica ($p < 0,01$), maior fósforo sérico ($p < 0,01$), maiores valores de proteinúria ($p < 0,01$), maiores valores da relação entre proteinúria e creatinúria ($p < 0,01$) e hormônio da paratireoide ($p < 0,01$) (tabelas 1 e 2).

Então, O modelo de regressão de Cox múltipla foi ajustado para os diferentes fatores de risco para a progressão da DRC: idade, tabagismo, clearance de creatinina, índice e os intervalos de excreção urinária de sódio. As variáveis creatinina sérica, fósforo sérico, proteinúria e PTH foram excluídas por apresentarem colinearidade com a clearance de creatinina. Os resultados demonstram que com o

aumento da idade, diminui-se o risco para falência renal HR (intervalo de confiança para 95 %- IC95%) de 0,956 (0,934-0,979), $p < 0,001$. Em pacientes fumantes ativos, o risco para o desfecho renal eleva-se em 4,24 (1,687-10,689), $p=0,02$ em comparação aos não fumantes. Quanto maior o clearance de creatinina, menor o risco para a entrada em diálise HR 0,941 (0,910-0,973) $p < 0,001$. E o aumento da excreção da relação entre a proteinúria pela creatinúria (índice) apresentou um hazard ratio-HR de 1,5 (1,179-1,910), $p=0,001$ na ocorrência do desfecho (tabela 3).

O hazard ratio-HR evidenciou que pacientes com excreção urinária de sódio entre 2,52-3,11 g apresentaram menor risco para falência renal (figura 2). Ao considerar o 1º quintil como referência, o 2º quintil apresentou um HR (intervalo de confiança para 95 %- IC95%) de 0,245 (0,660-0,912), $p=0,036$; 3º quintil: HR de 0,787 (0,260-2,380), $p=0,787$; 4º quintil: HR de 0,770 (0,263-2,260), $p=0,634$; 5º quintil: HR de 0,741 (0,219-2,209) $p=0,630$ (tabela 3). Nos demais quintis de excreção urinária de sódio não houve diferenças estatísticas para o desfecho renal (tabela 3).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal

		Todos (n=205)	Desfecho		p
			Sim (n=37)	Não (n=168)	
Idade (anos)		64,8±12,7	55,2±12,4	66,9±15,6	<0,01
Homens (%)		53,1	48,6	54,2	0,67
Raça (%)					
	Negros	4,8	5,4	4,8	0,11
	Asiáticos	0,5	2,7	0	
	Branco	94,7	91,9	95,2	
Escolaridade (%)					
	< Primeiro grau	80,5	73,0	82,2	0,30
	Primeiro grau	7,8	10,8	7,1	
	Segundo grau	9,8	16,2	8,3	
	Superior	1,9	0	2,4	
Fumantes ativos (%)		11,9	27,0	8,3	<0,01
Cons. de álcool (%)		4,7	8,1	3,9	0,56
Etiologia da DRC (%)					
	Hipertensiva	40	32,4	41,7	0,45
	Diabetes	17,5	21,6	16,1	
	Glomerular	5,9	10,8	5,4	
	Outros	36,6	35,2	36,8	
Hipertensão (%)		97,4	100	96,9	0,64
Diabetes (%)		39,1	37,8	39,5	0,98
DCV prévia (%)		39,5	43,2	38,6	0,74
Dislipidemia (%)		78,2	75,6	78,8	0,87
Anti-hipertensivos					
	Diuréticos	81,7	82,6	81,5	0,90
	BSRAA	81,5	89,2	79,8	0,18
	Outros	26,3	18,9	27,9	0,26
Classes de anti-hipertensivos (n)		2(2-3)	2(2-3)	2(1-3)	0,42
PAS média (mm Hg)		134,4±18,1	134,9±16,1	134,3±18,5	0,85
PAD média (mm Hg)		78,8±10,7	82,1±10,4	78,2±10,7	0,06
IMC (Kg/m ²)		25,8±5,3	25,5±3,8	26,2±4,8	0,40

DRC: doença renal crônica; DCV: doença cardiovascular; BSRAA: bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; PAS média: média de todos os valores de pressão arterial sistólica disponíveis de cada paciente; PAD média: média de todos os valores de pressão arterial sistólica disponíveis de cada paciente; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2. Dados laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal

	Todos (n=205)	Desfecho		P
		Sim (n=37)	Não (n=168)	
Intervalos de excreção de sódio				
0,54 - 2,51 g	41	18,9%	20,2%	0,08
2,52 - 3,11 g	41	10,8%	22,1%	
3,12 - 3,97 g	41	21,6%	19,6%	
3,98 - 5,24 g	41	35,1%	16,7%	
5,26 - 13,80 g	41	13,6%	21,4%	
Ácido úrico (mg/dL)	6,9±1,9	6,8±2,0	6,9±1,9	0,59
Cálcio (mg/dL)	9,6±0,5	9,5±0,4	9,6±0,5	0,08
Cl. Creatinina (mL/min)	26(19-41)	20(16-24)	28(19-42)	<0,01
Creatinúria (mg/24H)	913(699-1168)	974(837-1171)	882(670-1165)	0,14
nPNA (g/kg)	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,3	0,63
Creatinina (mg/dL)	2,6±1,1	3,5±1,6	2,4±0,9	<0,01
Fósforo (mg/dL)	4,1±0,7	4,5±0,9	4,0±0,6	<0,01
PCR (ml/dcl)	0,5(0,2-0,95)	0,5(0,2-1,31)	0,5(0,2-0,9)	0,65
Potássio (mEq/L)	4,9±0,5	5,0±0,6	4,8±0,5	0,11
Potássio urinário (mEq/24h)	40,2±17,9	38,0±17,5	40,8±18,0	0,41
Albumina (g/L)	4,2±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	0,37
Proteinúria (g/24h)	0,3(0,17-0,6)	0,6(0,4-2,1)	0,3(0,2-0,6)	<0,01
Índice (g/g)	0,4(0,2-0,7)	0,7(0,4-2,1)	0,3(0,2-0,6)	<0,01
PTH (pg/ml)	111(74-160)	134(81-177)	96(62-145)	0,03
Sódio (mEq/L)	140,6±3,0	140,1±2,8	140,7±3,0	0,33
Sódio urinário (mEq/24h)	166,3±75,3	166,3±59,3	166,3±78,7	0,12
Sódio urinário (g)	3,9±1,7	3,9±1,4	3,9±1,8	0,12

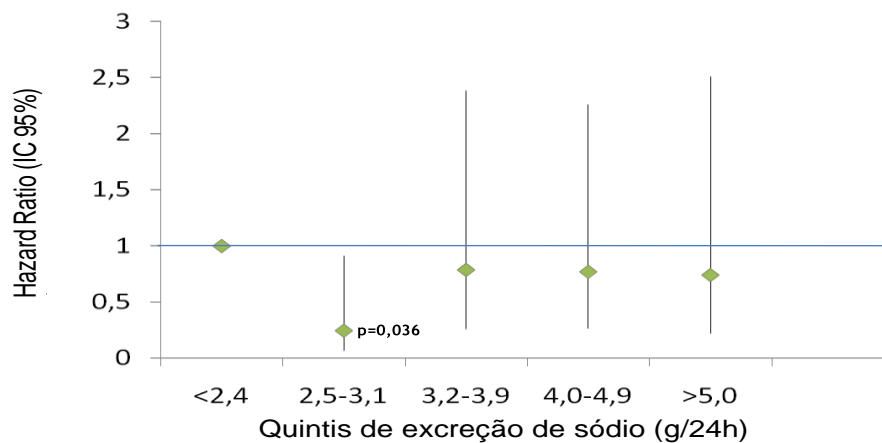
Cl. creatinina: clearance de creatinina; npna: nitrogênio proteico; índice: proteinúria/creatininúria; PTH: hormônio da paratireoide.

Tabela 3. Regressão de Cox múltipla dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de falência renal

	HR	IC		p
		Inferior	Superior	
Idade (anos)	0,956	0,934	0,979	<0,001
Tabagismo				
Nunca		Referência		
Ativo	4,247	1,687	10,689	0,002
Inativo	2,408	1,035	5,602	0,041
Cl. Creat. (mL/min)	0,941	0,91	0,973	<0,001
Índice (g/g)	1,501	1,179	1,910	0,001
Intervalos de excreção de sódio				
0,54 - 2,51 g		Referência		
2,52 - 3,11 g	0,245	0,066	0,912	0,036
3,12 - 3,97 g	0,787	0,260	2,380	0,671
3,98 - 5,24 g	0,770	0,263	2,260	0,634
5,26 - 13,80 g	0,741	0,219	2,509	0,630

Cl. Creat: clearance de creatinina; índice: proteinúria/creatininúria; intervalos de excreção de sódio: quintis de excreção urinária de sódio

Figura 2. Associação entre excreção urinária de sódio e risco de falência renal (Análise de Cox).



** Ajustado para idade, clearance de creatinina, tabagismo e proteinúria.

Do total de 205 pacientes, 25,3% faleceram durante o período de seguimento. O maior número de eventos (28,8 %) ocorreu no 2º quintil com uma excreção urinária de sódio entre os valores de 2,52-3,11 g. As principais causas de óbito englobaram: 23 eventos (44,2 %) por doença infecciosa, 18 (34,6%) por causas cardiovasculares, 05 óbitos (9,6%) decorrentes de neoplasia e 06 (11,6 %) mortes por outras causas. Os pacientes que apresentaram o desfecho óbito evidenciavam diferenças estatísticas nas seguintes variáveis: idades mais avançadas ($p= 0,05$), maior proporção de doença cardiovascular prévia ($p < 0,001$), menor clearance de creatinina ($p < 0,01$) e menor creatininúria ($p= 0,01$) (tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito

	Todos (n=205)	Desfecho		p
		Sim (n=52)	Não (n=153)	
Idade (anos)	64,8±12,7	72±12,3	62,2±15,9	0,05
Homens (%)	53,1	48,1	54,9	0,49
Raça (%)				
Negros	4,8	5,8	4,6	0,78
Asiáticos	0,5	0	0,7	
Branco	94,7	94,2	94,8	
Escolaridade (%)				
<Primeiro grau	80,5	84,6	79,1	0,76
Primeiro grau	7,8	5,8	8,5	
Segundo grau	9,8	9,6	9,8	
Superior	1,9	0	2,6	
Fumantes ativos (%)	11,9	18,4	9,7	0,27
Cons. de álcool (%)	4,7	8,2	3,5	0,31
Etiologia da DRC (%)				
Hipertensiva	40	36,8	41,9	0,70
Diabetes	17,5	19,7	16,3	
Glomerular	5,9	7,9	4,7	
Outros	36,6	35,6	37,1	
Hipertensão (%)	97,5	100,0	96,6	0,19
Diabetes (%)	39,1	48,0	36,2	0,14
DCV prévia (%)	40,0	60,4	35,5	<0,001
Dislipidemia (%)	78,2	76,6	78,8	0,75
Anti-hipertensivos				
Diuréticos	81,7	84,0	80,2	0,59
BSRAA	81,5	85,5	79,1	0,25
Outros	26,3	21,1	29,5	0,19
Classes de anti- hipertensivos (n)	2(2-3)	2(2-3)	2(2-3)	0,77
PAS média (mm Hg)	134,4±18,1	130,2±20,4	135,7±17	0,19
PAD média (mm Hg)	78,8±10,7	74,3±10,6	80,4±10,4	0,71
IMC (Kg/m ²)	25,8±5,3	25,0±3,8	26,2±4,8	0,16

DRC: doença renal crônica; DCV: doença cardiovascular; BSRAA: bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; PAS média: média de todos os valores de pressão arterial sistólica disponível de cada paciente; PAD média: média de todos os valores de pressão arterial sistólica disponível de cada paciente; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 5. Dados laboratoriais dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito

	Todos (n=205)	Desfecho		P
		Sim (n=52)	Não (n=153)	
Intervalos de excreção de sódio				
0,54 - 2,51 g	41	19,2%	20,3%	0,37
2,52 - 3,11 g	41	28,8%	17,0%	
3,12 - 3,97 g	41	21,2%	19,6%	
3,98 - 5,24 g	41	15,4%	21,6%	
5,26 - 13,8 g	41	15,4%	21,5%	
Ácido úrico (mg/dL)	6,9±1,9	6,7±2,3	6,9±1,7	0,15
Cálcio (mg/dL)	9,6±0,5	9,6±0,50	9,6±0,46	0,27
Cl. Creatinina (mL/min)	26(19-41)	22,4(15,4-34,1)	27,1(19,4-41,4)	<0,01
Creatinúria (mg/24H)	913(699-1168)	815,1(639,3-1030,8)	952,7(716,9-1282,9)	0,01
nPNA (g/kg)	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,3	0,25
Creatinina (mg/dL)	2,6±1,1	2,7±1,2	2,5±1,1	0,26
Fósforo (mg/dL)	4,1±0,7	4,3±0,8	4,0±0,7	0,15
PCR (ml/dcl)	0,5(0,2-0,9)	0,5(0,3-1,3)	0,5(0,2-0,9)	0,15
Potássio (mEq/L)	4,9±0,5	4,9±0,5	4,9±0,5	0,93
Potássio urinário (mEq/24h)	40,2±17,9	37,7±14,8	41,2±18,8	0,18
Albumina (g/L)	4,2±0,4	4,1±0,4	4,3±0,4	0,19
Proteinúria (g/24h)	0,3(0,2-0,6)	0,3(0,2-0,6)	0,4(0,2-0,7)	0,71
Índice (g/g)	0,4(0,2-0,7)	0,3(0,2-0,7)	0,4(0,2-0,8)	0,80
PTH (pg/ml)	111(74-160)	117,7(70,2-175,8)	107,5(73,8-152,4)	0,50
Sódio (mEq/L)	140,6±3,0	140,3±2,9	140,8±3,0	0,90
Sódio urinário (mEq/24h)	166,3±75,3	157,7±82,9	169,2±72,8	0,65
Sódio urinário (g)	3,9±1,7	3,68±1,9	3,95±1,7	0,65

Cl. creatinina: clearance de creatinina; npna: nitrogênio proteico; índice: proteinúria/creatininúria; PTH: hormônio da paratireoide.

Finalmente, o modelo de regressão de Cox múltiplo além dos quintis de excreção urinária de sódio, sofreu ajustamento para a idade, clearance de creatinina, pressão arterial diastólica, diabetes melito e doença cardiovascular prévia. As variáveis pressão arterial diastólica e diabetes melito mesmo não obtendo diferenças estatísticas nas análises preliminares, foram utilizadas no modelo de sobrevivência de Cox múltiplo (tabela 6). A idade evidenciou uma diferença estatística e nos pacientes com idades mais avançadas, eleva-se o risco para óbito hazard ratio-HR (intervalo de confiança para 95 %- IC95%) de 1,048 (1,015-1,081);

p=0,003. Não houve diferenças estatísticas entre os quintis de excreção urinária de sódio e o desfecho óbito (tabela 6).

Tabela 6. Regressão de Cox múltipla dos pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico de acordo com a ocorrência de óbito

	HR	IC		p
		Inferior	Superior	
Idade (anos)	1,048	1,015	1,081	0,003
Cl. Creat. (mL/min)	0,976	0,948	1,004	0,092
PAD (mm Hg)	0,979	0,945	1,015	0,251
DM	1,625	0,863	3,059	0,133
DCV	1,371	0,734	2,560	0,323
Intervalos de excreção de sódio				
0,54 - 2,51 g			Referência	
2,52 - 3,11 g	1,917	0,807	4,556	0,140
3,12 - 3,97 g	1,107	0,422	2,904	0,836
3,98 - 5,24 g	0,095	0,293	3,084	0,932
5,26 - 13,80 g	1,158	0,388	3,462	0,793

Cl. Creat.: clearance de creatinina; PAD: pressão arterial diastólica; DM: diabetes melito; DCV: doença cardiovascular; Intervalos de excreção de sódio: quintis de excreção urinária de sódio.

5. Discussão

Este estudo observou que a excreção urinária de sódio entre 2,52-3,11 g/dia, ao ser comparada com a referência 0,54-2,51 g/dia, associou-se a menor risco para falência renal em portadores de DRC em tratamento não dialítico. Estes valores encontram-se acima das recomendações das diretrizes atuais para o consumo de sódio tanto para populações saudáveis como para populações com injúrias definidas (18,19). Estão documentados os efeitos da alta ingestão de sódio sobre o risco de desenvolvimento e manutenção de níveis pressóricos elevados (23,25). Em pacientes com DRC já estabelecida, o consumo excessivo deste nutriente está associado ao aumento da proteinúria (36), o qual é um fator prognóstico ruim para a progressão da DRC (1).

Dentre os estudos que abordaram a excreção urinária de sódio como um marcador substituto da ingestão deste íon em populações com DRC já estabelecida, dois deles obtiveram uma associação significativa entre os níveis elevados de sódio e o risco de progressão de DRC (15,36), tal como doenças cardiovasculares (43). Vegter e colaboradores evidenciaram que a ingestão superior a 4,59 g/dia em pacientes recebendo medicamentos que atuam na inibição da enzima conversora de angiotensina atenua o efeito anti-proteinurico dessas medicações o que eleva o risco para a progressão da DRC (36). Nosso trabalho, após ajustar o modelo para diferentes variáveis, inclusive a proteinúria, não obteve associação significativa entre níveis mais elevados de excreção urinária de sódio e o desfecho renal.

O estudo de HE e colaboradores evidenciou que a excreção urinária de sódio superior a 4,47 g elevou em 54% o risco para a progressão da DRC (15). Contudo, em outras faixas de excreção de sódio, não houve diferenças estatísticas em relação aos valores mais baixos, ainda que esses estivessem acima das recomendações da OMS. Diferentemente do nosso estudo, o trabalho citado acima englobou grande

número de participantes negros que classicamente são mais sódio sensíveis do que os brancos que compunham a quase totalidade da casuística do presente trabalho. Outra diferença relevante em relação ao nosso trabalho: foi perdida a associação entre a excreção de sódio e desfecho renal após ajuste para a variável proteinúria.

Um trabalho que abordou pacientes com DRC e doença cardiovascular evidenciou que a excreção urinária de sódio superior a 4,54 g/dia elevou os riscos para DCV. Comparando-o ao presente trabalho, esse estudo também continha maior proporção de etnia negra, pacientes com HAS, obesidade, tabagismo e DM; alguns fatores de riscos conhecidos para o desenvolvimento de DCV (43).

Outro estudo observou relação inversa entre excreção de sódio e desfecho renal na DRC já estabelecida apenas no subgrupo de pacientes com elevada proteinúria (≥ 1 g/dia) (49). Não houve associação positiva sequer quando a excreção de sódio excedeu mais do que 3 g/dia. O corrente estudo difere do trabalho supracitado, uma vez que nossos pacientes não atingiram níveis tão elevados de proteinúria (média 0,3 g/dia). Talvez na presença de proteinúria elevada e refratária ao tratamento, a ingestão de sódio não seja um fator de risco para a progressão da DRC ou o contrário seja um fator de risco relativamente pequeno ao ser comparado a outros fatores de risco.

O mesmo resultado do trabalho de Fan foi encontrado por Merlin e colaboradores em pacientes com DM tipo 1. Evidenciaram que na presença de albuminúria severamente elevada, a excreção urinária de sódio < 102 mmol (2,34 g/dia) foi associada a maior incidência cumulativa de falência renal (46). O trabalho de Merlin continha menores proporções de pacientes com HAS e média de idades inferiores. Já em pacientes com DM tipo 2 e ausência de DRC, a mortalidade por

todas as causas foram inversamente associada com a excreção urinária de sódio, ou seja, para cada aumento de 100 mmol (2,29 g/dia) de sódio, foi reduzido o risco de mortalidade em 28% (45).

No presente trabalho não houve diferenças estatísticas entre os quintis de excreção urinária de sódio com o desfecho óbito. Houve um risco elevado no intervalo que englobava a faixa de excreção de sódio entre 2,52-3,11 g/dia, contudo sem significância $p=0,140$. A variável idade foi a única estatisticamente significativa no modelo de regressão de Cox múltiplo. Em pacientes com DRC já estabelecida, com o aumento da idade eleva-se o risco para mortalidade por todas as causas. Isto pode estar associado a relação entre o aumento de idade, sarcopenia e aumento do risco para mortalidade (58).

Alguns autores mencionam que a ingestão de sódio dentro da faixa de recomendação da OMS possa constituir fator prognóstico negativo (48,44). Alderman e col. sugerem que a ingestão de sódio inferior a 2 g/dia eleva a renina no plasma e a secreção de aldosterona. Outros trabalhos evidenciaram a associação entre ingestão de sódio inferior a 2 g/dia com os efeitos vasculares endoteliais e agentes estimuladores de inflamação (48); aumento da ativação do SRAA, norepinefrina e angiotensina II (54); maior ativação do sistema simpático e aumento dos níveis de colesterol e triglicérides (55).

Em pacientes com alto risco cardiovascular, O' Donnel utilizou a faixa de ingestão de sódio entre 4,00-5,99 g/dia como a referência, pois foi o intervalo associado ao menor risco de todos os eventos CV. Em seu trabalho, a ingestão < 3 g/dia aumentou o risco de mortalidade CV o que pode sugerir a ativação do SRAA como um papel importante em ingestões menores de sódio (34). Além disso, outros estudos que não abordaram pacientes com DRC corroboram que uma associação entre ingestão de sódio e desfechos desenhe uma curva J (23,32,47-49). Porém,

estes estudos foram realizados em populações com ausência de DRC já estabelecida e avaliou outros desfechos em detrimento à progressão da DRC.

Ao analisar o valor médio da excreção urinária de sódio de todos os trabalhos abordados, notamos que este se encontra muito acima da recomendação da OMS. Mesmo naqueles trabalhos que englobavam orientações nutricionais realizadas pela equipe multidisciplinar, a meta da ingestão desse nutriente não foi atingida pela maioria dos participantes dos estudos. Isto permite levantar a hipótese que talvez a dieta da maioria dos países esteja baseada em alimentos com alto teor de sódio, adicionados para melhorar o paladar, tal como conservante na indústria alimentícia. O que permanecerá em discussão é definir qual a zona ideal no consumo de sódio, ou seja, uma faixa viável de ser atingida associada a redução do risco de desfechos negativos.

Neste trabalho outras variáveis utilizadas no modelo de Regressão de Cox múltipla para o desfecho renal evidenciaram uma diferença estatística: idade, clearance de creatinina e índice. Outro ponto interessante foi que o fumante ativo mostrou um HR 4,24 vezes na ocorrência da entrada em diálise. Este resultado corrobora as pesquisas quanto à progressão da DRC em fumantes ativos (50). Dados experimentais evidenciam que a nicotina em ação no túbulo proximal provoca a biossíntese de citocinas pró-fibróticas e pró-inflamatórias e pode acelerar a progressão da DRC (51), tal como a desregulação de mediadores vasoconstritores e vasodilatadores que atuam na arteríola eferente (52). Conseqüentemente, ao excesso de substâncias vasoconstritoras e as citocinas ocorre a formação de nódulos focais semelhantes ao encontrados na nefropatia diabética (53).

Este estudo deve ser interpretado levando em conta as suas limitações. Em primeiro lugar, este é um trabalho observacional o qual não permite conclusões da causalidade da ingestão de sódio sobre os desfechos avaliados. Apenas duas amostras de urina de 24h podem não ser suficiente para estimar com elevada precisão a ingestão habitual de sódio. Já como pontos fortes: podemos citar a utilização da coleta de urina de 24h, considerada o padrão ouro para mensurar a ingestão de sódio (56) o qual permitiu o estabelecimento de associações estatisticamente significantes. Além de que, não encontramos na literatura estudos brasileiros abordando a associação entre a ingestão de sódio e a ocorrência de desfechos: falência renal e óbito em pacientes com DRC já estabelecida, o que valoriza o presente estudo.

6. Conclusão

Em conclusão, a excreção urinária de sódio entre os valores de 2,52-3,11 g foi associada ao menor risco para a progressão da DRC para falência renal. Não houve associação entre níveis de excreção urinária de sódio e óbito. Esses resultados depõem a favor de uma restrição moderada de sódio, todavia acima do recomendado pela organização mundial da saúde, a ser empregada no manejo da DRC. Porém, novos experimentos clínicos são necessários para testar o efeito da ingestão de sódio sobre os desfechos em portadores de DRC.

7. Referências

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2012; 39: S1-S266.
2. Go S et al. Chronic Kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalizations. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296 – 1305.
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Int Med* 2004; 164: 659-663.
4. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80(6): 572-586.
5. Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: A Sensitivity Analysis Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2006; 53: 218-228.
6. Sesso R. Diálise Crônica no Brasil- Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011.
7. Oliveira MB, Romão Jr JE, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: Epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl.* 2005 ;(97): 82-86.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. p.: 37 p.: il.
9. Wang F, He K, Wang J, Zhao MH, Li Y, Zhang L, Saran R, Bragg-Gresham JL. Prevalence and Risk Factors for CKD: A Comparison Between the Adult Populations in China and the United States. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(5): 1135-1143.
10. Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol.* 2015; 4(1): 83-91.

11. Garland JS. Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014; 29 (7): 347-55.
12. Júnior UFE, Elihimas HCS, Lemos VM, Leão MA, Sá MPBO, França EET, LEMOS A, Valente LM, Filho BM. Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática. *J. Bras. Nefrol* 2014; 36 (4): 519-28.
13. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, Ruospo M, Tong A, Strippoli GF. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 23(4): CD011998.
14. Gang Jee Ko, Yoshitsugu Obi, Amanda R. Tortoricci Kamyar Kalantar-Zadeh. Dietary Protein Intake and Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20(1): 77–85.
15. He J, Mills KT, Appel LJ, Yang W, Chen J, Lee BT, Rosas SE, Porter A, Makos G, Meir MR, Hamm LL, Kusek JW. Urinary Sodium and Potassium Excretion and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 1202-1212.
16. Chang AR, Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. *Annu Rev Nutr.* 2017; 21(37): 321-346.
17. Wright JA, Cavanaugh KL. Dietary sodium in chronic kidney disease: a comprehensive approach. *Semin Dial.* 2010; 23(4): 415-421.
18. WHO. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
19. Elliott P. Sodium intakes around the world. Background document prepared for the Forum and Technical meeting on Reducing Salt Intake in Populations (Paris 5–7 October 2006). Geneva, World Health Organization, 2007.
20. Zhu H, Pollock NK, Kotak I, Gutin B, Wang X, Bhagatwala J, Parikh S, Harshfield GA, Dong Y. Dietary sodium, adiposity, and inflammation in healthy adolescents. *Pediatrics.* 2014;133(3): 635-642.
21. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension.* 2003; 42(6): 1093–1099.

22. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2004; 3: CD004937.
23. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Scidlrová J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovský J, Kawccka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA. Fatal and Nonfatal Outcomes, Incidence of Hypertension, and Blood Pressure Changes in Relation to Urinary Sodium Excretion. *Jama*. 2011; 305: 1777-1785.
24. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 34: f1326.
25. Mente A, O'donnell MJ, Rangarajan S, Mcqueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, Lanas F, Puoane T; Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 601-611.
26. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2011, (7): CD009217.
28. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 16281–16286.
29. Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, Morrow JD, Egan BM. Low-Sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. *J. Hum. Hypertens*. 2009; 23: 826–835.
30. Rugale C, Delbosc S, Cristol JP, Mimran A, Jover B. Sodium restriction prevents cardiac hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2003; 284: H1744–H1750.
31. Hummel SL, Seymour EM, Brook RD, Sheth SS, Ghosh E, Zhu S, Weder AB, Kovács SJ, Koliás TJ. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail*. 2013; 6: 1165–1171.
32. Strazzullo P, D'elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009; 339: b4567.

33. Garofalo C, Silvio Borrelli S, Michele Provenzano M, Stefano T, Carlo Vita C, Paolo Chiodini P, Minutolo R, Nicola L, Conte G. Dietary Salt Restriction in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2018; 10(6): 732.
34. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, Mcqueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Jeffrey P, Schmieder R. Urinary sodium and potassium excretion and risk of Cardiovascular Events. *Jama*. 2011; 306: 2229-2238.
35. Aviv A. Salt and hypertension: the debate that begs the bigger question. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 507–510.
36. Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti, P. Sodium Intake, ACE Inhibition, and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:165-173.
37. Slagman MCJ, Waanders F, Hemmelder MC, Woittiezinternis, AJ, Janssen WMT, Heerspink HJL, Navis G, Laverman GD. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomized controlled trial. *BMJ*. 2011; 26: 4343-4366.
38. Ritz E, Mehls O. Salt restriction in kidney disease--a missed therapeutic opportunity? *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 9-17.
39. Weir MR. Is it the low-protein diet or simply the salt restriction? *Kidney Int*. 2007; 71: 188–190.
40. Kitiyakara C, Chabrashvili T, Chen Y, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 2775–2782.
41. Hovater MB, Sanders PW. Effect of dietary salt on regulation of TGF- β in the kidney. *Semin Nephrol* 2012; 32(3): 269-276.
42. Mirkovic K, Frenay AS, Van Den Born J, Van Goor H, Navis G, De Borst MH, Nigram, C. Sodium Restriction Potentiates the Renoprotective Effects of Combined Vitamin D Receptor Activation and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Established Proteinuric Nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (8): 1293-1301.

43. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, Delafontaine P, Keane MG, Mohler E, Ojo A, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Steigerwalt S, Townsend R, He J. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2016; 315: 2200-2210.
44. Alderman, MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertensive*. 1995; 25: 1144-1152.
45. Ekincl EI, Clarke S, Thomas MC.; et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 703-709.
46. Merlin CT, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, Waden J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Groop P. The Association Between Dietary Sodium Intake, ESRD, and All-Cause Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 861-866.
47. Graudal N, Jurgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014; 27: 1129-1137.
48. Alderman MH, Cohen HW. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? *Am J Hypertens*. 2012; 25: 727-734.
49. Fan L, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urinary sodium excretion and kidney failure in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014; 86(3):582-588.
50. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol*. 2006;164(3): 263-271.
51. Rezonzew G, Chumley P, Feng W, Hua P, Siegal GP, Jaimes EA. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012; 12: 303-304.
52. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, Weir MR, Fink JC. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2007; 27: 342-345.

53. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol.* 2002; 33: 826-835.
54. Garg R, Williams GH, Hurwitz S, Brown NJ, Hopkins PN, Adler GK. Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. *Metabolism.* 29 Oct 2010.
55. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Dechaux M, Massy ZA, Phan O, Mothu N, Lacour B, Druke TB, Muntzel M. Dietary salt restriction accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005; 180:271–276.
56. World Health Organization (WHO) (2011) Strategies to monitor and evaluate population sodium consumption and sources of sodium in the diet. Report of a joint technical meeting convened by WHO and the Government of Canada. WHO, Geneva. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501699_eng.pdf. Accessed 09 Jan 2019.
57. Joon-Sung P, Kim S, Jo CH, Oh CH, Oh IH, Kim G-H. Effects of Dietary Salt Restriction on Renal Progression and Interstitial Fibrosis in Adriamycin. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39:86-96.
58. Lai S, Muscaritoli M, Andreozzi P, Sgreccia A, De Leo S, Mazzaferro S, Mitterhofer AP, Pasquali M, Protopapa P, Spagnoli A, Amabile MI, Molino A. Sarcopenia and cardiovascular risk indices in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy. *Nutrition.* 2018 Dec 11;62:108

8. Anexo

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação entre excreção urinária de sódio e desfechos duros em portadores de doença renal crônica não dependentes de diálise.

Pesquisador: Luis Cuadrado Martin

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 29354414.9.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.527.369

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos de emenda:

- 1) troca de equipe de estudo: substituição do pesquisador assistente João Roberto Fernandes Lisboa devido a problemas particulares de saúde familiar, pela pesquisadora Cecília Malheiro Cury
- 2) alterações do cronograma de execução que passarão para os seguintes períodos:
 - revisão de literatura: 02/06/16 a 01/08/16
 - coleta de dados: 04/08/16 a 02/02/17
 - redação científica: 03/02/17 a 16/09/17
 - submissão a revistas: 17/09/17 a 21/10/17

Objetivo da Pesquisa:

Constam no parecer 635.305

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Constam no parecer 635.305

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A troca do membro da equipe, bem como as alterações no cronograma não interferirá no delineamento inicial do presente projeto de pesquisa

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.527.369

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado adequadamente o novo cronograma de execução

Recomendações:

Ao termino da pesquisa solicitamos o envio do relatório final

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro ao CEP aprovação da troca de membros da equipe de estudo, a substituição do pesquisador assistente João Roberto Fernandes Lisboa pela pesquisadora Cecília Malheiro Cury e alteração do cronograma de execução com as seguintes alterações de datas:

- revisão de literatura: 02/06/16 a 01/08/16
- coleta de dados: 04/08/16 a 02/02/17
- redação científica: 03/02/17 a 16/09/17
- submissão a revistas: 17/09/17 a 21/10/17

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião de 02/05/16 aprovou:

- 1) troca de membros da equipe de estudo, a substituição do pesquisador assistente João Roberto Fernandes Lisboa pela pesquisadora Cecília Malheiro Cury;
- 2) alteração do cronograma de execução com as seguintes alterações de datas:
 - revisão de literatura: 02/06/16 a 01/08/16
 - coleta de dados: 04/08/16 a 02/02/17
 - redação científica: 03/02/17 a 16/09/17
 - submissão a revistas: 17/09/17 a 21/10/17 Sem necessidade de envio a CONEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_691111_E1.pdf	03/04/2016 17:19:07		Aceito
Outros	decl-466.pdf	27/03/2014 09:28:04		Aceito
Outros	decl-relat.pdf	27/03/2014 09:27:48		Aceito
Outros	autoriz-dirig.pdf	27/03/2014 09:27:24		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.527.369

Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoriz-uso.pdf	27/03/2014 09:26:25		Aceito
Folha de Rosto	capa.pdf	27/03/2014 09:25:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Associação entre excreção urinária de sódio e desfechos duros em portadores de doença renal crônica não dependentes de diálise.docx	20/03/2014 20:28:59		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 03 de Maio de 2016

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br